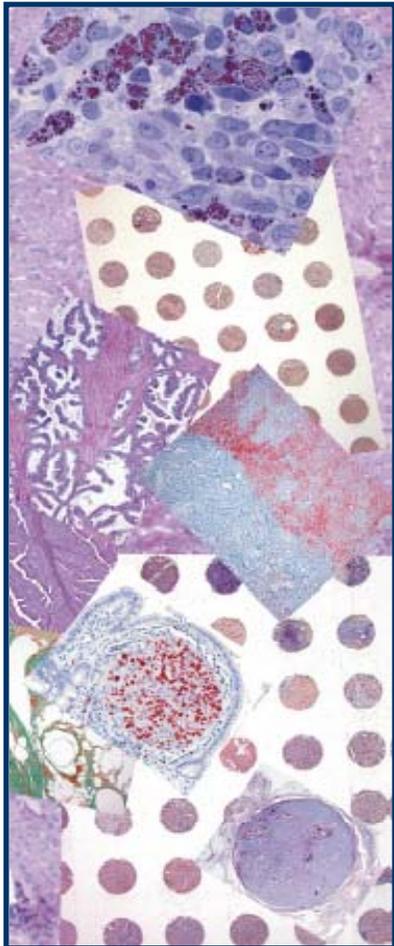




NCT

NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG



Gewebebanken für die Tumorforschung

P. Schirmacher

E. Herpel

Institut für Pathologie

Gewebebank des NCT

Universitätsklinik Heidelberg

Gewebebanken

- Was ist eine Gewebebank?
- Was sind Aufgaben einer Forschungsgewebebank?
- Welche Leistungen und Strukturen bietet eine Forschungsgewebebank?
- Welche Förderungen und Verbände existieren bislang in Deutschland?
- Was sind offene/kontroverse Fragen?
- Welche Lösungen/Zukunftskonzepte brauchen wir?

Gewebebanken?

Arten:

- Biobanken lt. Transplantgesetz
- Diagnostische Biobanken
- **Forschungs-Biobanken**
- Gemischte Biobanken

Ausrichtung:

- Kommerziell vs. **öffentlich-rechtlich** (Ertrag)
- Inhalt (Art des Biomaterials und der Daten)
- **Nutzer (Akademia, Industrie)**
- **Träger (Akademia, andere)**
- Lokalisation und Zuständigkeit
- **Physisch** vs. virtuell

Was sind die Aufgaben einer Forschungs-Gewebebank?

- Biomaterialien sammeln, lagern, administrieren
- Derivate erzeugen (z.B. Extrakte, TMAs)
- Projekte betreuen, dokumentieren, verfolgen (Projektmanagement)
- Biomaterial-nahe Technologien vorhalten, betreuen und anwenden (Technologie-Plattform)
- Qualitätsmanagement
- Weiterbilden
- Kooperieren (national/international)
- Öffentlichkeitsarbeit

Tumorforschung ist ohne Gewebebanken unmöglich

Policy NCT-Gewebebank NCT

- **Zentrale** und umfassende Standortstruktur
- **Forschungs- nicht Sammlungs-**
Orientierung: ‚Forschung möglich machen‘
- Umfassende Absicherung der **ethisch/**
rechtliche Rahmenbedingungen
- **Good scientific practice; Qualitäts-**
management; Qualitätssicherung
- **Integration und Berücksichtigung**
klinischer und pathologischer Expertise
- **Technologieentwicklung und -plattform**

Qualität Ausgangsmaterial

- >50% der homogenisierenden Analysen humaner Gewebe nutzen **unzureichend charakterisiertes Material** und sind daher fehlerhaft
 - Experten-Evaluation (Diagnose, homogene Bewertung, Qualität, Zusammensetzung)
 - Studienspezifische Parameter
 - Standard Entry- und Exit-Kontrollen
 - Standard Reporting und Dokumentation
- **Good scientific practice** bei Bewertung und Selektion ist wichtige Grundlage biomedizinischer Untersuchungen an humanem Gewebe
- Wesentlicher **wissenschaftlicher Beitrag**

Gewebebanking braucht Pathologie

- Diagnosesicherung
- Tumorzellgehalt
- Tumorstroma/
Fremdzellen
- Tumornekrose

- Makroskopische
Auswahl
- Schnittstelle Diagnostik
- Autolyse, operative
Artefakte
- Prozessierungsqualität

- Fachliche Expertise
- Prozesskompetenz Gewebe
- Qualitätsparameter

Gewebebanking braucht alle!

- Pathologie
- Klinische Fächer
- Epidemiologie
- Dokumentation
- Bioinformatik
- Klinische Studien
- Grundlagen- und Translationsforschung
- Klinische und wissenschaftliche Strukturen
- Förderinstitutionen

Struktur

NCT Gewebebank

Universität

Medizinische
Facultät

Institut für
Pathologie

betreibt

Gewebe
bank



DKFZ

Besonderheiten Gewebebanken

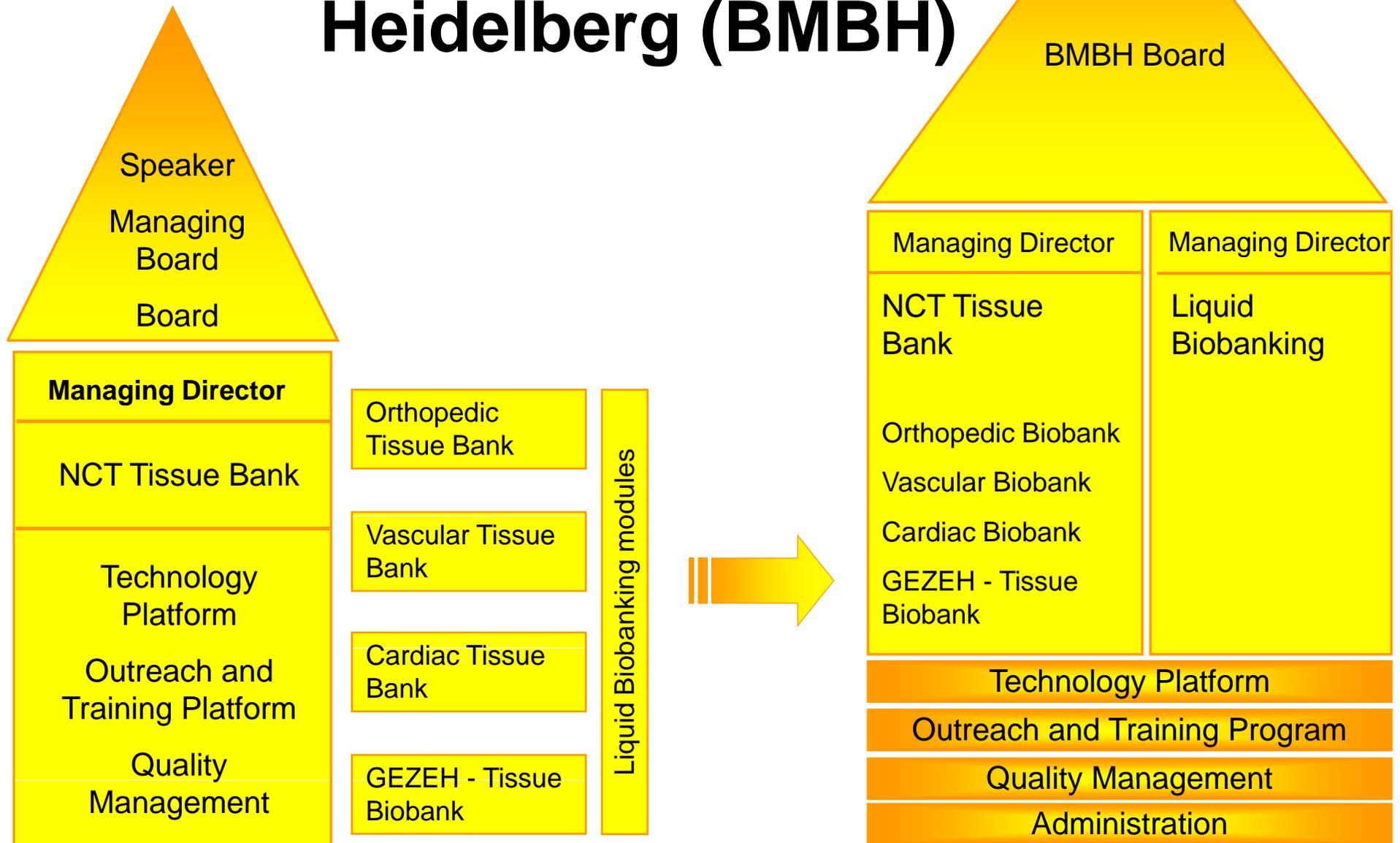
- Material (Gefrier- und Paraffingewebe)
- Probengewinnung (OP, lokal)
- Interferenz mit klinischer Diagnostik
- Lagerung und Aliquotierung
- Andere Derivate (Gewebeextrakte, TMA)
- Andere Technologien (Histologie, TMA, VM, LCM)
- Spezifische Expertise (Histologie, Histotechnik)
- Qualitätsmanagement (Akk vs. Zert.)

Gemeinsamkeiten

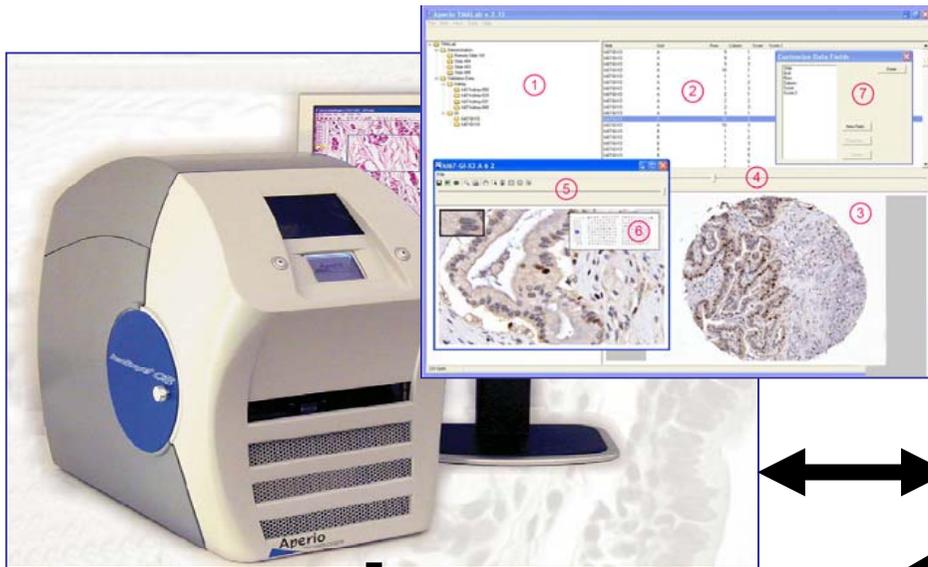
- Gesamtadministration
- IT, Probenadministration
- Synergien: QM, MTAs, Extraktionstechniken
- Übergreifende Projekte

Gewebebanken und übrige Biobanken
brauchen eigene Strukturen unter einem
gemeinsamen Dach

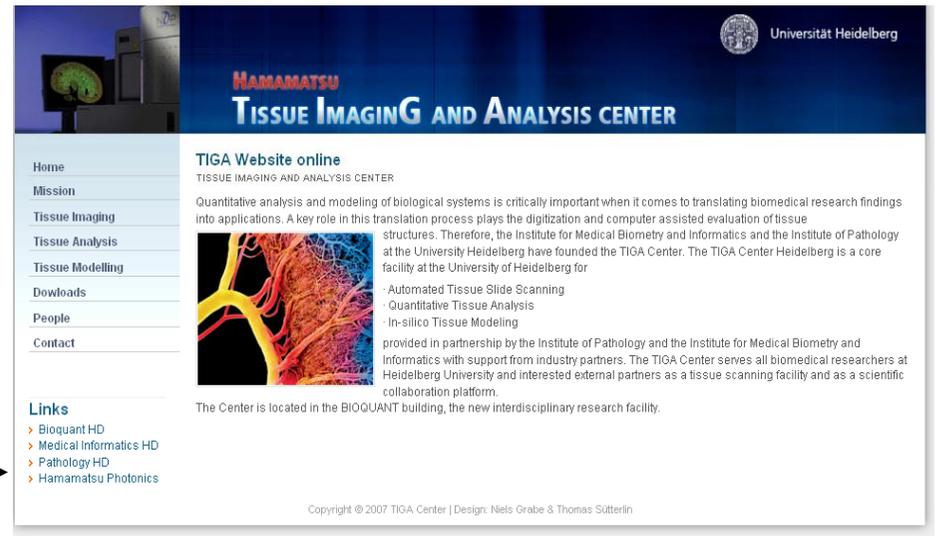
BioMaterialBank Heidelberg (BMBH)



Gewebebank als Technologieplattform



MTA-VM
(Pathologie)



Technologieentwicklung/ quantitative
Marker-Analysen (TIGA)

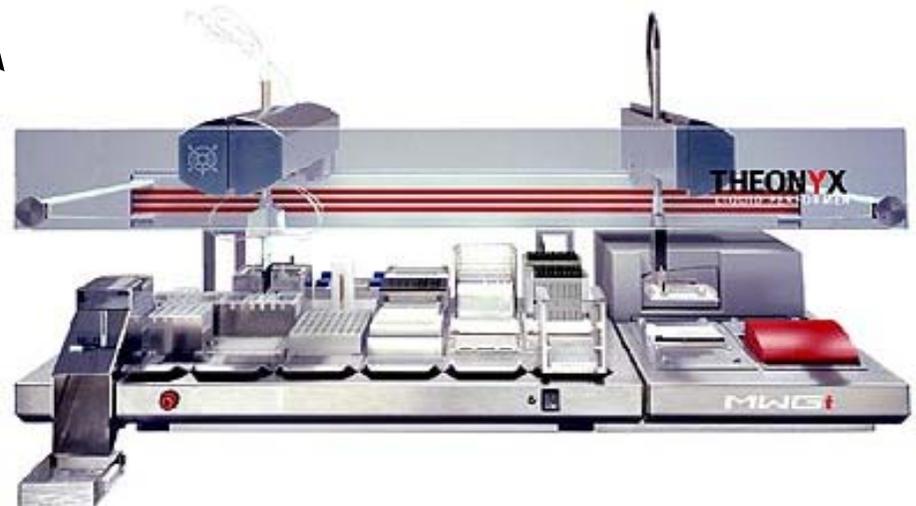
Gewebebank NCT Heidelberg



Bioinformatik



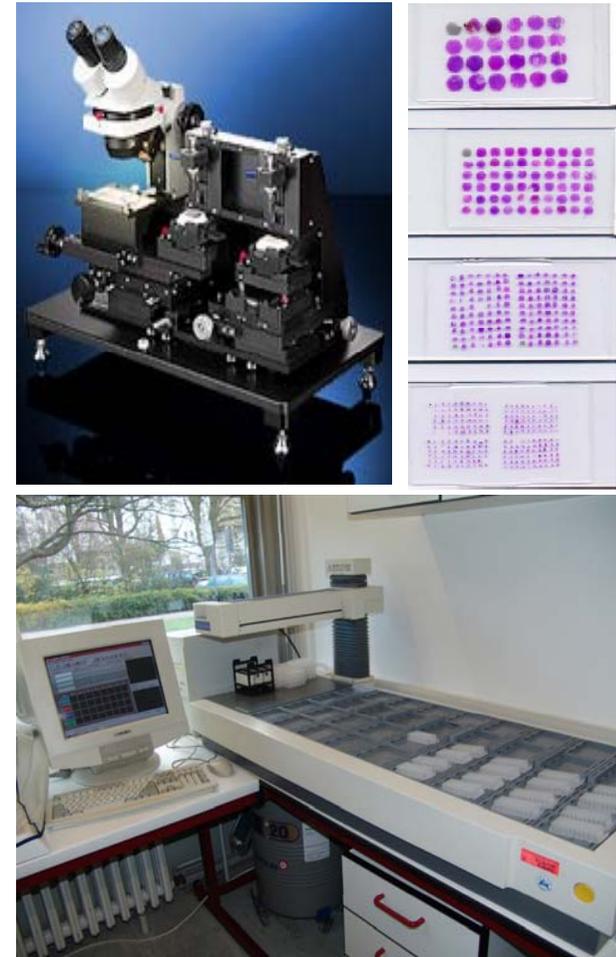
Paraffin-Profiling (Pathologie)



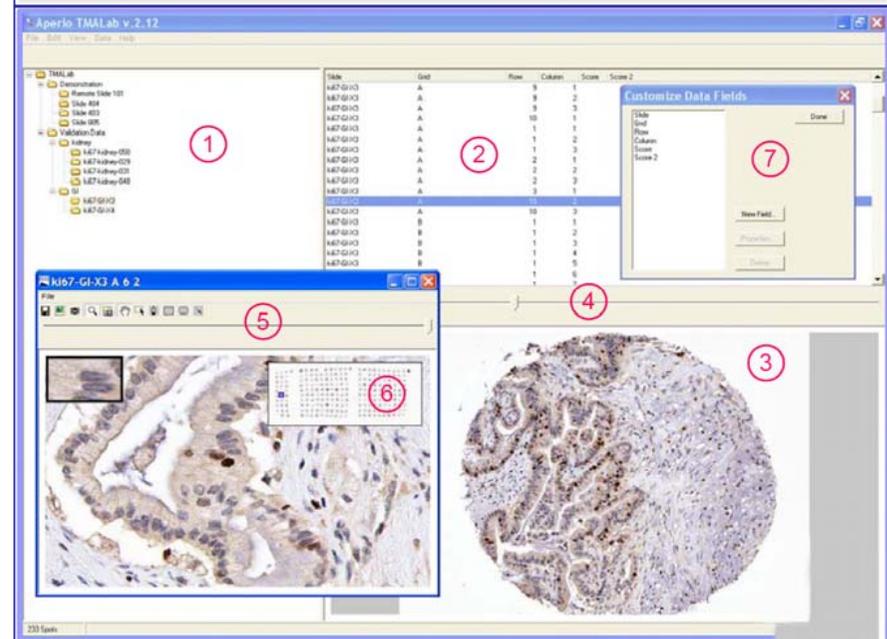
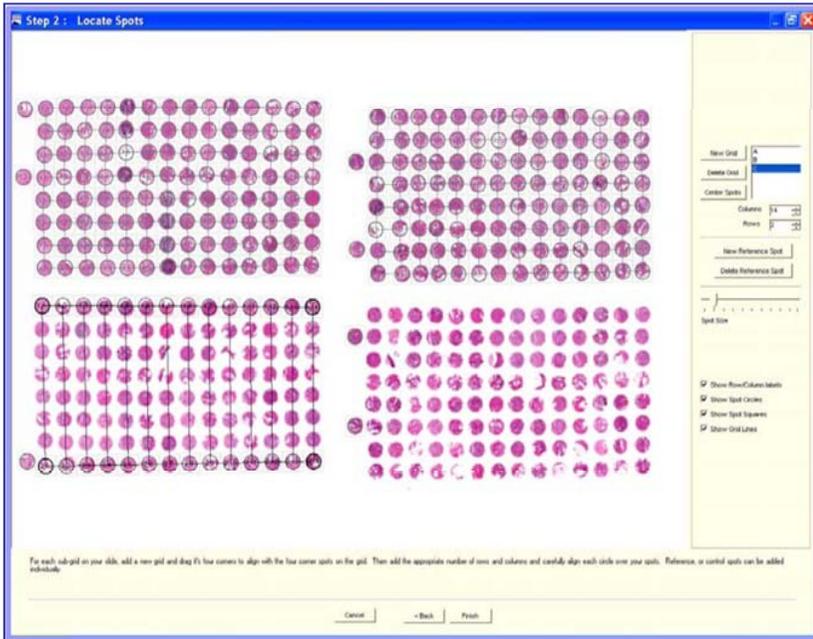
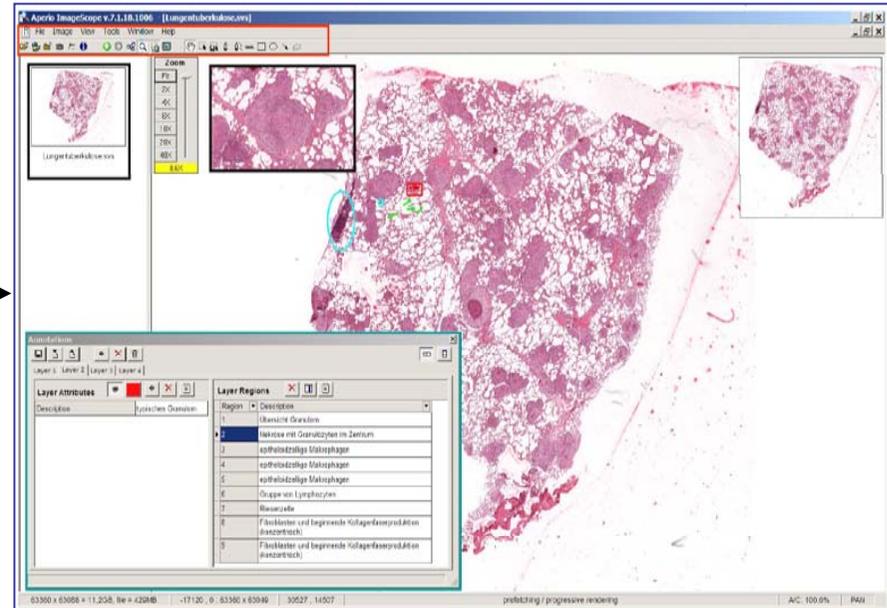
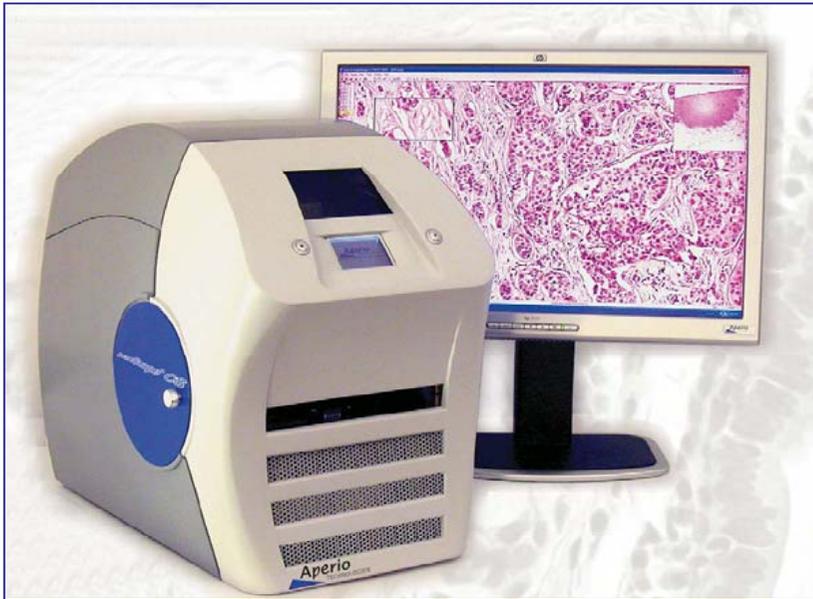
Technologieplattform Gewebebank



- Histotechnologie
- Immunhistologie (aut.)
- Multi-Tissue-Arrays (aut./man.)
- Extrakte (Nukleinsäuren, Proteine)
- Laser-Mikrodissektion
- Virtuelle Mikroskopie/Bildanalyse
- *MALDI-Imaging*
- Projektbearbeitung
- Erstellung von Kollektiven
- Dokumentation und Archivierung
- Referenz- und Trainingsleistungen



Digitalisierung und Auswertung

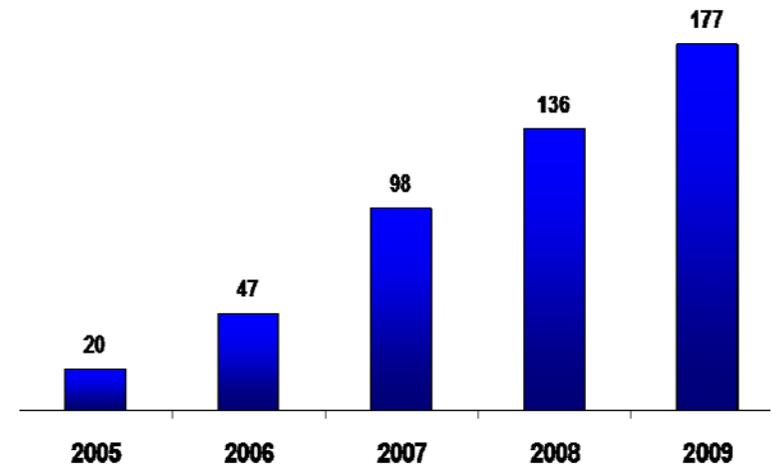


Leistungen

Projektstatus

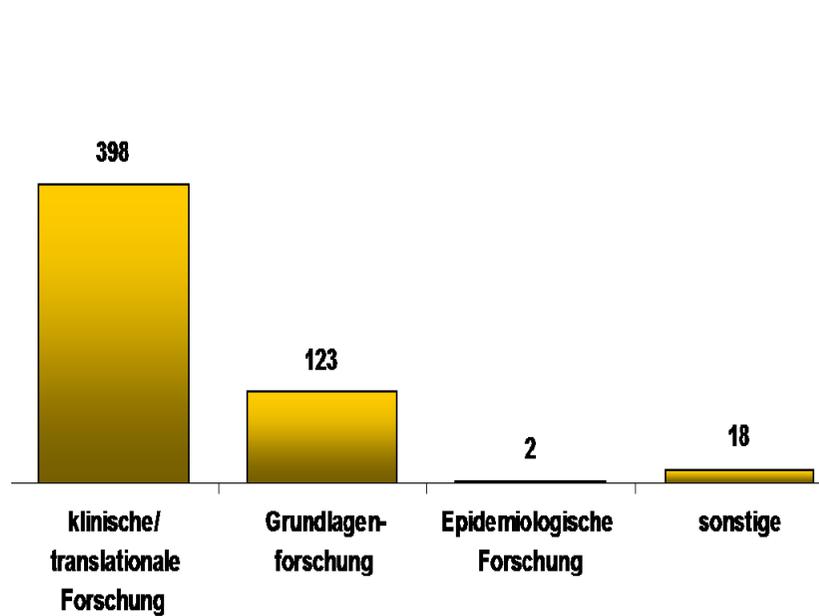


- Projekte: 685 (03/2011)
- Erfüllungsquote: >96%
- Multi-Tissue-Arrays: 60
- Gefriergewebe: 11.000 Proben (steigend; + 10.000 Altproben)
- Paraffinarchiv (>500.000 Proben)

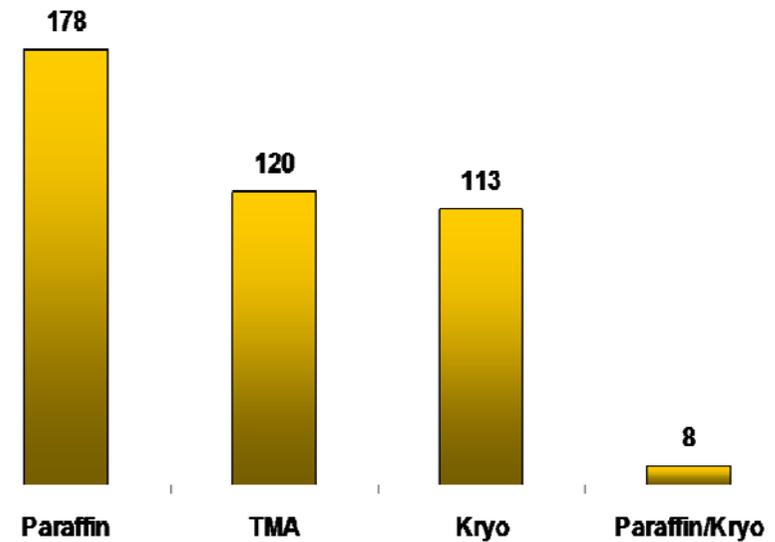


Hoher Nutzungsgrad; international eine der aktivsten Gewebebanken

Projektarten



Materialien



Verbundprojekte



- Populationsbasierte nationale und internationale epidemiologische Studien (e.g. DACHS, IMPACT, EPIC (Colon/Pancreas, D), ColoCare)
- Nationale Forschungsverbände (e.g. SFB/TRR77 (HCC); KOSAR (Sarkom))
- Gesundheitsnetzwerke (DNTK, DZL)
- Klinische Multicenterstudien (IITs, e.g. INNOVATION, SELECT)

Plattform-/Maklerfunktion wichtig für Community

Kooperation Epidemiologie

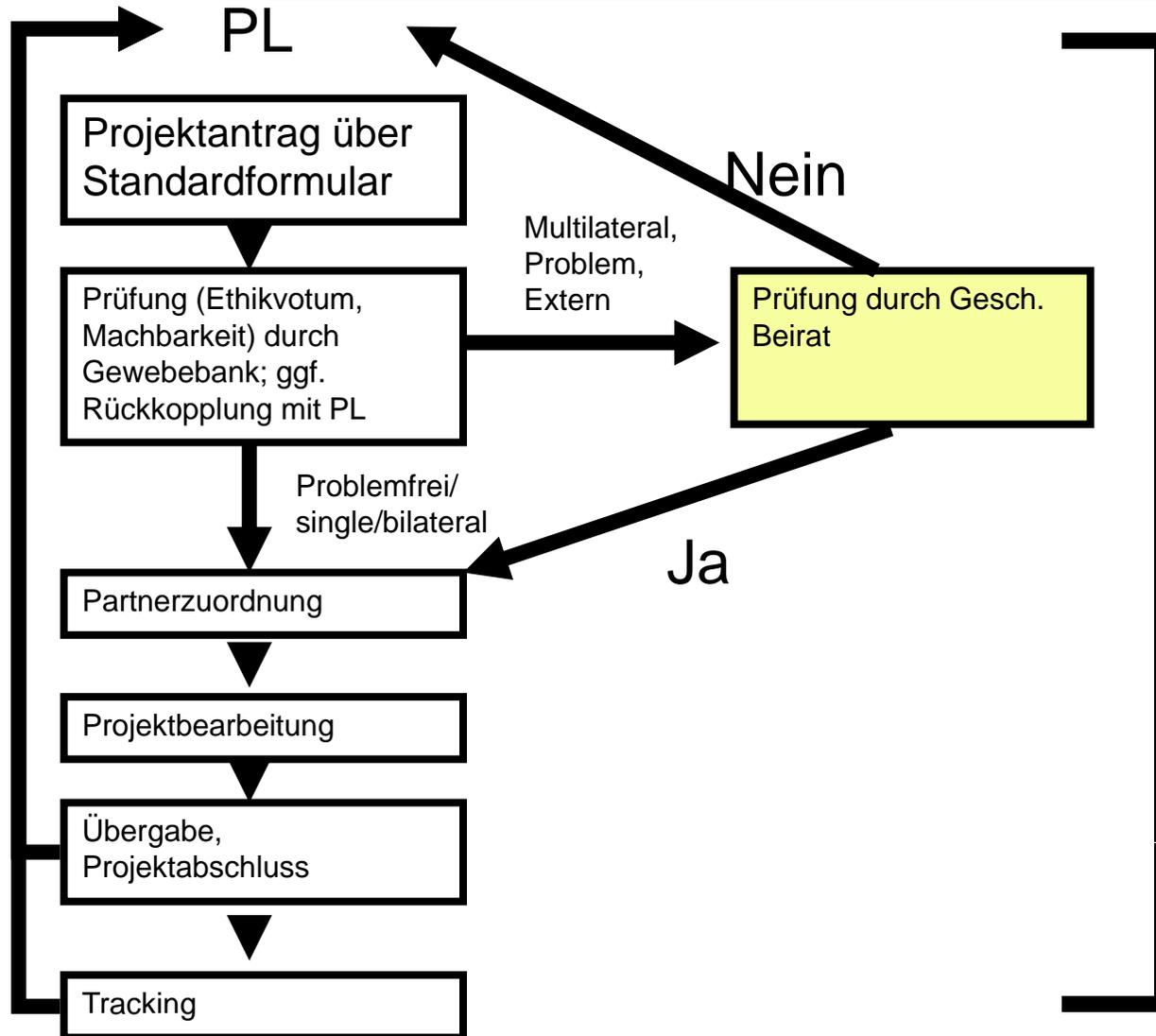


- Populationsbasierte nationale und internationale epidemiologische Studien (DACHS, IMPACT, EPIC, ColoCare)
 - Projektplanung
 - Kollektive
 - Core-Funktion



Projekt- und Qualitätsmanagement

Projektmanagement



Reviews:

Beirat
(halbjährlich)

NCT-Leitung
(jährlich)

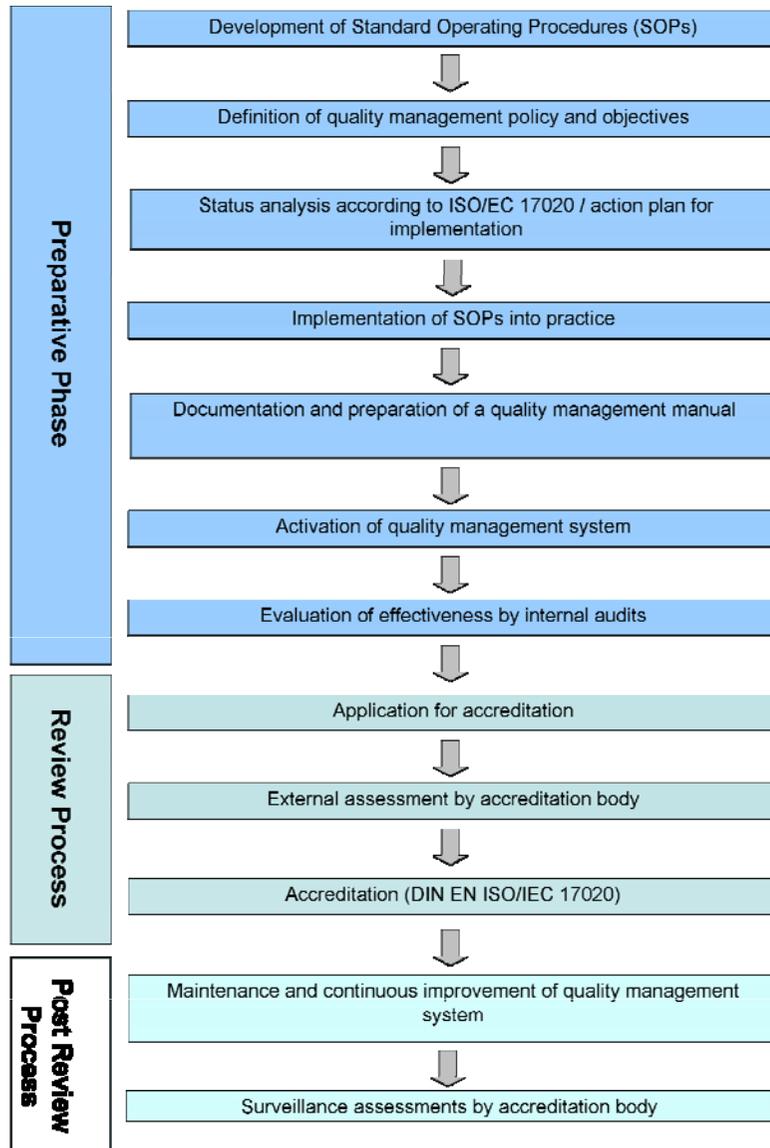
International
(alle 3 Jahre;
Bereich G)

SOPs



Structural SOPs	Scientific/Procedural SOPs
Responsibilities of leadership	Patient consent/documentation
Definition of politics	Entry controls of fresh tissues and other materials by pathologists
Definition of aims	Asservation of fresh tissues
Organisation	Storage of fresh frozen tissues
Description of functions	Processing of tissues/materials
Training schedules	Project coordination
Training plans	Exit control of requested material including expert pathological-anatomical report
Withdrawal of consent	Tracking of projects

Akkreditierung



- 2007 Sektorkomitee der DAP (heute DAkKS): Gewebebanken sind akkreditierbar
- 2009 Akkreditierung der NCT-Gewebebank nach DIN EN ISO/IEC 17020 : 2004

Ethik und Datenschutz

Spenderwille - Forschungsinteresse

- Einverständnis
- Datensicherheit
- Bestmögliche Nutzung

Deutscher Ethikrat (2010)

- Forschungs-Biobankendefinition
 - ‚Gefährdungs‘-abhängig
- Biobankgeheimnis
 - Intern (GO, Nutzerinstruktion)
 - Extern (Zugriff)
- Projektunabhängiges Sammeln
 - Keine projektspezifische Aufklärung und Nutzung
- Aufklärung
 - Nicht spezifiziert (Aufnahme)

Ethische Fragen



- **Umfassende Prüfung und Ethikvotum**
 - Prospektive Sammlung (2005; projektunabhängig)
 - Freigabe retrospektive Gewebesammlung (2005)
- **Informed Consent**
 - Einheitlich für alle Materialien und Daten (2006)
 - Patientenaufnahmevertrag (2009) (automatische Negativmeldung)
- **Forschungsfördernde Einrichtungen**
 - Anerkennung durch DFG, Krebshilfe (2006)
- **Datenschutzkonzept**

Einverständnis



- Bei prospektiver Sammlung individuelles, standardisiertes Einverständnis (noch)
 - Ethikvotum
 - Information bei Verweigerung
- Bestandteil des Klinikumsaufnahmevertrags
 - Obligate Beantwortung
 - Automatische Meldung bei ‚Nein‘ an Gewebebank
- Nachträgliche Verweigerung jederzeit möglich
- Bei retrospektiven Proben (>3 Jahre) kein Einverständnis erforderlich
 - Ethikvotum

Hoher Aufwand zur Ermittlung des realen Patientenwillens

Einverständnis

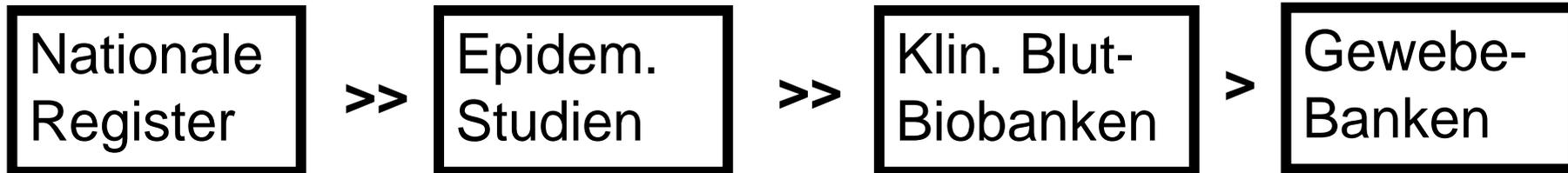


- Breit (nicht global), nicht projektabhängig
- Zeitlich unbefristet
- Jederzeit widerrufbar
- Altruistisch
 - Keine Rückspiegelung von Informationen
 - Kein Gewinn

Bislang sehr hohe Zustimmungsrates (Analyse NCT-Gewebebank (2009): 0.98% Verweigerung; erst 1 nachträgliche Verweigerung)

Gefahr Datenmissbrauch?

Datenmißbrauch ist abhängig von Motiv möglicher Täter, Relevanz der gesammelten Daten, Sicherheitsmaßnahmen



Bei Gewebe ist Datenschutz i.d.R. nicht brisant

- datengeschütztes Umfeld (Klinik); klinische Daten ‚interessanter‘
- für Externe wenig interessant; hierfür nicht strukturiert
- kaum Motive für Interne
- Kaum/keine eigene Daten

Biobank- Sicherheitskonzept



- Pseudonymisierung
 - Codiert für Nutzer
 - Kann nur von Gewebebank gebrochen werden
- Separierte Datenbanken
- Zugangsberechtigung/-kontrolle
- Geschäftsordnung
- Instruktion Mitarbeiter
- Instruktion Nutzer (Material Transfer Agreement)

Bedarf und Förderung

Aktivitäten einer Gewebebank

- Struktur und Organisation
- Ethik und Datensicherheit
- Sampling und Probenhandling (Administration, Lagerung, Herausgabe)
- Derivate-Erstellung
- Technologie-Entwicklung und -Plattform
- Projekt-Management, Beratung, Expert Evaluation
- Qualitäts-Management und Reviewing
- Administration (Daten, Personal, Investition), IT Koordination (Klinische Daten, andere lokale Biobanken)
- Interaktion mit externen Biobanken, Studien, Industrie
- Aus- und Weiterbildung
- Information und Öffentlichkeitsarbeit

Bedarf Gewebebank

Personal

- *Leitung* (1)
- Ärztliche Positionen (3-2)
- Administration (1)
- IT Manager (1)
- QM Manager (1)
- Bioinformatik (1)
- MTAs (5-2)
- Dokumentation (2-1)
- *Betriebswirtschaft* (1)

Investitionen (klassische Laborausstattung; Plattform (VM, LCM, Maldi-Imaging, Extraktoren, TMA);
Raumausstattung)

Laufende Sachkosten (überschaubar), Basiskosten!

Sonderkosten (QM, Weiterbildung, RK, Veranstaltungen)

Raumbedarf/Bauliche Maßnahmen, evtl. Grundkosten (Miete, Energie, Klimatechnik,
Instandhaltung)

Langfristiges zielorientiertes Konzept; nur als zentrale Standortaufgabe
umsetzbar

3-Stufen-Modell

- Basisförderung (Struktursicherheit, Vorhaltung, Nachhaltigkeit)
- Mittelfristige Projektförderungen (Verbundanträge; spezifische Ausschreibungen)
- Fee-for-service (technische Einzelleistung)

Nachhaltigkeit

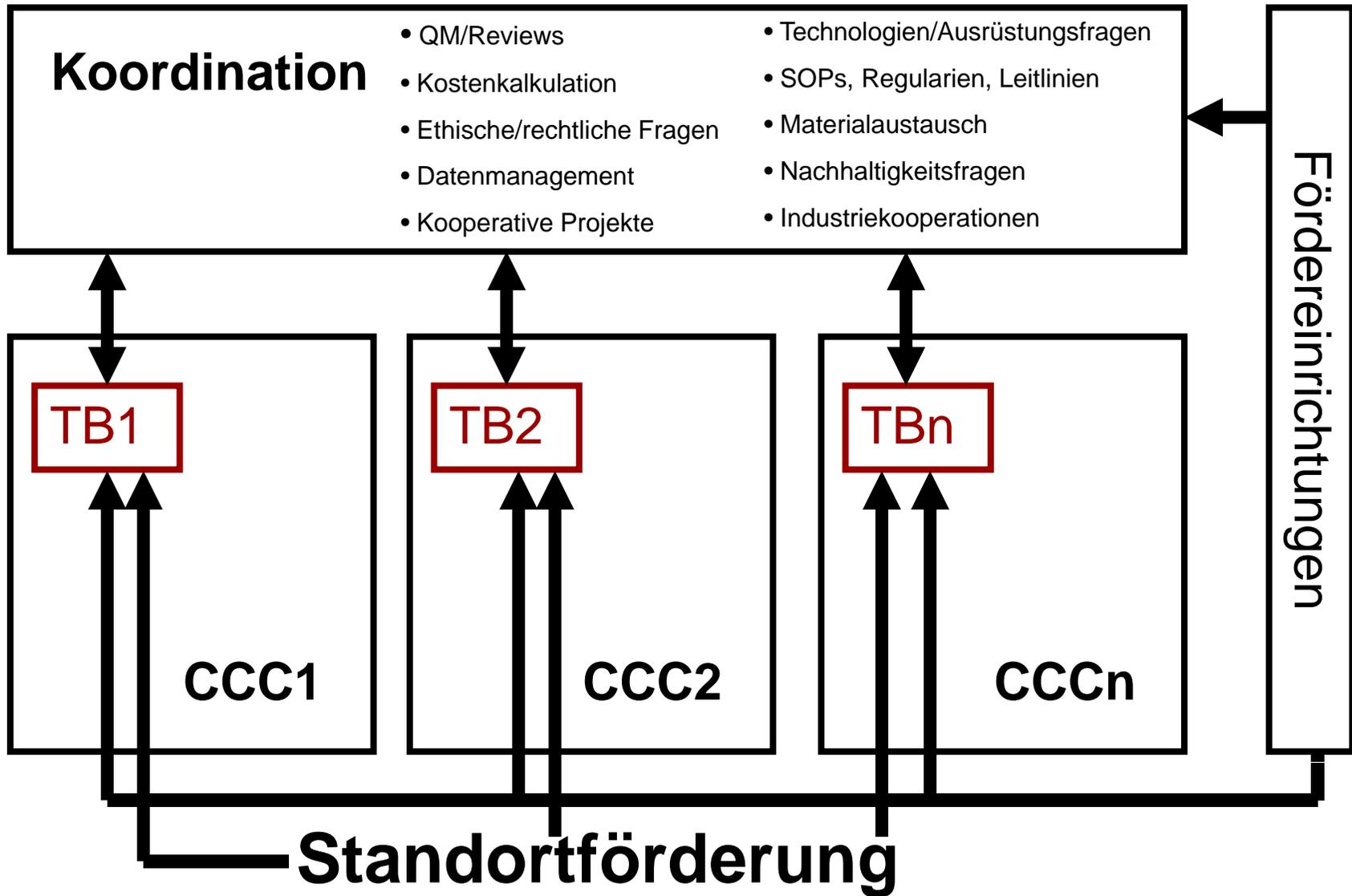
- Zentrale Frage bei Gewebebanken (Förderung begrenzt; Wert wächst mit Zeit!); meist ungeklärt
- Aspekte (finanziell und organisatorisch)
 - Nachhaltige Finanzierung
 - Nachhaltige Zugangsregelung
 - Betreibende/garantierende Einrichtung
 - Terminierungsregeln
- Erfordert Klärung *ab initio* (z.B. GO)!
- Erfordert betriebswirtschaftliche Konzept

Konstellationen Biobanken- Förderungen

- Grundausstattung Kliniken; CCCs/TZ; nicht-universitäre Zentren
- cBMB (BMBF)
- Netzwerke Gesundheitsforschung (BMBF)
- Netzwerk Gewebebanken (Deutsche Krebshilfe)
- Verbundforschungsvorhaben (SFBs, Epidemiologie)
- Sondermaßnahmen (Stiftungen)

Verbesserungspotential:

- a. Mangelnde Koordination; verschiedene Ziele und Anforderungen; keine Förderung national strukturbildend; keine Nachhaltigkeit
- b. Standortbeteiligung hochvariabel



Nationale Kooperation und Koordination

AG Gewebebanken der onkologischen Spitzenzentren

- Strukturfragen
- Ethikvoten
- Rechtliche Fragen
- Qualitätsmanagement/
Akkreditierung
- Kostenstruktur und -kalkulation
- IT- und Datenbankfragen
- Modus Industriekooperation
- Leitlinien
- Interaktion; gemeinsame Projekte
- Förderanträge
- Öffentlichkeitsarbeit

- Interne Struktur (Vorstand, MV)
- Einbettung in AG Onkologische
Spitzenzentren
- Organisatorische Förderung
Deutsche Krebshilfe
- Kooptierung Deutsche
Gesellschaft für Pathologie
- Kooperation Telematikplattform
(TMF)

AG Gewebebanken der onkologischen Spitzenzentren

- Berlin
- Bonn
- Dresden
- Düsseldorf
- Frankfurt
- Freiburg
- Göttingen
- Halle
- Hannover
- Heidelberg
- Innsbruck
- Jena
- Köln
- Mainz
- Mannheim
- Marburg
- Münster
- LMU München
- TU München
- Regensburg
- Tübingen
- Ulm

Treffen der AGs

- 7.12.2006
- 7.7.2007
- 28.2.2008
- 3.12.2008
- 14.05.2009
- 04.11.2009
- 15.06.2010
- 02/2011

Gefördert von der Deutschen Krebshilfe

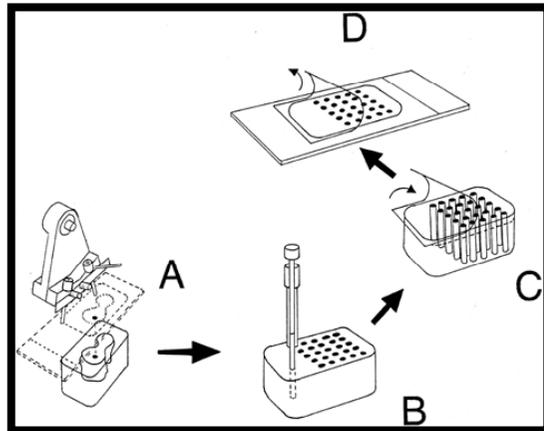
Gewebebanken

- Entscheidender Taktgeber und Qualitätsparameter der biomedizinischen/Tumorforschung; hoher Bedarf
- Zentrale Standortaufgabe von großem übergeordnetem Interesse
- High-end Ressourcen- und Technologieplattform
- Hohes Maß an spezifischer Professionalität (Expertise, Technologie)
- Hoher Finanzbedarf; bislang nicht realisiert
- Nachhaltigkeit ist entscheidend
- Geeignete Vorlagen und Nationale Kooperationsstrukturen bestehen; müssen weiterentwickelt werden

Was ist zu tun?

- Als **zentrale Aufgabe** definieren (national und lokal); Entwicklungsplan
- **Nachhaltige Basisfinanzierung** qualitätsgesicherter Zentren und zentraler Koordination sichern
- **Good scientific practice/QM** positionieren
- **Ethische Rahmenbedingungen** harmonisieren
- **Gesetzgebung?** auf jeden Fall mit Augenmaß
- **Offene Fragen** klären (Schnittstellen, Vollkostenkalkulation, Weiterbildung, Qualitätsmarker)
- Technologische Weiterentwicklung
- **Lokale Umsetzung** integrierter Ressourcen- und Technologie-Plattformen

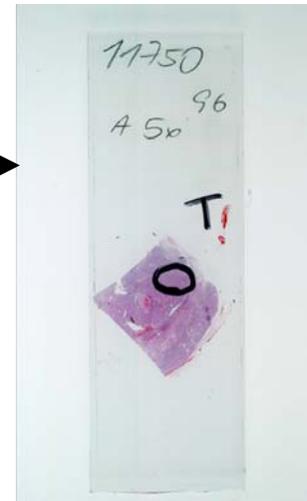
Herstellung von Derivaten (Beispiel Multitissue-Array)



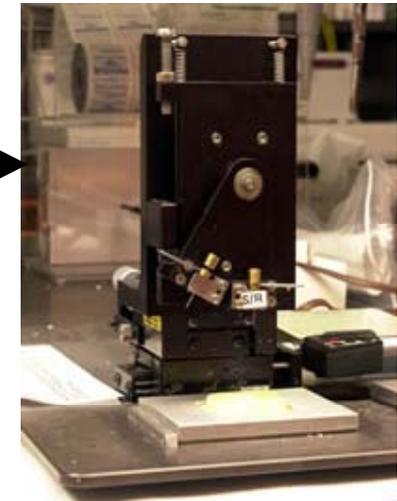
Akten und
Archiv

Evaluation

Auswählen



Stanzten



Inkubation



Schneiden

