# Biobanking aus der Sicht der Kliniker und Wissenschaftler im DZL

**Dr. Clemens Ruppert**

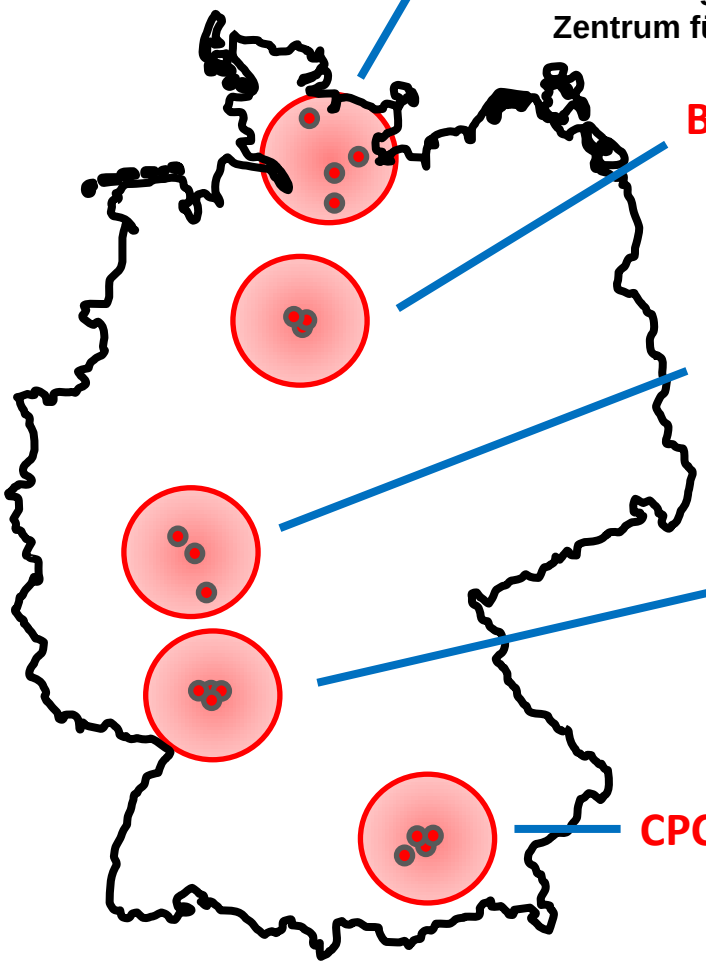
Universities of Gießen & Marburg Lung Center (UGMLC)
Justus-Liebig Universität Gießen
Klinische Forschergruppe Lungenfibrose
Leiter: Prof. Dr. Andreas Günther
Schubertstrasse 81-BFS
35392 Giessen

**3. Nationales Biobankensymposium, Berlin 3.12.2014**

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

- Eines von 6 BMBF-geförderten DZG
- Kick Off: Januar 2012
- Zusammenschluss führender deutscher Forschungsinstitute, mit dem Ziel die wichtigsten Lungenerkrankungen durch translationale Forschung zu bekämpfen



## ARCN – Airway Research Center North

Forschungszentrum Borstel, Universität Lübeck, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie Klinikum Großhansdorf

## BREATH – Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover

Medizinische Hochschule Hannover, Leibniz Universität
Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin

## UGMLC – Universities Giessen and Marburg Lung Center

Justus-Liebig-Universität Gießen, Philipps-Universität Marburg,
Max-Planck-Institut für Herz- & Lungenforschung Bad Nauheim

## TLRC-H – Translational Lung Research Center Heidelberg

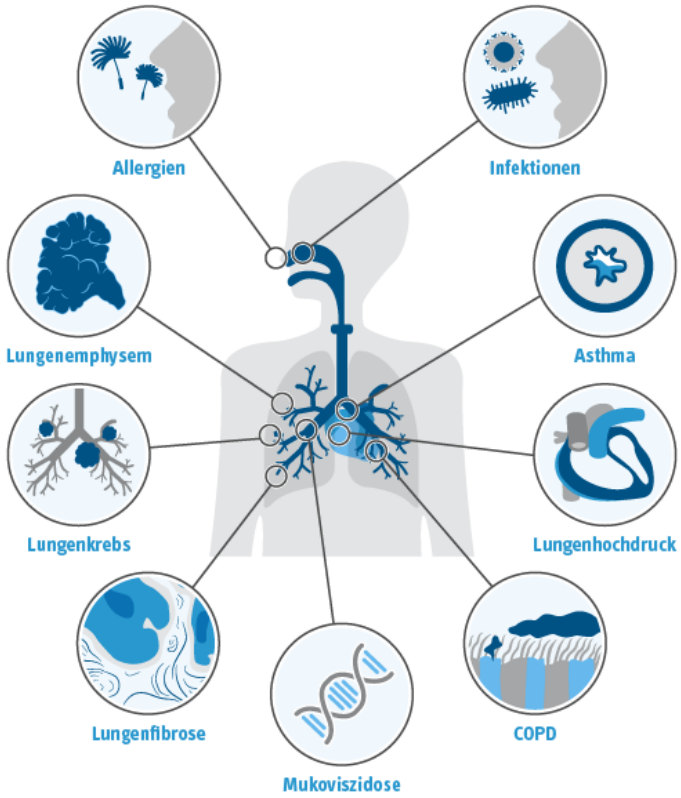
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Thorax-Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg, DKFZ,
European Molecular Biology Laboratory – EMBL

## CPC-M – Comprehensive Pneumology Center Munich

Helmholtz Zentrum für Gesundheit und Umwelt,
Ludwig-Maximilians-Universität , Klinikum der Universität München
Asklepios Fachkliniken München-Gauting

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

# Gliederung/Schwerpunkte




## *8 Disease Areas:*

**Asthma & Allergie**

**Chron. Obstruktive Lungenerkrankungen (COPD/Emphysem)**

**Diffus Parenchymatöse Lungenerkrankungen , (Lungenfibrose)**

**Mukoviszidose**

**Pneumonie, akutes Lungenversagen (ALI/ARDS)**

**Lungenhochdruck**

**Lungenerkrankungen im Endstadium**

**Lungenkrebs**

## *3 Plattformen:*

**Biobanking**
**Imaging**
**Clinical Trial Board**

Entwicklung neuer Ansätze und Optionen für Prävention, Diagnose und Therapie

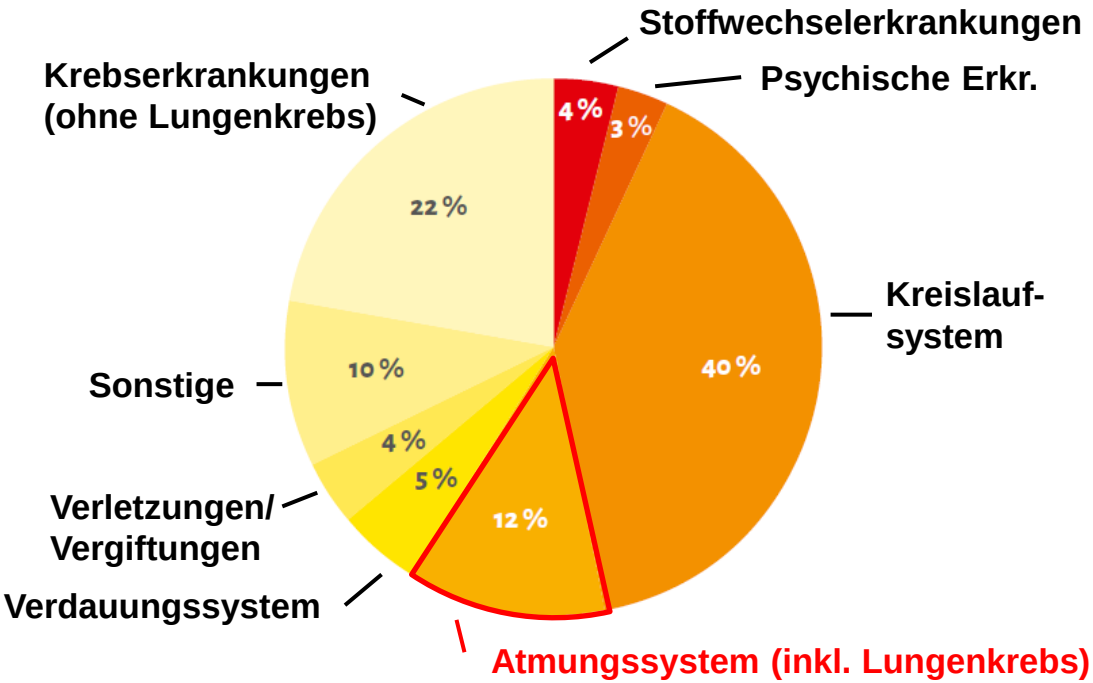
# Herausforderung #1:
# Akute und chronische Lungenerkrankungen sind prognostisch und sozioökonomisch relevant!

## Die 10 häufigsten Todesursachen Europas 2008

Ischämische Herzerkrankungen
Zerebrovaskuläre Erkrankungen
**Bronchialkarzinom**
**COPD**
**Pneumonie**
Diabetes mellitus
Verkehrsunfälle
Kolon/Rektumkarzinom
**Tuberkulose**
HIV/AIDS
Diarrhoe

*WHO World Health Statistics 2010*

## Sterbefälle in Deutschland 2011 nach Krankheitsgruppen




*Gillisen/Welte, Hrsg. Weißbuch der Lunge 2014*

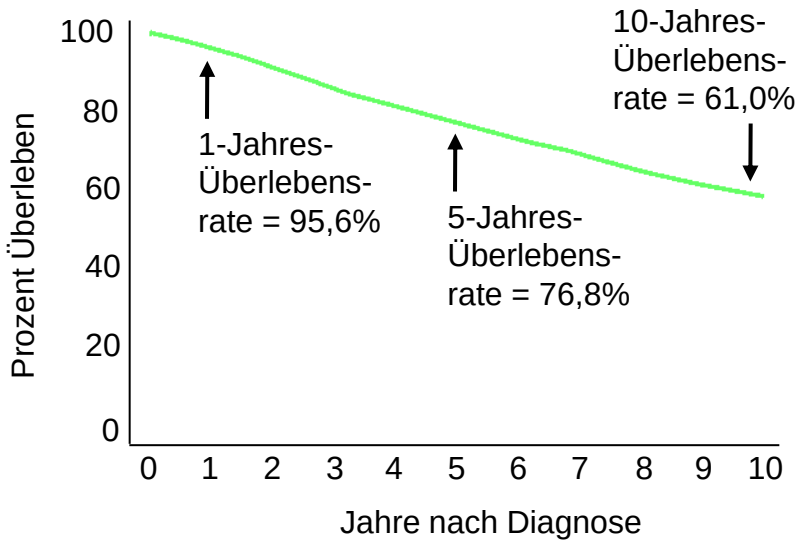
**Finanzielle Last von Lungenerkrankungen (Behandlungskosten in Deutschland p.a.)**

**14,652 Mrd. € (= 6% der Gesamtkosten)**
**10% aller Arzneimittelkosten in Apotheken entfallen auf Atemwegsmedikamente**

# Killer Nummer 1: Das Bronchialkarzinom

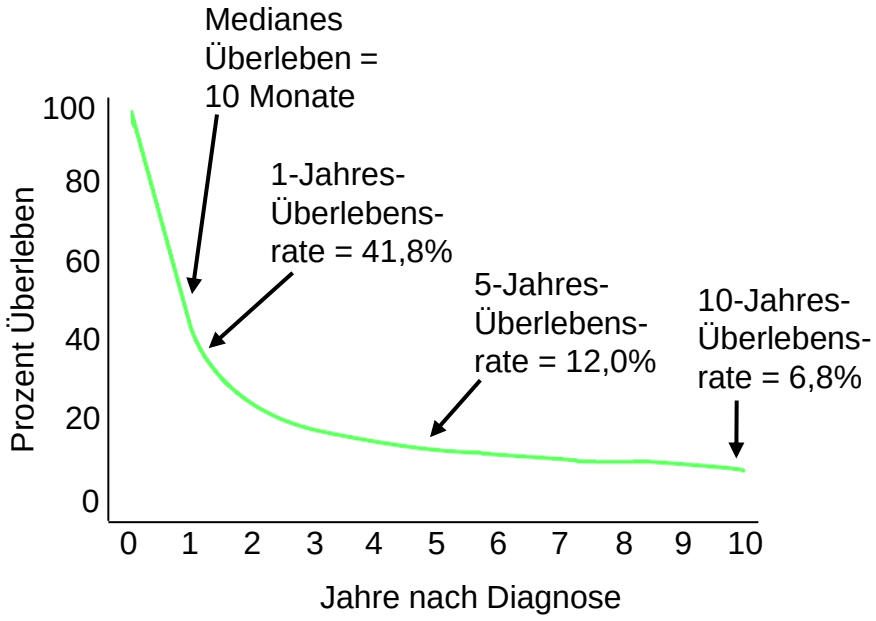
**20% aller tumorbedingten Todesfälle in Europa**

## Brustkrebs




n = 2.819, National Cancer Institute, 83–98

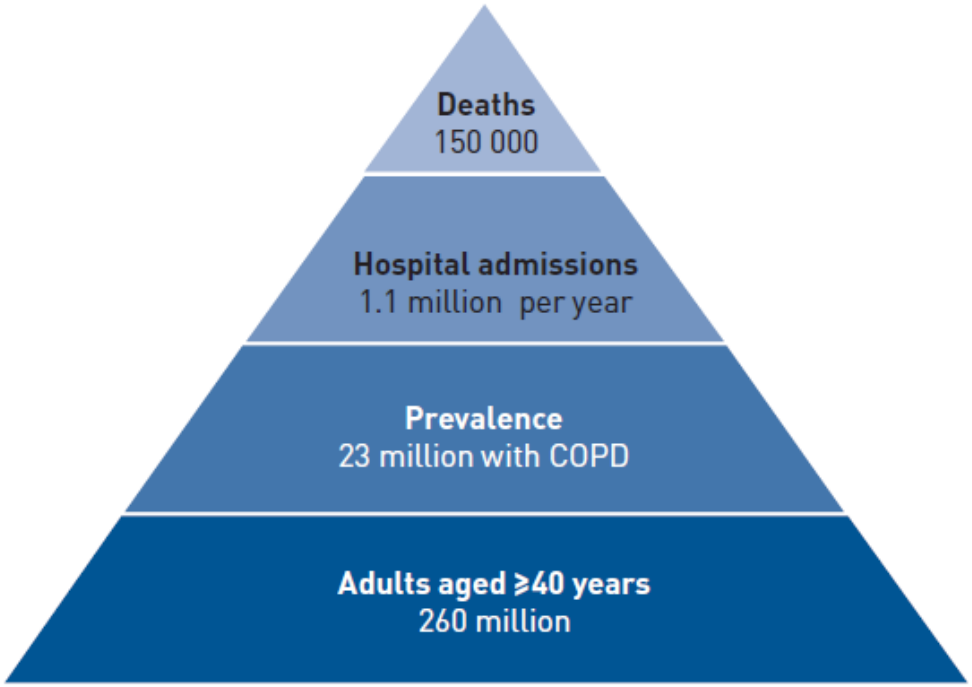
## Bronchialkarzinom




n = 2.347, National Cancer Institute, 83–98

***IASLC Manual Handbook staging 2009***

# Killer Nummer 2: COPD / Emphysem



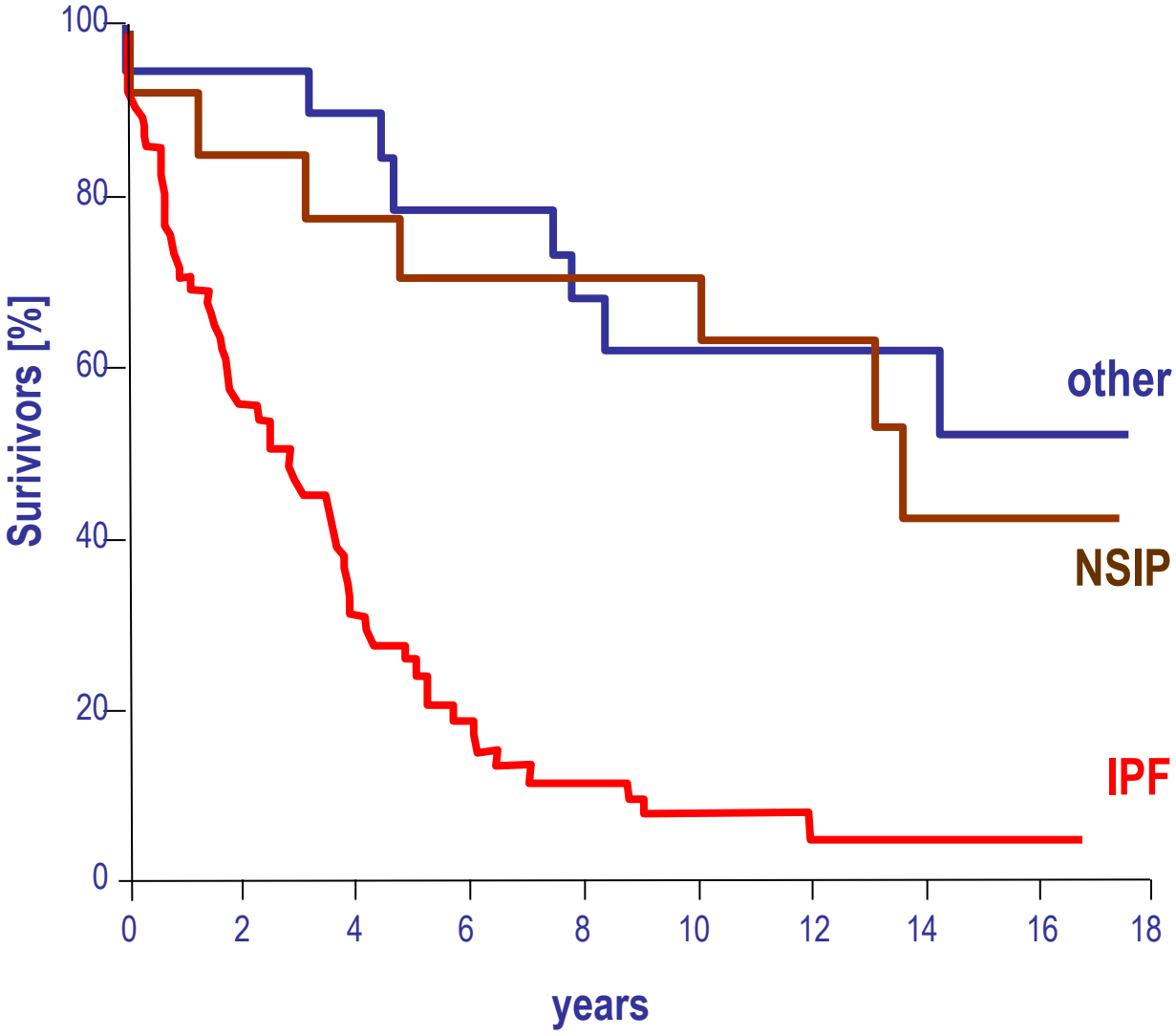

Sterbefälle in Deutschland 2011
Atemwegserkrankungen

**Bronchialkarzinom: 44.000**
**COPD: 26.000**
**…**
**Asthma: 1.115**
**Tuberkulose: 258**

**Gibson et al., Respiratory health and disease in Europe.**
***Eur Respir J* 2013; 42:559-563**

***Gillisen/Welte, Hrsg. Weißbuch der Lunge 2014***

# Killer Nummer 3: Idiopathisch Pulmonale Fibrose




Bjoraker JA et al.
*Am J Respir Crit Care Med.*
1998;157:199.

**Prävalenz: 5 - 40/100.000** ➡ **EU/NA: ~ 400.000 IPF patients!**

[Hodgson et al., Thorax 57:338;2002; Gribbin et al., Thorax 61:980; 2006]

# Herausforderung #2:
# Für viele Lungenerkrankungen existieren keine hoch-effektiven Behandlungskonzepte !

„Für diese Krankheit gibt es nur zwei Medikamente – und die helfen nicht “ W. Busch

# Beispiel Steroide bei der IPF

**IPF Consensus Conference 2000:**

**IPF Consensus Conference 2011:**

**Steroid**

0,5 mg/kg bw/day prednison 4 weeks

• 0,25 mg/kg bw/day prednison 8 weeks

• 0,125 mg/kg bw/day prednison 6 months

plus

**Azathioprin**

2-3 mg/kg bw/day; max. 150mg/day,
start with 25-50mg/day, increase dose weekly

**or**

**Cyclophosphamid**

2 mg/kg bw/day, max. 150mg/day
start with 25-50mg/day, increase dose weekly

**Am J Respir Crit Care Med 161:646, 2000**

**Am J Respir Crit Care Med 183:788, 2011**

**Posthoc Analyse der GIGF (Interferon-g) Studien bei der IPF, n=1099**

***DuBois et al.; AJRCCM 184:459, 2011***

| | Mortalität (%) |
|---|---|
| Pred > 10mg | 13.5*** |
| Pred < 10mg | 9.8* |
| Kein Pred | 6.2 |
| | |
| Azathioprin | 29.4*** |
| Kein Azathioprin | 7.7 |

**Panther Studie**
**(Steroide+Aza+NAC vs. NAC vs Placebo)**

***NIH press release Oct 21, 2011***

*Mortalitätsrate*

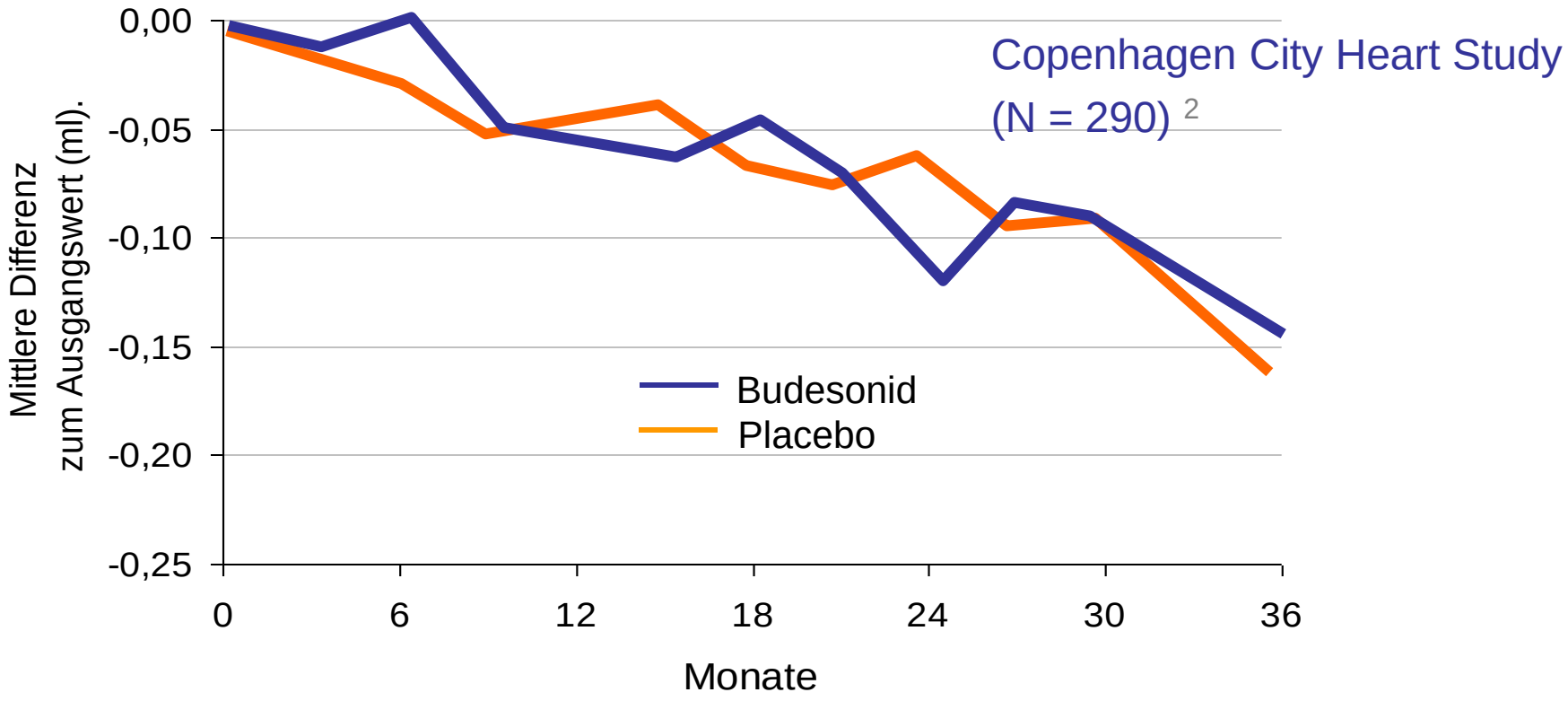
| | |
|---|---|
| Placebo | 1% |
| Steroid+Aza+NAC | 11% |

*Hospitalisierungen*

| | |
|---|---|
| Placebo | 8% |
| Steroid+AZA+NAC | 29% |

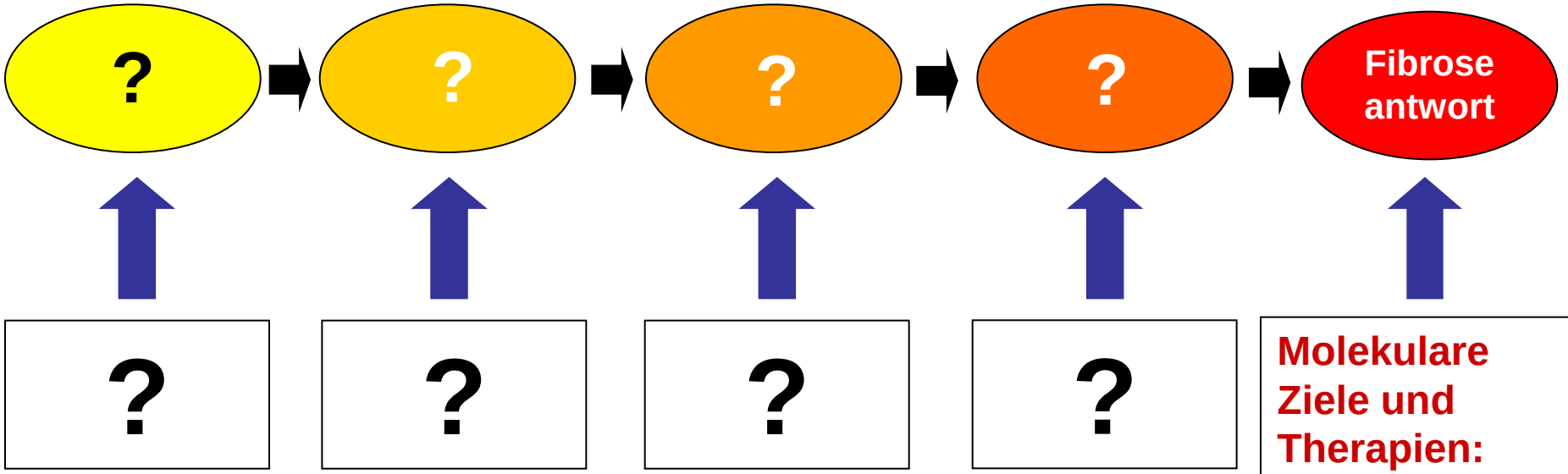
# Beispiel Steroide bei der COPD

- ISOLDE, EUROSCOP, Copenhagen City Heart Study:
  - Kein Langzeiteffekt auf die Lungenfunktion ($FEV_1$) [1]




1 Burge PS. Thorax. 1999;54:287-8.
2 Vestbo J et al. Lancet 1999; 353:1819-23.

# Herausforderung #3:
# Ohne vertieftes Verständnis des Pathomechanismus keine innovativen Therapiekonzepte! (Beispiel IPF)




**Limitierte Verfügbarkeit therapeutischer Konzepte aufgrund ungenügender Kenntnis des Pathomechanismus**

**Molekulare Ziele und Therapien:**

- **Pirfenidon**
- **Nintedanib**
- avb6
- TGF-b
- CTGF
- PDGF
- Endothelin
- Gerinnung
- ROS
- Th2 Zytokine

# Visionen zur Entwicklung der Pneumologie

**“We have a dream“**

**Die Zukunft hat begonnen**

**Pneumologie 2000**

**Regenerative Pneumologie/ Lunge als Modell der Morphogenese**

**Molekulare Medizin, *Targeted Therapy***

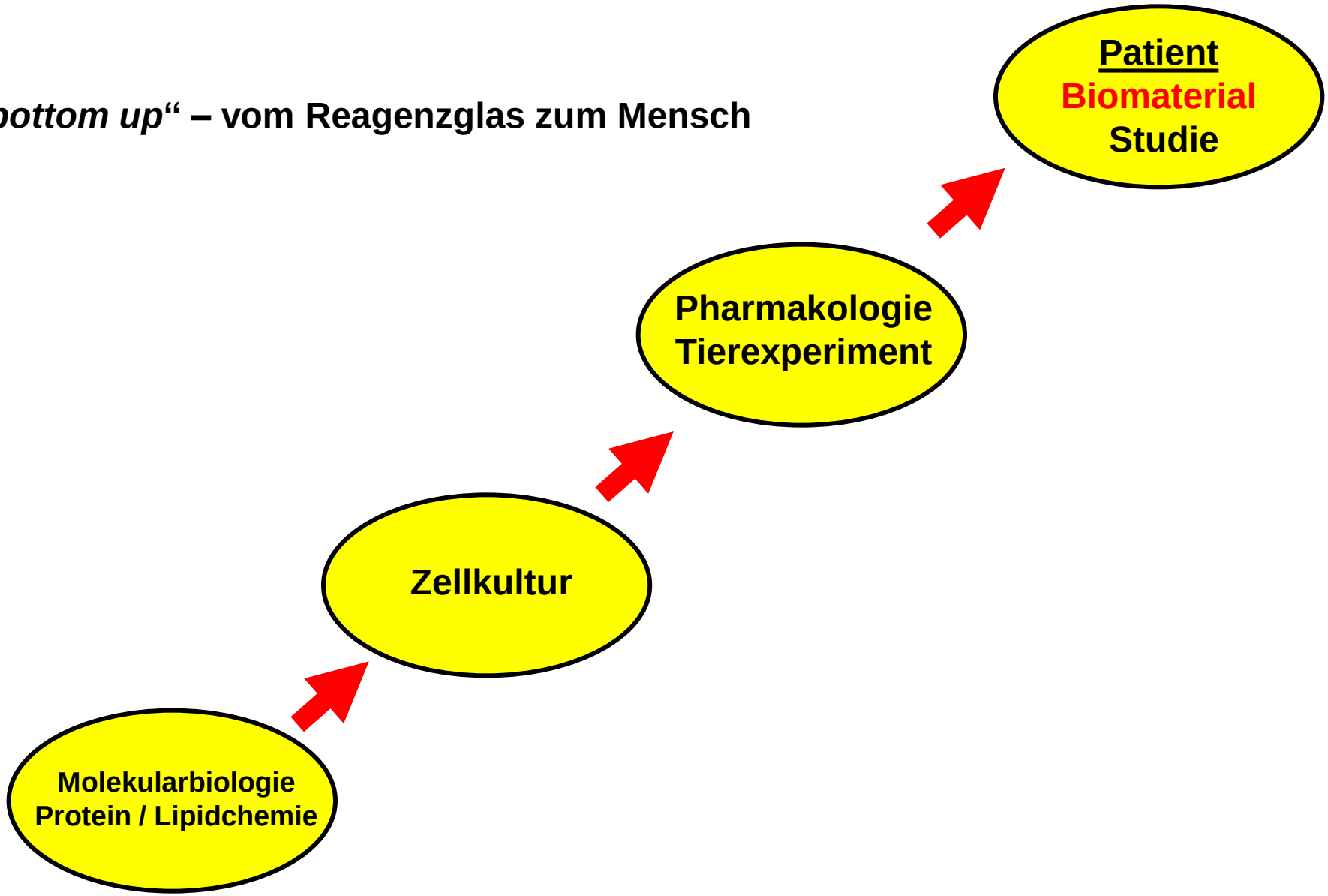
**Funktionelle Diagnostik & Therapie**

**Phänomenologie/ Phthisiologie**

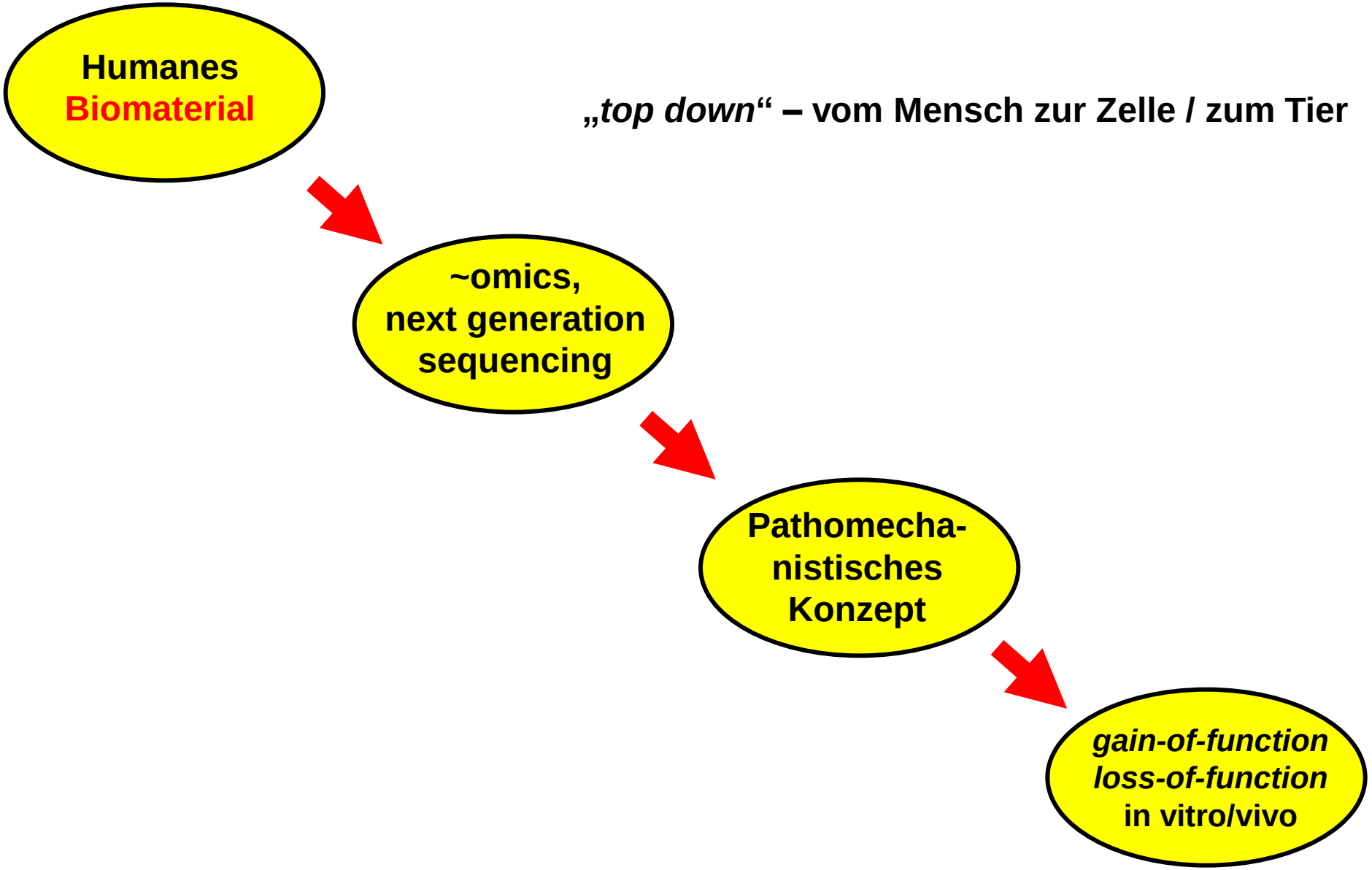
**~1920**

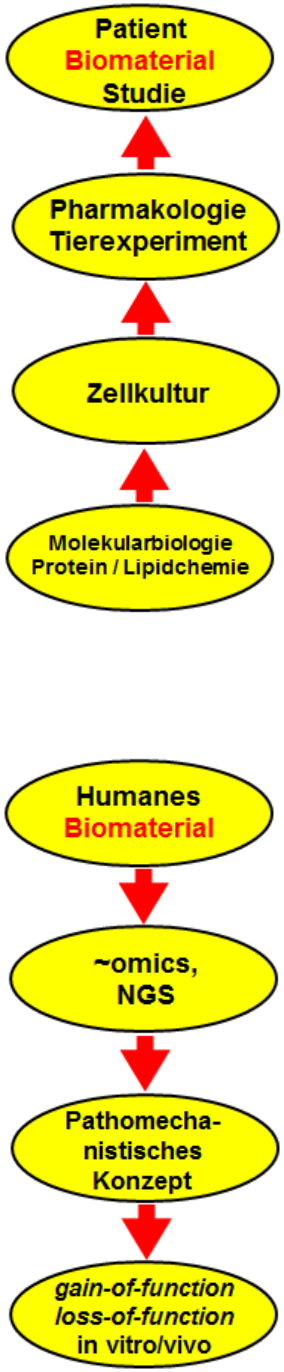
# Translationaler Ansatz als Grundlage der pneumologischen Forschung

**„*bottom up*“ – vom Reagenzglas zum Mensch**



# Translationaler Ansatz als Grundlage der pneumologischen Forschung






# Enormer Stellenwert von Biomaterialien in der translationalen Forschung!

- Grundlage jeglicher Entwicklung von:
  - individualisierten Behandlungskonzepten („*individualized medicine*“ / „*targeted therapy*“)
  - prognostisch relevanten Biomarkern
  - neuen pathomechanistischen Konzepten und
  - innovativen Therapien
- Unabdingbar zur Aufdeckung relevanter SNPs oder Mutationen
- Essentiell zur Verifikation grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse bzw. zur Überprüfung der Übertragbarkeit Maus - Mensch

# Zwingende Voraussetzungen für die Nutzung von Biomaterialien für Forschungszwecke

## Aufklärung und Zustimmung des Patienten

**Ziel der DZL-Biobankenplattform:**

**Etablierung eines harmonisierten, den heutigen Standards entsprechenden Aufklärungs- und Datenbankkonzeptes**

**Harmonisierung von Vorgehensweisen und Richtlinien zum Biobanking**

- alle DZL Zentren und assoziierte Kliniken arbeiten mit ein und demselben Aufklärungsbogen
- für projektunabhängiges Sammeln, unbegrenzte und uneingeschränkte Nutzung aller Biomaterialien
- für Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von medizinischen Daten, einschließl. genom. Analysen

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

UGMLC UNIVERSITIES OF GIESSEN & MARBURG LUNG CENTER

Pneumologisches Register & Biobank Gießen PNEUMO bank

DZL Deutsches Zentrum für Lungenforschung

zur Spend bung,

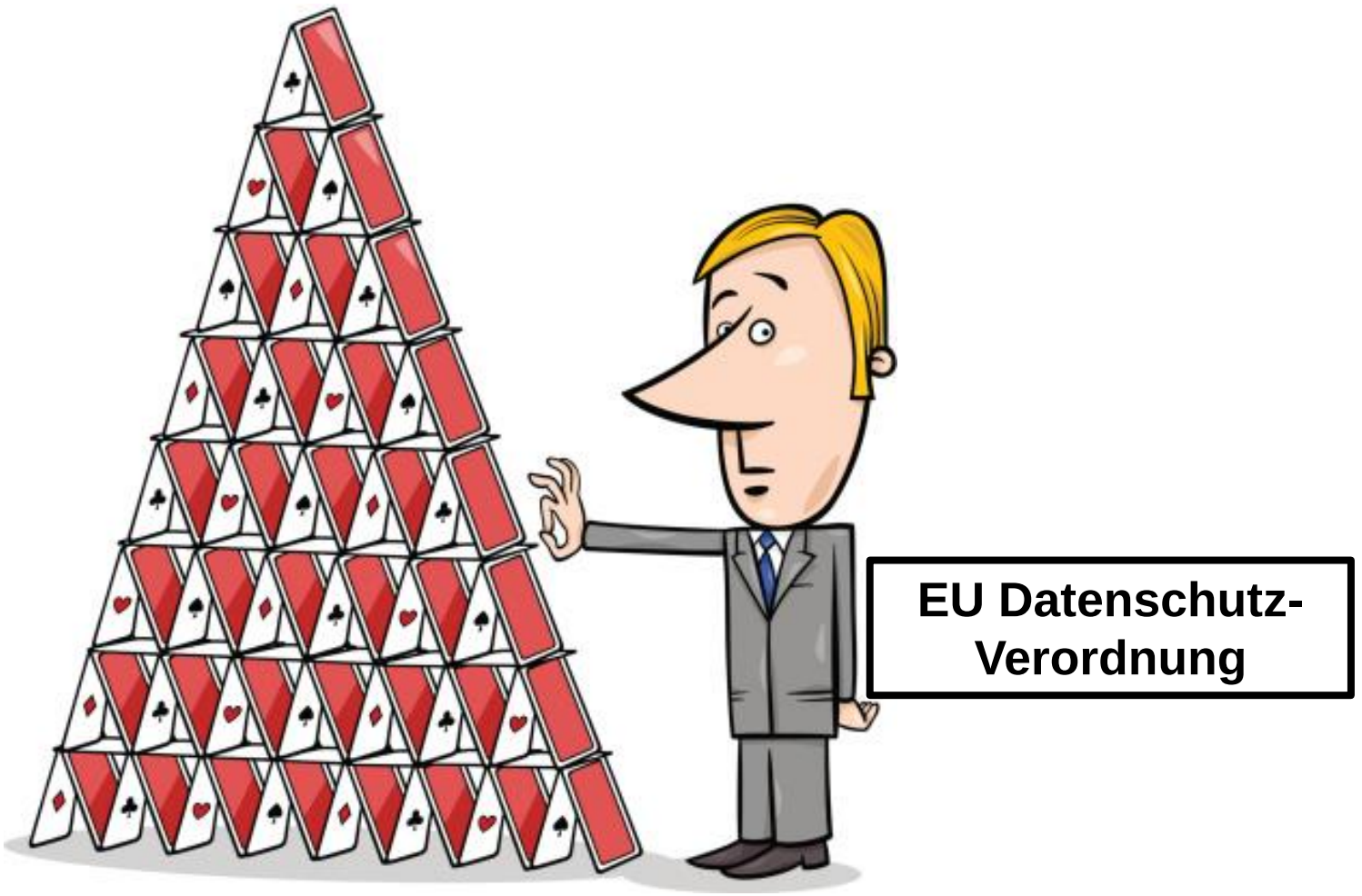
## PATIENTENINFORMATION

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden gegenwärtig als Patient* am Universitätsklinikum Giessen und Marburg in Giessen ärztlich behandelt. Unsere Einrichtung ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützten Einrichtung, die sich die weitere Erforschung und die Entwicklung neuer Therapieverfahren von und für Lungenerkrankungen zum Ziel gemacht hat. Als Teil dieser Bemühungen wird das DZL Patientendaten und Biomaterialien sammeln, zusammenführen und zentral verwalten, um hierüber die wissenschaftliche Erforschung zu ermöglichen. Die im DZL vereinten Biomaterialien werden in lokalen Biobanken, im konkreten Fall der UGMLC Biobank Giessen (GiessenPNEUMObank), aufbewahrt. Gesammelt werden menschliche Biomaterialien wie z.B. Blut, Gewebe oder bronchoalveoläre Lavagen oder Sputum, verknüpft mit ausgewählten medizinischen Daten.

Die Untersuchung von menschlichen Biomaterialien und die Analyse der daraus gewonnenen oder zu gewinnenden Daten sind zu einem wichtigen Instrument medizinischer Forschung geworden. Deshalb fragen wir unsere Patienten und daher auch Sie, ob sie bereit sind, uns bestimmte Körpermaterialien und Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen. Ihre Teilnahme ist völlig freiwillig. Soweit Sie sich nicht beteiligen möchten oder Ihre Zustimmung später widerrufen möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Im Folgenden informieren wir Sie über die Ziele der UGMLC Biobank Giessen (GiessenPNEUMObank), welche Mitglied der Plattform Biobanking des DZLs ist, sowie über die Verfahrensweisen und die Maßnahmen zum Schutz Ihrer personenbezogenen Daten, damit Sie sich auf dieser Grundlage Ihre eigene Meinung bilden und eine Entscheidung treffen können.

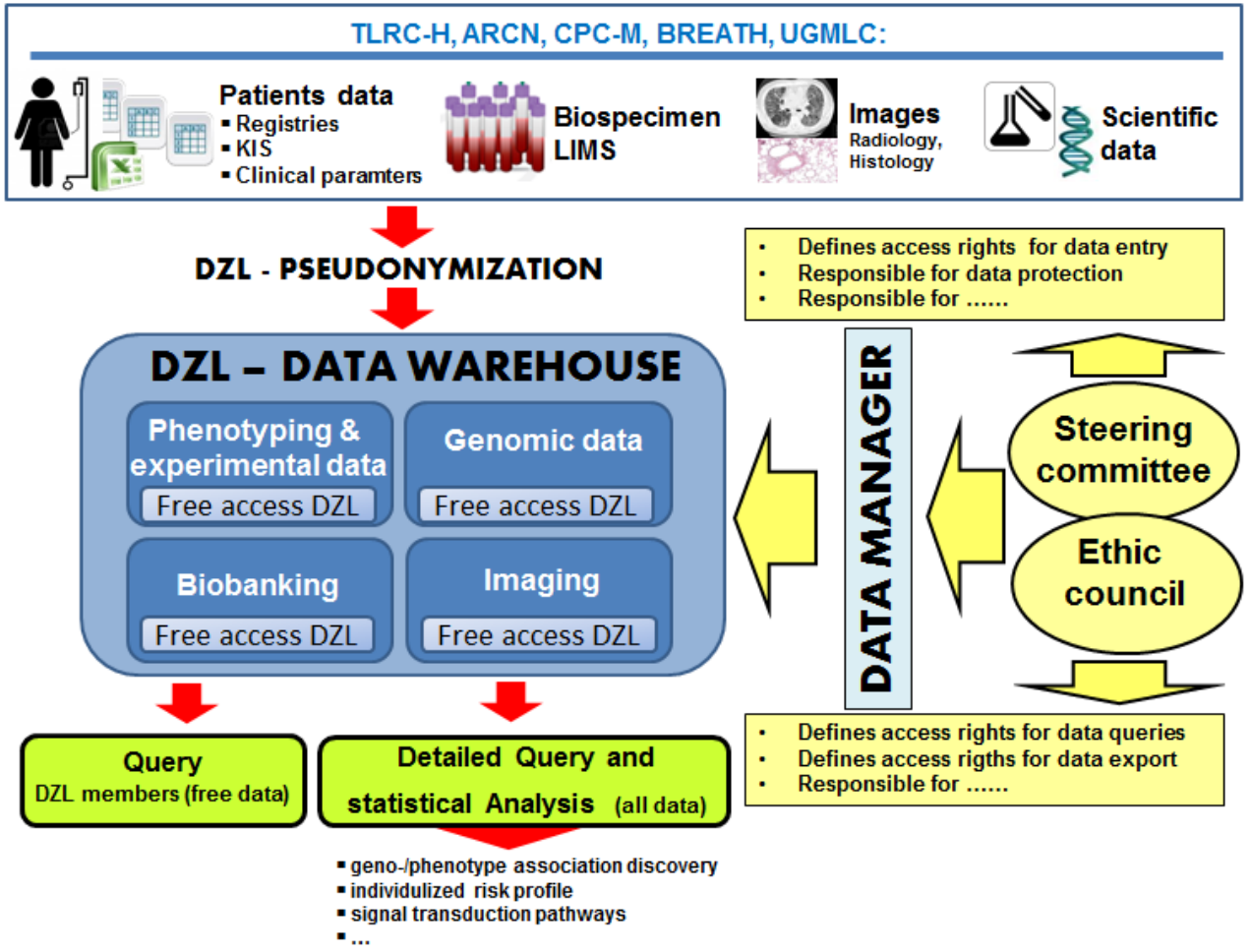



**Biobank Forschung**

# Ziel der DZL-Biobankenplattform:

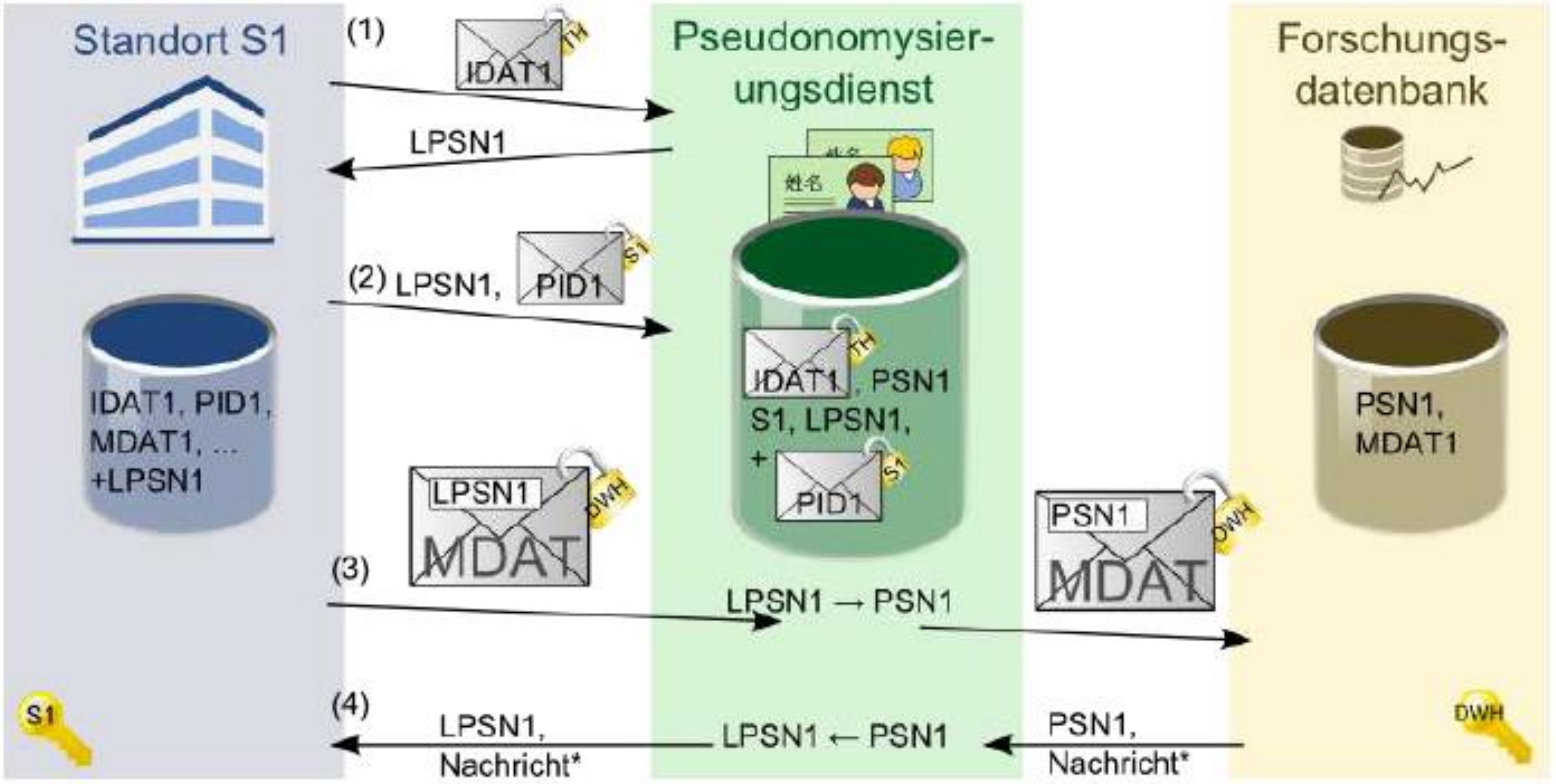
## Erarbeitung eines Datenschutzkonzeptes und Aufbau einer Datenmanagement Struktur

- zentrale Patientenregistrierung/ Pseunonymisierung
- zentrale Speicherung medizin. Daten im DWH
- Zusammenführung der Inhalte lokaler Register
- Verknüpfung mit Bilddaten und Biomaterialdaten
- Abfragemöglichkeiten für Forscher



# DZL -Datenschutzkonzept

- orientiert an TMF-Leitfaden (Forschungsmodul bzw Modell B des gener. Konzepts)
- Datenübermittlung und Pseudonymisierung durch Verfahren der Public-Key-Kryptographie.
- Das zentrale ID-Management bekommt nur verschlüsselte Identitätsdaten > tatsächliche Identitätsdaten sind nur lokal bekannt und verlassen nicht den Standort des primären Registers.
- medizinische Daten werden verschlüsselt und über ID-Management an DWH durchgereicht



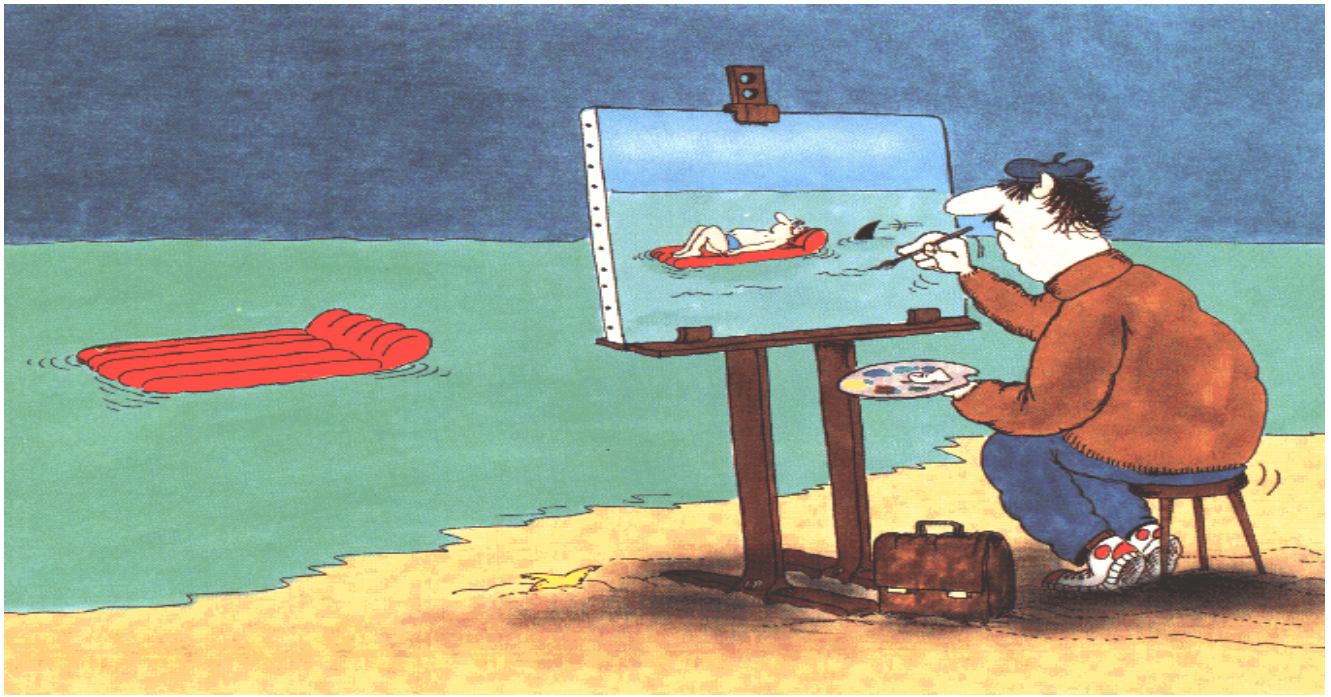
# Zwingende Voraussetzungen für die Nutzung von Biomaterialien für Forschungszwecke

## Die Diagnose muss stimmen!

Jede Bioprobe steht und fällt mit der Qualität der dahinterstehenden Diagnose

Ggf. strukturiertes „*second look*“ Verfahren zur Bestätigung von Diagnosen, vor allem vor exzessivem Sammeln von Biomaterialien

Diagnose muss anhand der archivierten Daten reproduzierbar sein

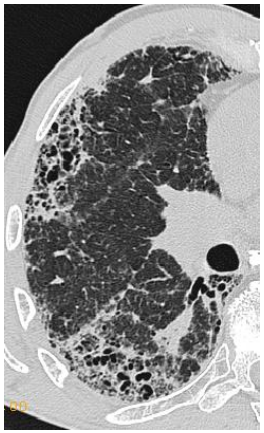


# ILD
# □ über 100 verschiedene Erkrankungen

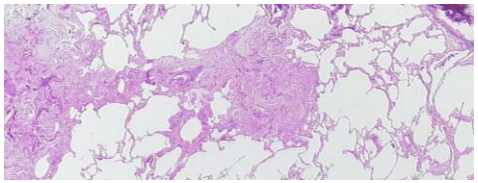
## HRCT

**Retikuläres Zeichnungsmuster:**

IPF
ILD bei Kollagenosen
Asbestose

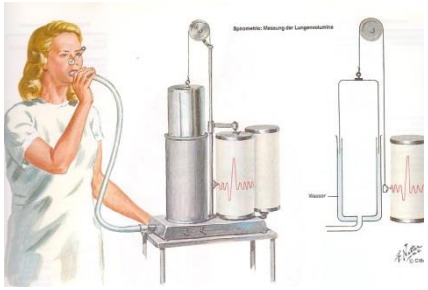


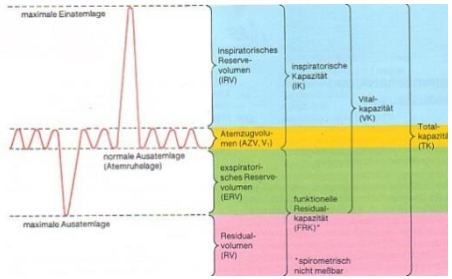
## UIP-Muster in der Histologie:

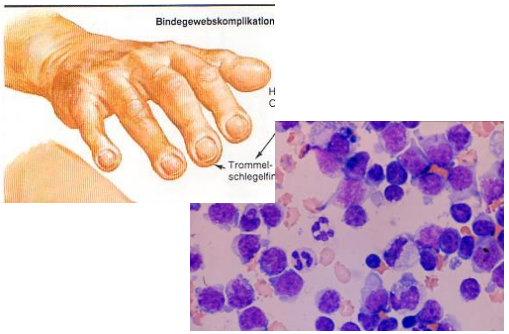


- IPF
- bindegewebige Systemerkrankungen (systemische Sklerose, Polymyositis,…)
- chronische EAA
- infolge Asbestexposition
- Hermansky-Pudlak Syndrom
- Amiodaron induzierte ILD

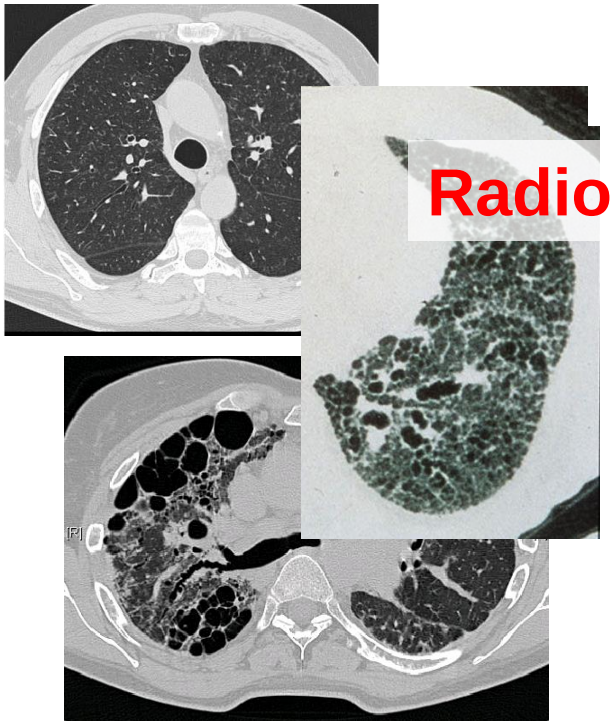
# Interdisziplinäre Konferenz zur Diagnostik der IPF





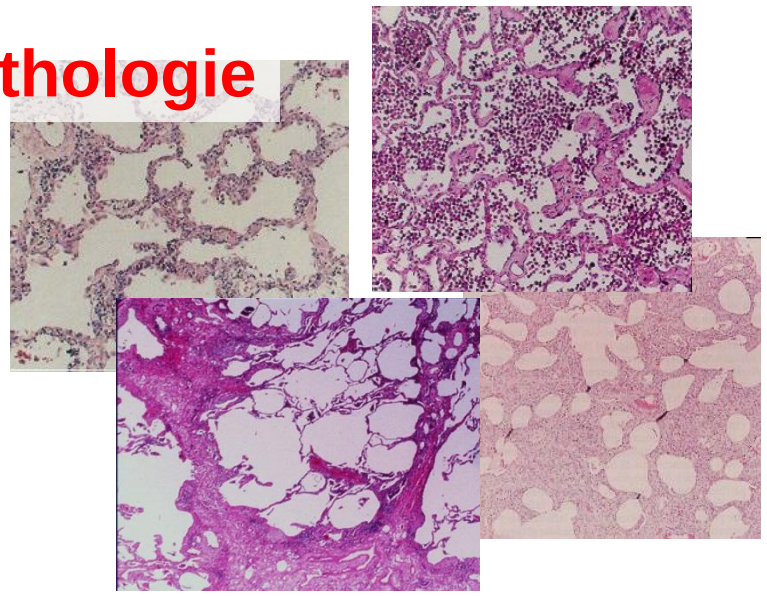




## Pneumologie



## Radiologie

## Pathologie



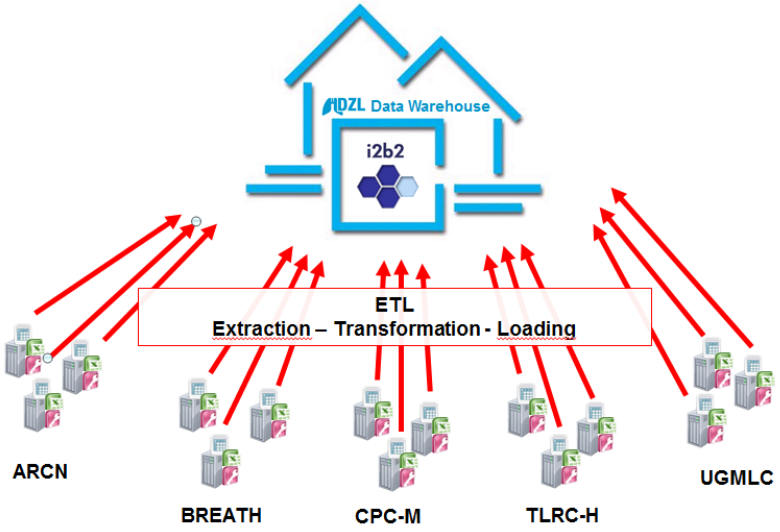
# Zwingende Voraussetzungen für die Nutzung von Biomaterialien für Forschungszwecke

## Detaillierte Phänotypisierung!

**Ziel der DZL-Biobankenplattform:**

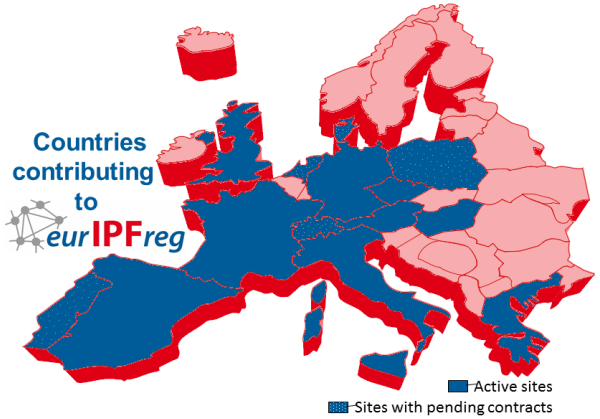
**Erarbeitung harmonisierter Werkzeuge zur umfassenden Phänotypisierung bestimmter Patientenkollektive**

**Implementierung entsprechender IT-Strukturen um dies zu gewährleisten > Aufbau einer Datenmanagement Struktur**



# Lösungen („Phänotypisierungstools“) sind bereits vorhanden

**z.B. COPD Register Cosyconet**
**IPF Patientenregister eurIPFreg**




**Baseline Fragebogen Patient:**

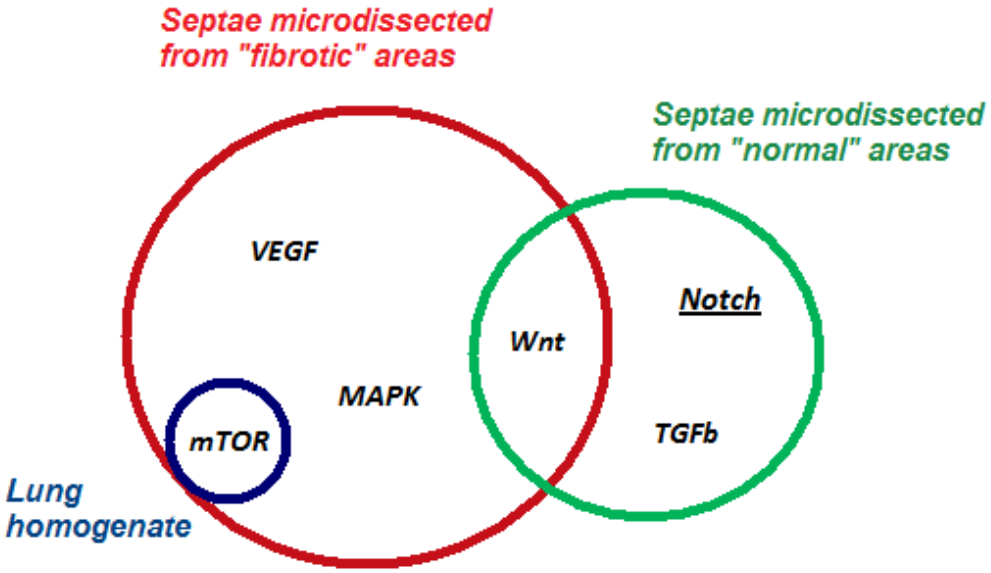
- Beschwerdebild
- Husten / Auswurf
- Begleitende Beschwerden
- Raucher Status
- Begleitende Atemwegs- oder Lungenerkrankungen
- Komorbidität
- Medikamente
- Familienanamnese
- Umweltaspekte
- Berufliche Aspekte
- Lebensqualität
  - EQ5D VAS
  - Mahler
  - SF 36

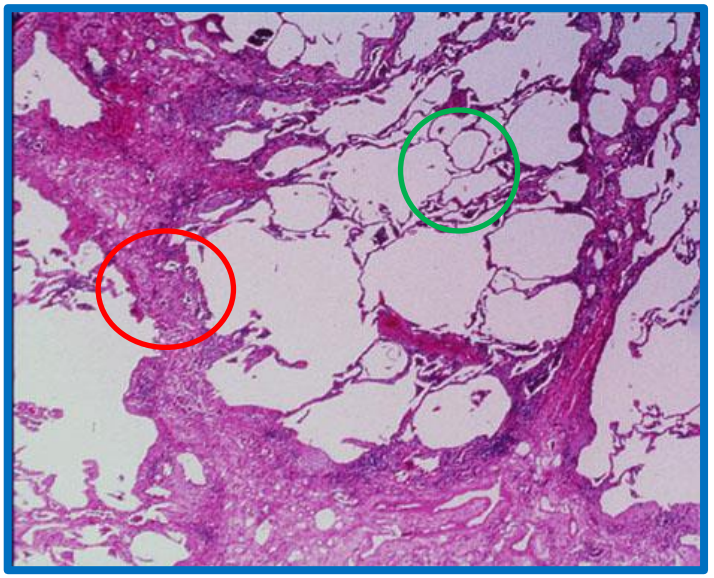
**Erkrankungsspezif. Fragebogen (Arzt)**

**Baseline Fragebogen Arzt:**

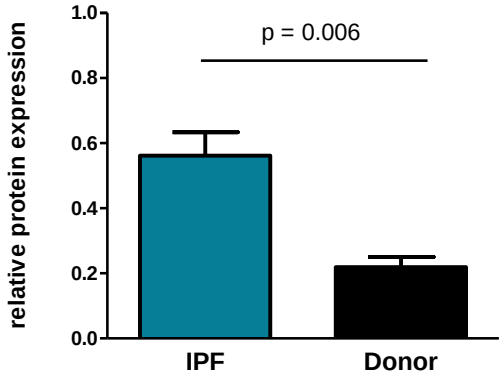
- Körperlicher Untersuchungsbefund
- Hämatologische, klinisch chemische, serolog. Befunde
- Autoantikörper und Präzipitine
- Lungenfunktion inkl. CO Diffusion
- Bronchoskopie Befunde inkl. BAL
- Befund und Schnitte TBB / offene Lungenbiopsie
- Echokardiographie Befunde
- Rechtsherzkatheter Befunde
- Daten zu obstruktiver Schlafapnoe
- 6min Gehtest
- Spiroergometrie
- HR-CT Befund und Bilder
- Komorbidität
- Medikation zum Zeitpunkt Beschwerdebeginn
- Medizinische Maßnahmen mit Bezug zur DPLD
- Interpretation des Beschwerdebildes
- Abschließende Diagnose des Zentrums
- Medikation aktuell

# Beispiel für erfolgreiche translationale Forschung mit Biomaterialien: Re-Aktivierung embryologisch relevanter Signalpfade bei der IPF

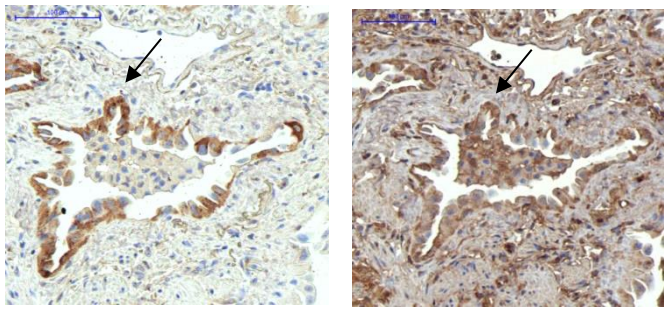


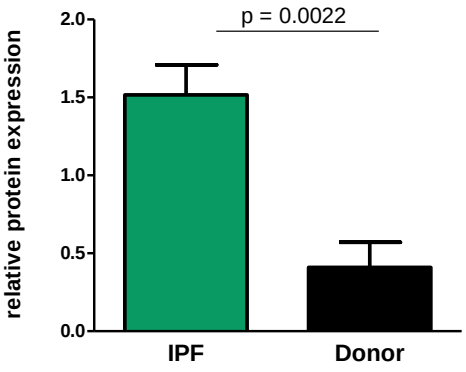
**Notch 1 Rezeptor**




**IPF**




**HES1**

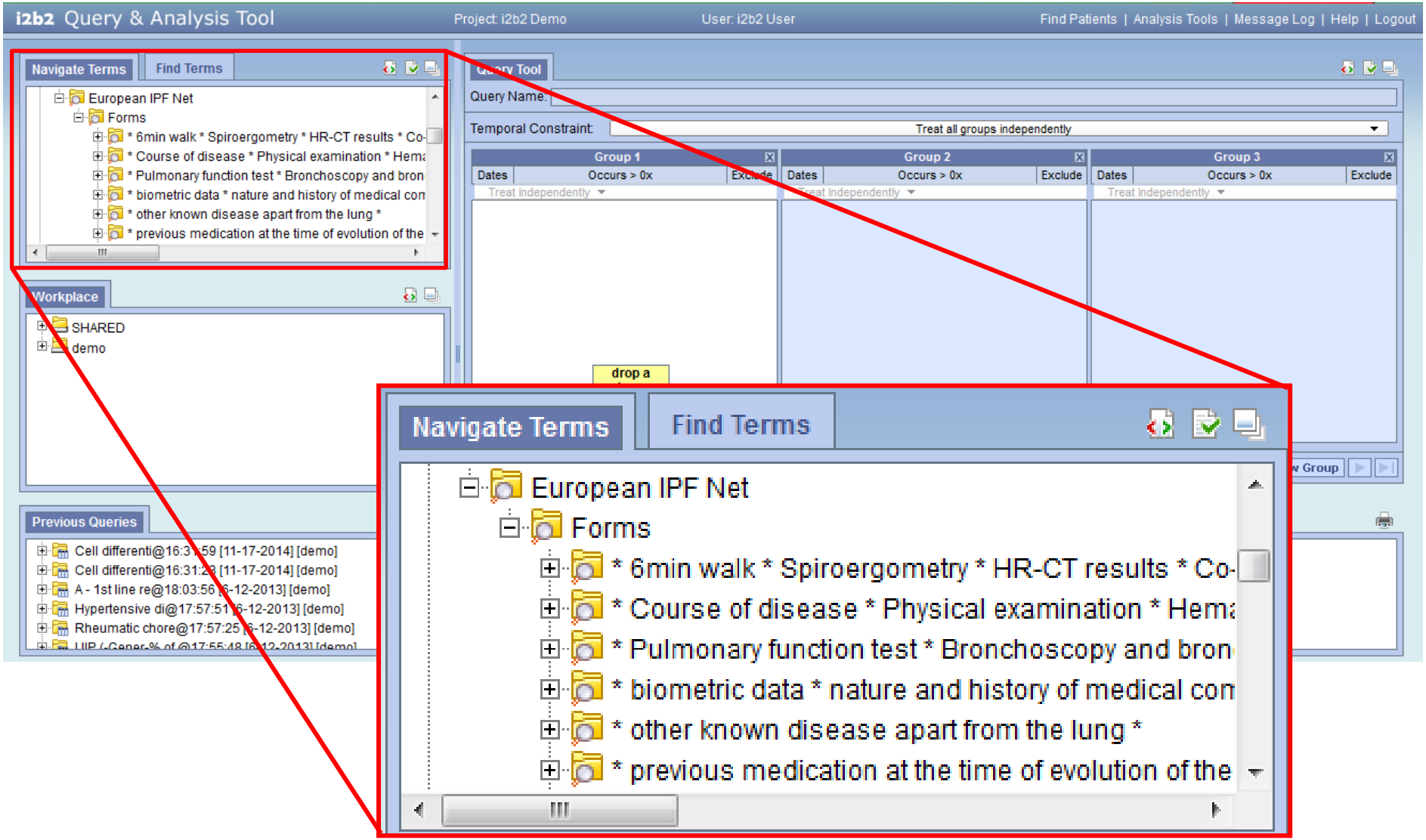



Koenigshoff et al., JCI 119:772, 2009

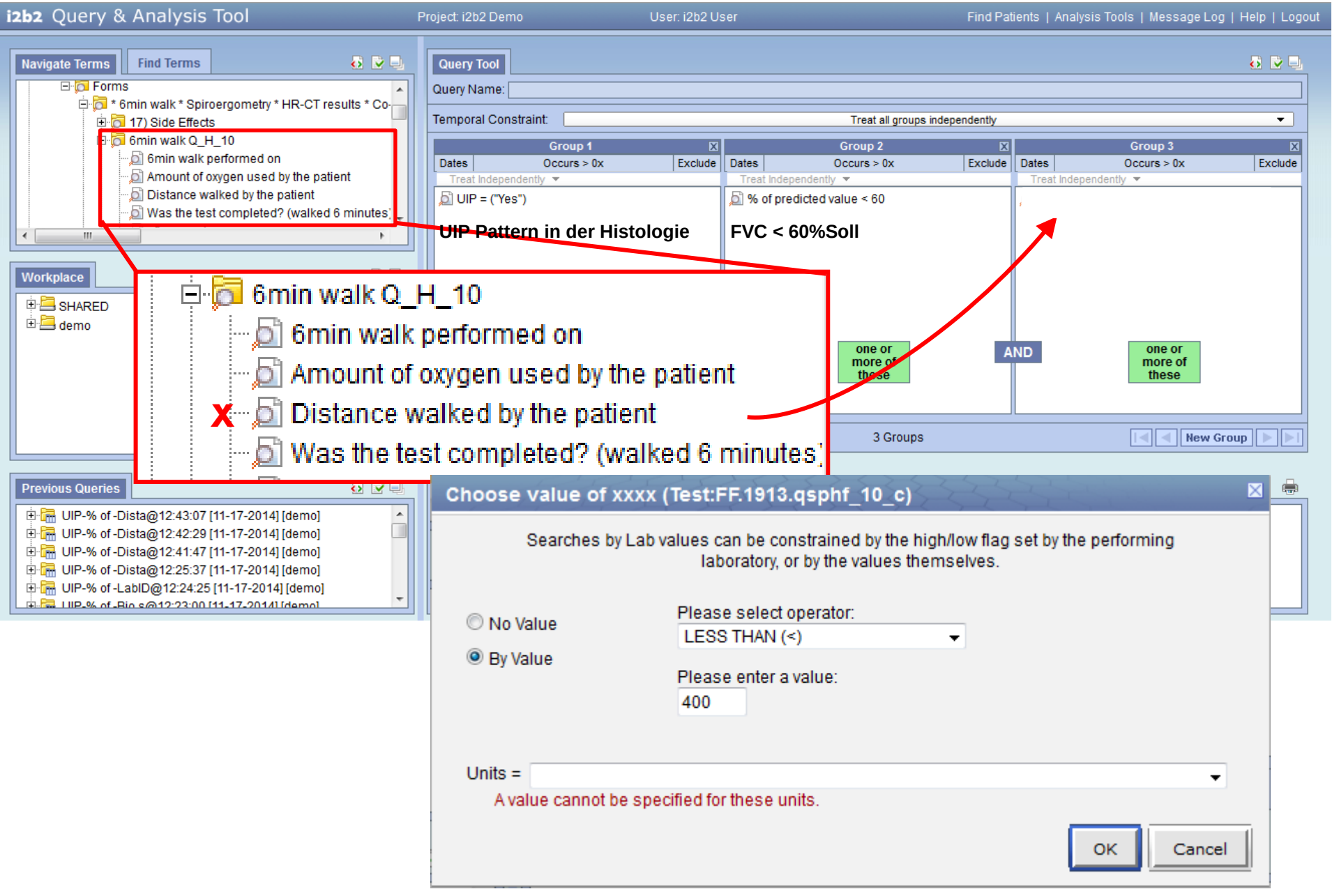
Piskulak, Ruppert, Günther et al., unpublished

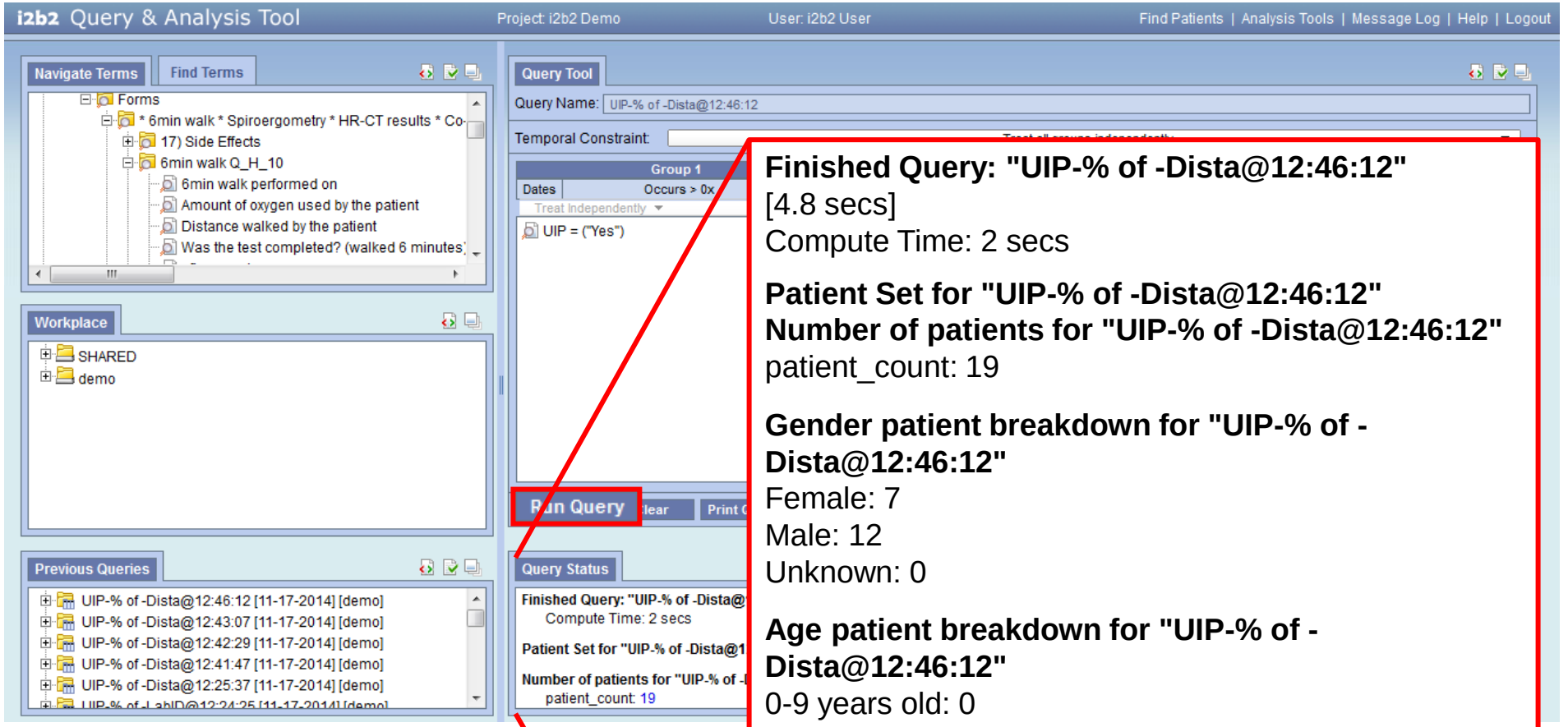
# DZL-Data Warehouse

i2b2
Informatics for Integrating Biology & the Bedside



# DZL-Data Warehouse






**Finished Query: "UIP-% of -Dista@12:46:12"**
[4.8 secs]
Compute Time: 2 secs

**Patient Set for "UIP-% of -Dista@12:46:12"**
**Number of patients for "UIP-% of -Dista@12:46:12"**
patient_count: 19

**Gender patient breakdown for "UIP-% of -Dista@12:46:12"**
Female: 7
Male: 12
Unknown: 0

**Age patient breakdown for "UIP-% of -Dista@12:46:12"**
0-9 years old: 0
10-17 years old: 0
18-34 years old: 0
35-44 years old: 0
45-54 years old: 2
55-64 years old: 4
65-74 years old: 10
75-84 years old: 3
>= 65 years old: 13
>= 85 years old: 0
Not recorded: 0

# Vielen Dank!

**Mitglieder der Plattform Biobanking und Datenmanagement des DZL**