

Gemeinsam forschen für eine gesündere Zukunft



Wer viel sucht, findet so manches...

Umgang mit incidental findings in der NAKO Gesundheitsstudie

Wolfgang Hoffmann, Stefan Ostrzinski
Institut für Community Medicine , Universitätsmedizin
Greifswald

5. Nationales Biobanken-Symposium
Berlin, 08. 12. 2016

Gefördert vom Bund,
den Ländern und der
Helmholtz-Gemeinschaft



- Ethische und regulatorische Herausforderungen im Biobanking am Beispiel der (z.Zt.) größten deutschen Gesundheitsstudie
- NAKO-Gesundheitsstudie
 - Einführung – Bioproben - MRT
- Ethik
 - Rahmenbedingungen – Grundsätze – Umsetzung
 - Einwilligung – Widerruf – Ergebnismitteilung
 - Beispiel MRT

Die NAKO Gesundheitsstudie



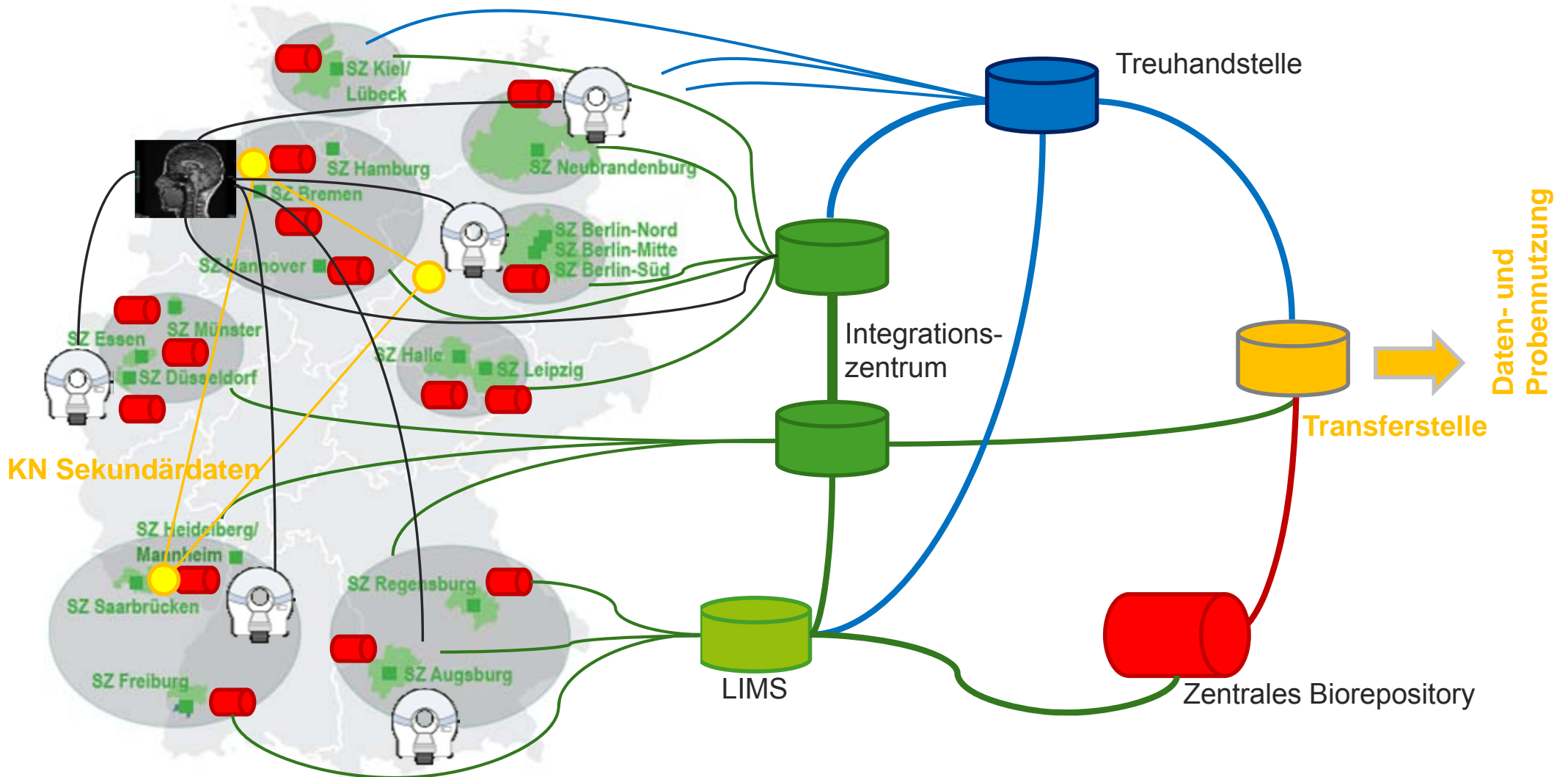
- Bevölkerungsbasierte prospektive **Kohortenstudie**
- Untersuchung von **Volkskrankheiten**
- **18 Studienregionen** in Deutschland
- Rekrutierung von **20-69-jährigen**
- **200.000 Studienteilnehmer** aus EMA-Zufallsstichproben
- **Laufzeit 20-30 Jahre** oder länger
- Finanziert vom **Bund, den Ländern und der Helmholtz-Gemeinschaft**
- Verein **Nationale Kohorte e. V.** als Träger



- Persönliches Interview
- Selbstausfüller-Fragebögen
 - Touchscreen im Untersuchungszentrum
 - Online (nach dem Untersuchungstermin von zu Hause)
 - Papier (TeleForm)
- Medizinische Untersuchungen
 - Ablaufdokumentation, Ergebnisse, Gerätedaten
- **Bioproben**
 - **Laboranalysen, Biobank**
- Sekundär- und Registerdaten



Standorte und Datenflüsse



Biobank: 28 Millionen Aliquots

Anzahl Bioproben pro Teilnehmer im Zentralen Biorepository



Pipettierroboter

Blut

Serum*
Plasma*
Erythrocytes*
Buffy coat*

RNA

30x 0.25ml*
48x 0.25ml*
6x 0.25ml*
4x 0.5ml* +
2x 0.5ml*
1x 10ml →
2x 0.5ml

- 180°C
- 180°C
- 180°C
- 180°C
- 80°C
- 180°C

Urin

12x 0.25ml*
4x 0.5ml*

- 180°C
- 180°C

Speichel

2x 0.5ml

- 180°C

Nasenabstrich

1x 2ml swabs

- 80°C

Stuhl

2x 5ml

- 80°C



Laborbereich im Studienzentrum

- **Grundgesetz**
 - Menschenwürde (Artikel 1)
 - allgemeines Persönlichkeitsrecht (Artikel 2)
 - Forschungsfreiheit (Artikel 5)
- **EU-Grundrechtecharta**
- **Deklaration von Helsinki**
 - Informierte, freiwillige Einwilligung, jederzeit Widerruf + dann auch kurzfristige Umsetzung
- **Bundesdatenschutzgesetz**
 - Informationelle Selbstbestimmung, Einwilligung als rechtliche Grundlage
 - Zweckbestimmung, Datensparsamkeit

- Vorrang der **Rechte und des Wohlergehens der Teilnehmer** vor den Forschungszielen
- Einhaltung der **gesetzlichen Regelungen**
- **Informierte, freiwillige Einwilligung**
- **Vertraulichkeit und Sicherheit** aller Daten und Materialien
- **Transparenz** aller Prozesse
- **Gute Epidemiologische Praxis**

- **Ethik-Kodex** <http://www.nationale-kohorte.de/ethikkodex.html>

- **Studienprotokoll**

- **Teilnehmerinformation**

- Allgemein (Level 1/Level 2)
- MRT

- **Einwilligungserklärung**

- Module:

Untersuchungen, Bioproben, Ergebnismitteilung, Gesundheits- und Sozialdaten, Wiederkontaktierung, Schweigepflichtentbindungen

- MRT

- **Datenschutz- und IT-Sicherheitskonzept**



Unabhängige Beratung, Prüfung

- **Ethik-Beirat** – Beratung zum **Ethik-Kodex**

- Prof. Dr. jur. **Jochen Taupitz**
- Prof. Dr. med. **Elmar Doppelfeld**
- Prof. Dr. rer. nat. **Walter Lehmacher**
- Prof. Dr. med. **Rita Schmutzler**
- Prof. Dr. med. **Markus M. Nöthen**
- Univ.-Prof. Dr. Phil. **Michael Fuchs**



- Befassung von **18 Ethik-Kommissionen** in 13 Bundesländern

- Frühjahr 2013, Amendment 2016

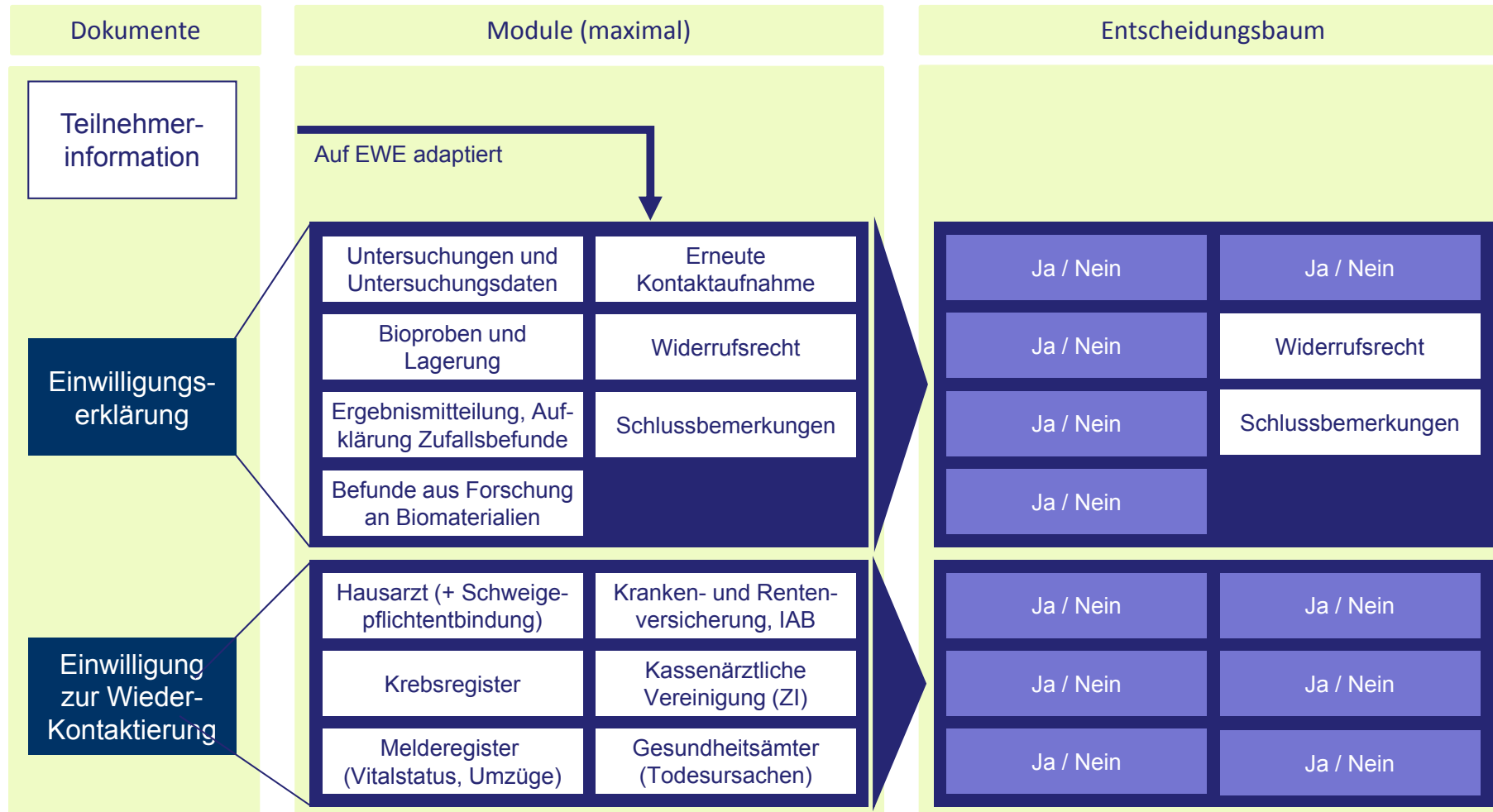
- Vorstellung beim **Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen**

- Laufende **Fortschreibung**

- **Informierte freiwillige Einwilligung**
 - Modularer Aufbau
 - Einwilligungsprüfung während der Datenverarbeitung
 - Echtzeit-Widerrufsmanagement

- **Mitteilung von Ergebnissen**
 - Recht auf Wissen und Recht auf Nichtwissen
 - Inhalt und Darstellung der Ergebnismitteilung
 - Besonderheiten für die MRT-Untersuchung

Modulare Einwilligungserklärung



- **Webanwendung für Datenerhebung** und Ablaufdokumentation für Befragungen, Untersuchungen, Gewinnung von Bioproben
- **Standardisierte, pseudonymisierte Datenerhebung**
- **Identitätsprüfung, Aufklärung, Einwilligung** durch Integration von Formularen aus der unabhängigen Treuhandstelle
- **Dateneingabe nur möglich, wenn die erforderliche Einwilligung vorliegt**

Elektronische Unterschriften

- **Einwilligungserklärung**
 - Studienteilnehmer
 - aufklärender Untersucher
- **Schweigepflichtentbindungserklärung**
 - Studienteilnehmer
- **Umsetzung der Widerrufe**
(Datenlöschungen, Bioprobenvernichtungen)
 - Mitarbeiter Studienzentren, THS, Zentrales Datenmanagement und Biorepository



Bildquelle: <http://www.signotec.com/>



Management der Widerrufe

- **Schriftlicher Widerruf jeder einzelnen Einwilligung jederzeit möglich**
- **Steuerung der Umsetzung durch die Treuhandstelle**
- **Beauftragungen für**

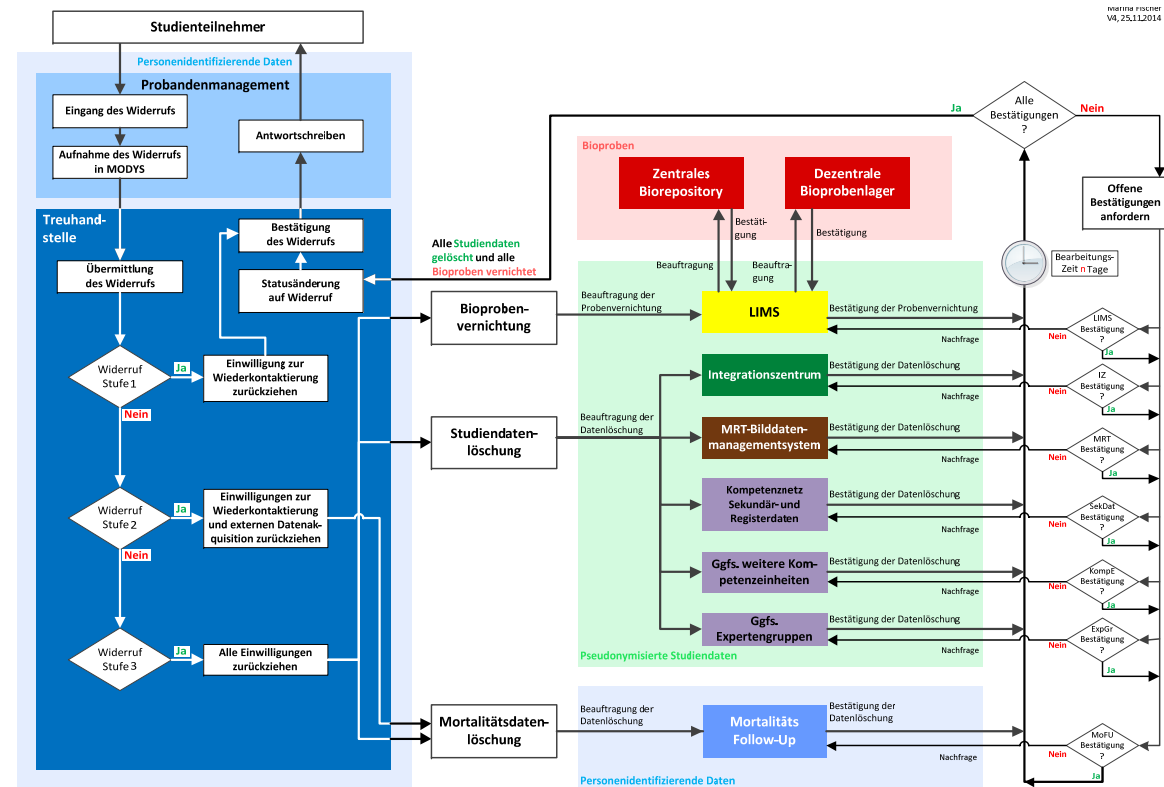
□ Löschung von Daten

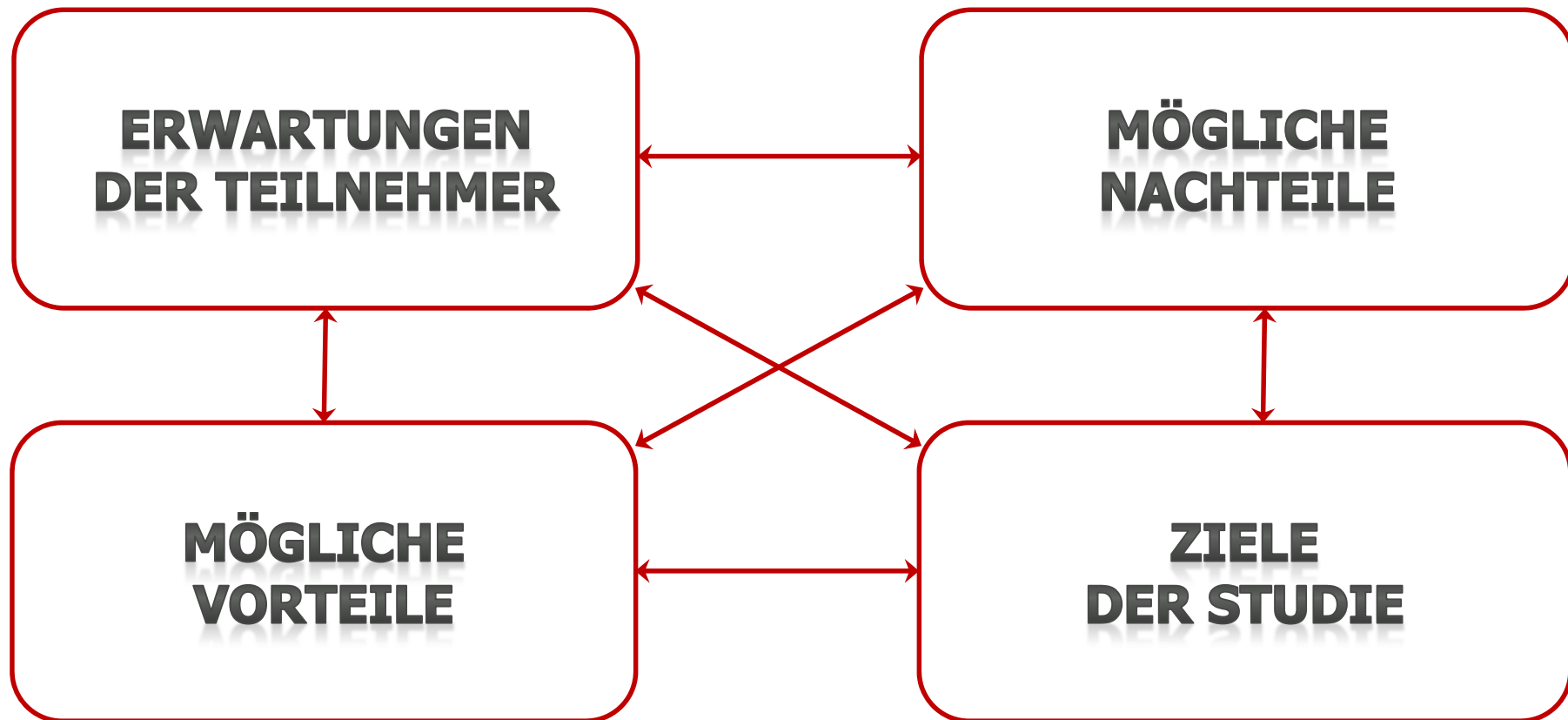
- Studienzentren (STM, UntZ)
- Integrationszentrum
- Mortalitäts-Follow-Up
- Kompetenzeinheiten

□ Vernichtung von Bioproben

- Dezentrale Bioprobenlager
- zentrales Biorepository

- **Elektronische Bestätigung der erfolgten Umsetzung (Sign-Pad)**
- **Schriftliche Bestätigung an den Studienteilnehmer**





- Mögliche **Nachteile** einer Mitteilung von Ergebnissen
 - Keine klinische Diagnostik -> **falsch positive Ergebnisse** möglich
 - **Verunsicherungen und Ängste**
ausgelöst durch Abweichungen vom „Normalbefund“
 - **Fehlinterpretation** von „Normalbefund“ als „gesund“ („diagnostic misconception“)
 - Materielle Nachteile bei Versicherungen
 - **Recht auf Wissen vs. Recht auf Nichtwissen**
- Möglicher Einfluss auf **Studienziele**
 - Gesundheitsverhalten der Teilnehmer wird beeinflusst (Studienziel ist die Beobachtung des „natürlichen Verlaufs“)

- **Grundlage** für die informierte Einwilligung:
 - Information über **Art und Umfang** der mitgeteilten Ergebnisse in der Teilnehmerinformation
 - Aufklärung über mögliche **Vor- und Nachteile**
- **Teilnehmer entscheidet**, ob Ergebnisse mitgeteilt werden
- Automatisierte Erstellung **standardisierter Ergebnisbriefe**
- „Ergebnisse“ bestehen aus graphischer und textueller **Beschreibung, Messwert** sowie **Interpretation**
- Ggf. Empfehlung der Abklärung durch einen Arzt

Ergebnismitteilung - Beispiel

- Auszug aus einem Ergebnisbrief

Knöchel-Arm-Index (ABI)

Der ABI-Wert gibt Auskunft über mögliche Durchblutungsstörungen in den Beinen. Hierzu wurden Blutdruckmessungen an Oberarm und Unterschenkel durchgeführt und die Messwerte zueinander ins Verhältnis gesetzt. Ein ABI-Wert von 0,9 und höher gilt als normal.

ABI-Wert linkes Bein: 0.29

ABI-Wert rechtes Bein: 1.27



Ihr ABI-Wert ist erniedrigt. Dies könnte auf Durchblutungsstörungen in den Beinen hinweisen. Bitte lassen Sie dies durch einen Arzt kontrollieren.

MRT in der NAKO Gesundheitsstudie



- 5 MRT-Zentren, N=30.000 Teilnehmer
- Standardisiertes Untersuchungsprotokoll



Was ist anders als bei anderen Untersuchungen?

- Vollständige, sehr detaillierte Darstellung des Körperinneren
 - Auffälligkeiten feststellbar, die...
 - ...keinen / unklaren Krankheitswert haben
 - ...ohne weitere Diagnostik nicht interpretierbar sind
- Aber auch
- Verdacht auf schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankungen ergeben können

- **Risiken der Mitteilung** klinisch nicht relevanter Ergebnisse:
 - Vermeidbare psychische Belastungen für Teilnehmer und Angehörige
 - Verursachung zusätzlicher Untersuchungen und Kosten
 - Anlass zu unnötigen invasiven Eingriffen u.U. mit nachfolgenden Komplikationen
- **Risiken bei Nichtmitteilung** klinisch relevanter Ergebnisse
 - Nicht- oder zu späte Erkennung schwerwiegender, möglicherweise lebensbedrohlicher Erkrankungen

Ausgewählte Publikationen



Eur Radiol (2013) 23:816–826
DOI 10.1007/s00330-012-2636-6

MAGNETIC RESONANCE

Potentially relevant incidental MRI in the general adult population

Katrin Hegenscheid · Rebecca Seipel · Carsten O. Schmidt · Henry Völzke · Jens-Peter Reiner Biffar · Heyo K. Kroemer · Norbert Hosten · Ralf Puls

Received: 20 April 2012 / Revised: 19 July 2012 / Accepted: 20 August 2012
© European Society of Radiology 2012

Abstract

Objectives To report the frequencies of potentially relevant incidental findings in the general adult population and to develop a protocol for their management in whole-body magnetic resonance imaging (wb-MRI).

Methods A total of 2,500 adult subjects (1,271 women and 1,229 men; mean age 53 years) from the population-based Study of Health in Pomerania underwent standardized whole-body MRI. Additionally, 1,129 participants received contrast-enhanced cardiac MRI, 619 men received MR angiography and 544 women received MR mammography. Two independent residents performed first-line reading. A third

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00330-012-2636-6) contains supplementary material which is available to authorized users.

K. Hegenscheid (✉) · R. Seipel · J.-P. Kühn · N. Hosten · R. Biffar · H. Kroemer · C. O. Schmidt · H. Völzke · R. Puls
Department of Diagnostic Radiology and Neuroimaging, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

Eur Radiol (2013) 23:1343–1351
DOI 10.1007/s00330-012-2723-8

MAGNETIC RESONANCE

Psychosocial consequences of incidental findings from whole-body MRI

Carsten Oliver Schmidt · Katrin Hegenscheid · Pia Erdmann · Thomas Kohlmann · Martin Henning · Henry Völzke · Ralf Puls · Heinrich Assel · Reiner Biffar · Hans Jörgen Grabe

Received: 4 June 2012 / Revised: 7 October 2012 / Accepted: 10 November 2012
© European Society of Radiology 2012

Abstract

Objectives Little is known about the psychological and subjective interpretation of communication of incidental findings from whole-body magnetic resonance imaging (wb-MRI). This was addressed with this general study.

C. O. Schmidt (✉)
Study of Health in Pomerania /KEF,
University Medicine of Greifswald,
Institute for Community Medicine,
Walther Rathenau Str. 48,
17475 Greifswald, Germany
e-mail: carsten.schmidt@uni-greifswald.de

T. Kohlmann · H. Völzke
Institute for Community Medicine,
University Medicine of Greifswald,
Greifswald, Germany

K. Hegenscheid
Department of Diagnostic Radiology and Neuroimaging,
University Medicine of Greifswald,
Greifswald, Germany

Schwerpunkt: Zufallsbefunde – Bildgebende Verfahren

Internist 2014 · 55:1019–1025
DOI 10.1007/s00108-014-3452-7
Online publiziert: 8. August 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Schwerpunktherausgeber
C. Vogelmeier, Marburg

S. Weckbach · C.L. Schlett · R.C. Bertheau · H.-U. Kauczor
Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Der radiologische Zufallsbefund

Derzeit gibt es weder in Deutschland noch in den USA eine umfassende Regelung zum Umgang mit radiologischen Zufallsbefunden. Zahlreiche Publikationen erörtern zwar ethische, juristische, medizinische und pragmatische Fragen des besten Managements von Zufallsergebnissen, einheitliche Vorgehensweisen und Leitlinien existieren bislang jedoch nur vereinzelt. Aktuell werden einige große Kohortenstudien initiiert, die eine umfassende magnetresonanztomographische (MRT) Ganzkörperbildgebung an Tausenden von Probanden beinhalten, so etwa die Nationale Kohorte in Deutschland oder die UK Biobank in Großbritannien. Eine der großen Herausforderungen wird in die-

Schnittbilddiagnostik. Beide Techniken erlauben eine Akquisition von großen Bilddatensätzen in kurzer Zeit und sind insoweit „problematisch“, als sie mit hoher Auflösung und exzellentem Weichteilkontrast neben dem eigentlichen Zielorgan auch benachbarte Organsysteme abbilden, in denen dann Zufallsbefunde möglich sind.

» Zufallsbefunde beeinflussen das Leben der betroffenen Personen direkt

Eine Sonderform ist der Einsatz von MRT oder CT in populationsbasierten Studien, in denen Probanden ohne klinische Indikation für Forschungsfragestellungen

abbildet, und aufgrund des Umstands, dass subjektiv gesunde Probanden untersucht werden, kam verstärkt die Frage nach einem angemessenen Umgang mit Zufallsbefunden in populationsbasierten Studien auf.

Es ist unstrittig, dass Zufallsbefunde einen direkten Einfluss auf das Leben der betroffenen Personen haben können, einschließlich einer weiterführenden, auch invasiven, Diagnostik und der sich anschließenden Therapie. Dabei spielen nicht nur psychosoziale Aspekte wie Sorgen und Ängste wegen falsch-positiver Befunde eine Rolle. Auch versicherungsrechtliche oder berufliche Probleme können auftreten.

Definition Zufallsbefund

- MRT-Untersuchungen müssen zeitnah ausgewertet werden
- Nichteinwilligung in Ergebnismitteilung: Ausschlusskriterium
- Klassifikation von Zufallsergebnissen in
 - Höchstrelevante, unmittelbar mitzuteilende Ergebnisse (z.B. akuter Schlaganfall, Aortendissektion, Pneumothorax,...)
 - Schnellstmögliche telefonische Mitteilung
 - Bei Nichterreichbarkeit: schnellstmögliche schriftliche Mitteilung
 - Ergebnisbrief
 - Relevante, mitzuteilende Ergebnisse (z.B. Verdacht auf suspekte pulmonale Raumforderung > 1 cm)
 - Ergebnisbrief
 - Ergebnisse, die nicht mitgeteilt werden
- Regelmäßige Überprüfung und Aktualisierung der Kategorien

Gemeinsam forschen für eine gesündere Zukunft



Vielen Dank

Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann, MPH

Stefan Ostrzinski

Institut für Community Medicine

Ellernholzstr. 1/2

17487 Greifswald

Tel. 03834-86-7750

wolfgang.hoffmann@uni-greifswald.de

<http://www.community-medicine.de>

PD Dr. med. Sabine Weckbach, Heidelberg

Dr. Gunthard Stübs, Greifswald

**Gefördert vom Bund,
den Ländern und der
Helmholtz-Gemeinschaft**

