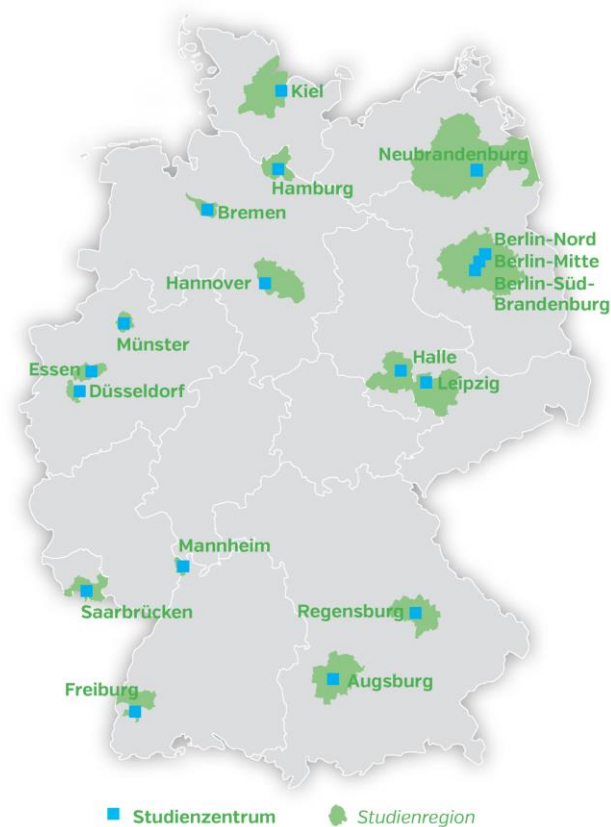


Ethik-Kodex der Gesundheitsstudie NAKO

<http://www.nationale-kohorte.de/>



Version 2.0, Stand: 20.10.2015

Vorbemerkung:

Mit der Bezeichnung „Teilnehmer“ sind stets sowohl Männer als auch Frauen gemeint. Lediglich aufgrund der Lesbarkeit und Textlänge wird auf die Nennung der weiblichen Formen verzichtet.

Herausgeber und verantwortlich:

Der Vorstand des Nationale Kohorte e. V.

c/o Geschäftsstelle des Nationale Kohorte e. V.

Im Neuenheimer Feld 581

69120 Heidelberg

Tel.: 06221/ 42-3157

Fax: 06221/ 42-3159

E-Mail: geschaeftsstelle@nationale-kohorte.de

<http://www.nationale-kohorte.de/>

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Präambel	5
1 Die Gesundheitsstudie NAKO	6
1.1 Wissenschaftliches Konzept	6
1.2 Nutzen für die Öffentlichkeit	8
1.3 Finanzierung	8
1.4 Der Verein Nationale Kohorte e. V.	8
1.4.1 Mitgliederversammlung	8
1.4.2 Vorstand	9
1.4.3 Geschäftsstelle	9
1.4.4 Wissenschaftlicher Beirat	9
1.4.5 Ethik-Beirat	9
1.4.6 Kommission der Zuwendungsgeber	10
1.5 Die Studienzentren	10
1.6 Das Zentrale Datenmanagement	11
2 Ethische und rechtliche Aspekte der Sammlung, Lagerung und Nutzung von Daten und Bioproben	13
2.1 Allgemeine Prinzipien	13
2.2 Eigentum an Bioproben und Verfügungsbefugnis über Daten	15
2.3 Datenschutz und IT-Sicherheit	15
2.4 Pseudonymisierung	17
2.5 Datenhaltung und Dauer der Datenspeicherung	17
2.6 Qualitätssicherung	18
3 Teilnehmer	20
3.1 Rekrutierung	20
3.1.1 Stichprobenziehung und Einschlusskriterien	20
3.1.2 Kontaktaufnahme und Teilnehmerinformation	21
3.2 Teilnahme, Einwilligungen und Widerrufsrecht	22
3.2.1 Freiwilligkeit	22
3.2.2 Aufklärung und Einwilligungserklärung	22
3.2.3 Widerrufsrecht	25
3.3 Untersuchungsverfahren und deren Risiken	26
3.4 Möglicher Nutzen für die Teilnehmer	28

3.5	Versicherung der Teilnehmer, Aufwandsentschädigung	29
3.6	Kommunikation mit Teilnehmern, Kontaktierung und Ergebnismitteilung	29
3.6.1	Kommunikation mit den Teilnehmern	29
3.6.2	Wiederholte Kontaktierung der Teilnehmer	29
3.6.3	Mitteilung von Ergebnissen nach der Untersuchung im Studienzentrum	30
3.6.4	Mitteilung von Zufallsergebnissen	30
3.6.5	Information der Teilnehmer über später ermittelte Ergebnisse	31
3.6.6	Selbstauskunft	31
3.7	Kommunikation mit der Öffentlichkeit/ Veröffentlichung der Studienergebnisse	32
4	Zugang zu Daten und Bioproben für Wissenschaftler	33
4.1	Allgemeine Aspekte	33
4.2	Beantragung, Prüfung und Genehmigung	33
4.3	Gebühren	33
4.4	Verträge	33
4.5	Datenübergaben und Datennutzung	34
4.6	Bioprobenübergaben	34
4.7	Vertragliche Pflichten der Nutzer	35
5	Verabschiedung und Überarbeitung des Ethik-Kodex	36
6	Abkürzungsverzeichnis	37

Präambel

In diesem Ethik-Kodex sind die ethischen Grundsätze der Gesundheitsstudie NAKO festgelegt. Ziel ist es, ein hohes Schutzniveau für die Teilnehmer aufzubauen und die Wahrung der Prinzipien der guten wissenschaftlichen Praxis sicherzustellen.

Der Ethik-Kodex wurde am 02.04.2014 von der Mitgliederversammlung des Nationale Kohorte e. V. verabschiedet. Hinsichtlich seiner Inhalte ist der Ethik-Beirat beratend tätig (siehe Abschnitt 1.4.5, S. 9).

Der Ethik-Kodex ist ein Rahmendokument. Die verbindliche Prüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll, Teilnehmerinformation, Einwilligungserklärung, Nutzungsordnung etc.) der NAKO erfolgt durch die zuständigen lokalen Ethikkommissionen hinsichtlich der ethischen Vertretbarkeit und durch die Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) hinsichtlich der datenschutzrechtlichen Belange. Der Ethik-Kodex stellt den ethischen Rahmen für diese Dokumente dar, die aber in ihren Formulierungen vom Ethik-Kodex abweichen können und insbesondere strenger als der Ethik-Kodex sein können.

Der Ethik-Kodex wird in regelmäßigen Abständen bezüglich der Notwendigkeit einer Überarbeitung geprüft. Anregungen und Kommentare zum Ethikkodex oder zur Arbeit des Ethik-Beirats schicken Sie bitte an die Geschäftsstelle des Nationale Kohorte e. V.

1 Die Gesundheitsstudie NAKO

Die Zunahme von Volkskrankheiten stellt die nationale und internationale Gesundheitsforschung sowie die Gesundheitssysteme vor immense Herausforderungen. Insbesondere müssen neue Strategien für die Risikoerfassung, Früherkennung und Prävention häufiger multifaktorieller Erkrankungen entwickelt werden. Daher haben Epidemiologen der Helmholtz-Zentren für Gesundheitsforschung, der Universitäten, der Leibniz-Gemeinschaft und weiterer Forschungseinrichtungen Schritte zum Aufbau einer großen deutschlandweiten Kohortenstudie unternommen. Zukünftig sollen damit die Ursachen von häufigen Volkskrankheiten insbesondere Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen, neurologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen und Infektionskrankheiten untersucht werden.

Nähere Informationen zur Gesundheitsstudie NAKO (z. B. eine detaillierte Beschreibung des Untersuchungsprogramms) befinden sich auf der Homepage.

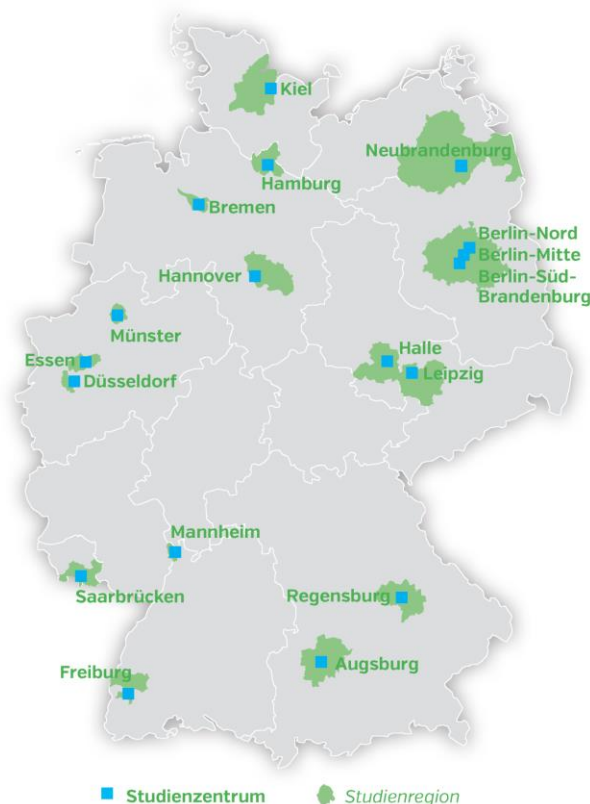


Abbildung 1 Studienregionen und -zentren der Gesundheitsstudie NAKO

1.1 Wissenschaftliches Konzept

Es wird eine sogenannte „Nationale Kohorte“ (NAKO) mit 200.000 Teilnehmern – Männern und Frauen im Alter von 20 bis 69 Jahren – aus verschiedenen Regionen Deutschlands aufgebaut.

Die Rekrutierung und Nachbeobachtung der Teilnehmer der NAKO werden von 18 lokalen Studienzentren durchgeführt (siehe Abbildung 1). Die Rekrutierung mit der Basisuntersuchung der Teilnehmer findet über einen Zeitraum von ca. vier Jahren statt.

Jedes Studienzentrum beauftragt die zuständigen Einwohnermeldeämter, eine nach Alter und Geschlecht stratifizierte Zufallsstichprobe zu ziehen. Eine solche Stichprobenziehung

ist im Rahmen des Melderechts zulässig. Die potenziellen Teilnehmer werden in das Studienzentrum zur Teilnahme an der NAKO eingeladen (siehe Abschnitt 3.1, S. 20). Den Beginn der Teilnahme stellt nach der Aufklärung durch Mitarbeiter des Studienzentrums die Abgabe der Einwilligungserklärung durch den Teilnehmer dar (siehe Abschnitt 3.2, S. 22).

Das Befragungs- und Untersuchungsprogramm umfasst ein persönliches Interview, Fragebögen, medizinische Untersuchungen ohne sowie unter Verwendung von diagnostischen Geräten und die Gewinnung von Bioproben. Die elektronische Datenerhebung erfolgt manuell durch die Untersucher mittels Web-Formularen bzw. durch die Teilnehmer mittels Touchscreen (Selbstaussfüller-Fragebögen) und automatisiert z. B. durch Import von Daten diagnostischer Geräte. Außerdem werden Papierformulare eingelesen.

Bei 80 % der Teilnehmer wird das Basis-Studienprotokoll (Level 1) für Interview und Untersuchungen angewandt. Für eine 20 % umfassende Subgruppe innerhalb der NAKO (40.000 Teilnehmer), proportional verteilt über alle teilnehmenden Studienzentren, ist ein intensiviertes Protokoll (Level 2) vorgesehen. Dieses enthält weitere detaillierte Untersuchungen zu Risikofaktoren und frühen Veränderungen bei Diabetes, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen, Lungenerkrankungen und Infektionskrankheiten. Zusätzlich wird bei einer Teilstichprobe von ca. 30.000 Teilnehmern an 5 ausgewählten Studienzentren eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Untersuchung durchgeführt (Herz, Gehirn, Ganzkörper). Ferner können Zusatzprogramme mit eigener Finanzierung durchgeführt werden, die von der zuständigen Ethikkommission bewertet und vom Verein NAKO genehmigt werden müssen (Level 3).

Von jedem Teilnehmer werden Blut (zur Gewinnung von Plasma, Serum, Leukozyten und Erythrozyten, DNA und RNA), Urin, Speichel, ein Nasenabstrich und Stuhl gewonnen und tiefgefroren. Zwei Drittel der Proben werden in einer zentralen Biobank gelagert. Ein Drittel wird in lokalen Bioprobenlagern in der Verantwortung der Studienzentren gelagert. Darüber hinaus ist vorgesehen, Gewebeproben von Krebskrankheiten der Teilnehmer zu sammeln, die dann in einer zentralisierten Tumorgewebebank im Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen („NCT“) in Heidelberg gelagert werden.

Zur Optimierung der methodischen Qualität wird eine Kalibrierungs-Studie an einer Subgruppe durchgeführt, zu der 15 % der Teilnehmer mit intensiviertem Untersuchungsprotokoll innerhalb von 12 Monaten nach Rekrutierung erneut zur Untersuchung eingeladen werden.

Bei der schriftlichen Nachbeobachtung der NAKO werden alle Teilnehmer in regelmäßigen Intervallen (alle 2-3 Jahre) erneut kontaktiert, um Informationen über Veränderungen in ihrem Lebensstil oder anderen Risikofaktoren zu erfassen und um Informationen über neu diagnostizierte Krankheiten zu erhalten. Diese Eigenangaben zu Neuerkrankungen werden systematisch anhand von medizinischen Daten spezifiziert.

Etwa 4 Jahre nach der Basisuntersuchung werden die Teilnehmer zu einer Folgeuntersuchung eingeladen, die im Wesentlichen das gleiche Programm haben wird wie die Basisuntersuchung. Weitere Folgeuntersuchungen sind mit Zustimmung der Teilnehmer möglich (siehe Abbildung 3, S. 21).

Angaben zu Todesfällen werden vom Mortalitäts-Follow-Up bei Einwohnermeldeämtern, die Informationen zu den Todesursachen bei den lokalen Gesundheitsämtern oder gegebenenfalls den statistischen Landesämtern eingeholt. Die Anfrage an Hausärzte und weitere behandelnde Ärzte nach weiteren Informationen zu Diagnosen und Behandlungsinformationen von Erkrankungen ist vorgesehen. Die Verwendung von Krankenkassen-

daten für die Dokumentation der Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens (z. B. Krebs-Screening, Medikamenteneinnahme, Arztbesuche) und als Hinweis auf Neuerkrankungen ist ebenfalls geplant. Für die Erfassung von Krebsneuerkrankungen ist ein regelmäßiger Abgleich mit den klinischen und epidemiologischen Krebsregistern der Länder geplant. Rentenversicherungsdaten sollen verwendet werden, um die Berufshistorie zu rekonstruieren und berufsbedingte gesundheitliche Belastungen zu erfassen.

Die Gesamtlaufzeit der NAKO soll mindestens 30 Jahre betragen. Während dieser Zeit werden die Teilnehmer – soweit möglich – in regelmäßigen Abständen kontaktiert.

1.2 Nutzen für die Öffentlichkeit

Die Gesundheitsstudie NAKO wird einzigartige Daten für die aktuelle und zukünftige biomedizinische und epidemiologische Forschung bereitstellen. Sie wird eine wichtige Quelle für die Forschung in nahezu allen medizinischen Fachrichtungen werden und neue Erkenntnisse zu den Zusammenhängen zwischen Vererbung/Genetik, Umwelt und Lebensstil sowie deren Effekte auf Krankheitsrisiken ermöglichen.

Die Ergebnisse der NAKO werden wichtige Informationen zu den Ursachen von Erkrankungen liefern, welche zu neuen Ansätzen in der Prävention führen und diagnostische Methoden sowie Therapiemöglichkeiten neu definieren werden.

Die Ergebnisse, die aus der NAKO abgeleitet werden, werden den Teilnehmern sowie der Öffentlichkeit und Fachwelt verfügbar gemacht, so dass Public Health-Strategien maßgeblich beeinflusst werden können. Somit werden die in der NAKO gewonnenen Daten ein öffentliches Gut und in erheblichem Maße der Verminderung von Risiken und der Erhaltung und Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung dienen.

1.3 Finanzierung

Die NAKO wird vom Bund, den Ländern und der Helmholtz-Gemeinschaft in Form der Hauptstudie zunächst für den Zeitraum 2013- 2023 gefördert. Zusätzlich zu diesen Fördermitteln wird die Studie aus Eigenmitteln der beteiligten Einrichtungen finanziert.

Der Verein Nationale Kohorte e. V. (siehe unten) empfängt und verwaltet die Fördermittel und gibt diese an die beteiligten Einrichtungen weiter.

1.4 Der Verein Nationale Kohorte e. V.

Als Träger und rechtlich verantwortliche Körperschaft für die Durchführung der NAKO wurde der Verein Nationale Kohorte e. V. gegründet. Der Verein hat seinen Sitz in Heidelberg und ist gemeinnützig tätig. Mitglieder des Vereins sind die Träger der Studienzentren und weitere beteiligte Einrichtungen. Die „Satzung des Nationale Kohorte e. V.“ und eine Aufstellung der Vereinsmitglieder kann auf der Homepage abgerufen werden.

1.4.1 Mitgliederversammlung

Die Mitgliederversammlung ist das oberste Organ des Vereins. Die Träger der Studienzentren besitzen ein aktives Wahlrecht. Die Mitgliederversammlung stellt die Richtlinien für die Arbeit des Vereins auf und entscheidet über forschungsrelevante, finanzielle, organisatorische und personelle Fragen von grundsätzlicher Bedeutung. Die Mitgliederversammlung wird vom Vorsitzenden des Vorstands geleitet

1.4.2 Vorstand

Der Vorstand ist das Geschäftsführungsorgan des Vereins und der autorisierte Repräsentant des Vereins. Der Vorstand besteht aus vier ehrenamtlichen wissenschaftlichen und einem hauptamtlichen administrativen Vorstand. Seine Mitglieder werden von der Mitgliederversammlung gewählt. Die wissenschaftlichen Vorstandsmitglieder können sich über Fachbereichsverantwortlichkeiten abstimmen.

Der Vereinsvorstand trägt u. a. die Verantwortung für die Prüfung und Genehmigung der Nutzungsanträge bezüglich der Daten und Bioproben und schließt die Verträge mit den Nutzern ab.

1.4.3 Geschäftsstelle

Die Geschäftsstelle unterstützt den Vorstand bei der Erledigung seiner Aufgaben. Sie ist in Heidelberg angesiedelt und wird vom administrativen Vorstand geleitet.

1.4.4 Wissenschaftlicher Beirat

Der Verein wird von einem internationalen Wissenschaftlichen Beirat unterstützt. Seine ehrenamtlichen Mitglieder werden von der Mitgliederversammlung berufen. Der Wissenschaftliche Beirat berät den Vorstand und die Mitgliederversammlung in allen wissenschaftlichen und programmatischen Fragen.

1.4.5 Ethik-Beirat

Der Verein wird von einem Ethik-Beirat unterstützt, der sich aus unabhängigen Experten zusammensetzt, die ethische, gesellschaftliche, naturwissenschaftliche, medizinische und rechtliche Belange im Bereich der Lebenswissenschaften in besonderer Weise repräsentieren. Die Mitglieder des Ethik-Beirats werden von der Mitgliederversammlung des Nationale Kohorte e. V. für jeweils fünf Jahre berufen. Der Ethik-Beirat berät den Vorstand und die Mitgliederversammlung in allen ethischen Fragen, die sich bei der Durchführung der Gesundheitsstudie NAKO stellen.

Grundlage seiner Arbeit ist der „Ethik-Kodex der Gesundheitsstudie NAKO“, der von ihm mitgestaltet und von der Mitgliederversammlung verabschiedet wird. Im Ethik-Kodex sind die ethischen Rahmenbedingungen der NAKO festgelegt. Der Ethik-Beirat hat den Auftrag:

1. als unabhängiger Hüter der ethischen Grundsätze der NAKO zu dienen
2. Hilfestellung bei Überarbeitungen, Fortschreibungen und Konkretisierungen des Ethik-Kodex der Gesundheitsstudie NAKO zu leisten
3. hinsichtlich der Einhaltung des Ethik-Kodex und insbesondere bei Verdacht auf Verstöße beratend tätig zu sein
4. hinsichtlich der Interessen von Teilnehmern und der allgemeinen Öffentlichkeit beratend tätig zu werden
5. auf Anforderung des Vorstands des Nationale Kohorte e. V. zu konkreten Forschungsprojekten innerhalb der NAKO Stellung zu nehmen
6. in regelmäßigen Abständen einen Bericht zur Umsetzung der ethischen Grundsätze der NAKO zu publizieren.

Weitere Details können in einer Geschäftsordnung des Ethik-Beirates niedergelegt werden.

1.4.6 Kommission der Zuwendungsgeber

Zur Sicherstellung der Zusammenarbeit mit den Zuwendungsgebern steht dem Verein die Kommission der Zuwendungsgeber zur Seite. Zuwendungsgeber im Sinne der Vereinsatzung sind der Bund und diejenigen Länder, die sich an der Finanzierung der Forschungsaktivitäten der NAKO beteiligen. Der Vereinsvorstand und der/die Präsident/Präsidentin der Helmholtz-Gemeinschaft können an den Sitzungen der Kommission der Zuwendungsgeber ohne Stimmrecht beratend teilnehmen.

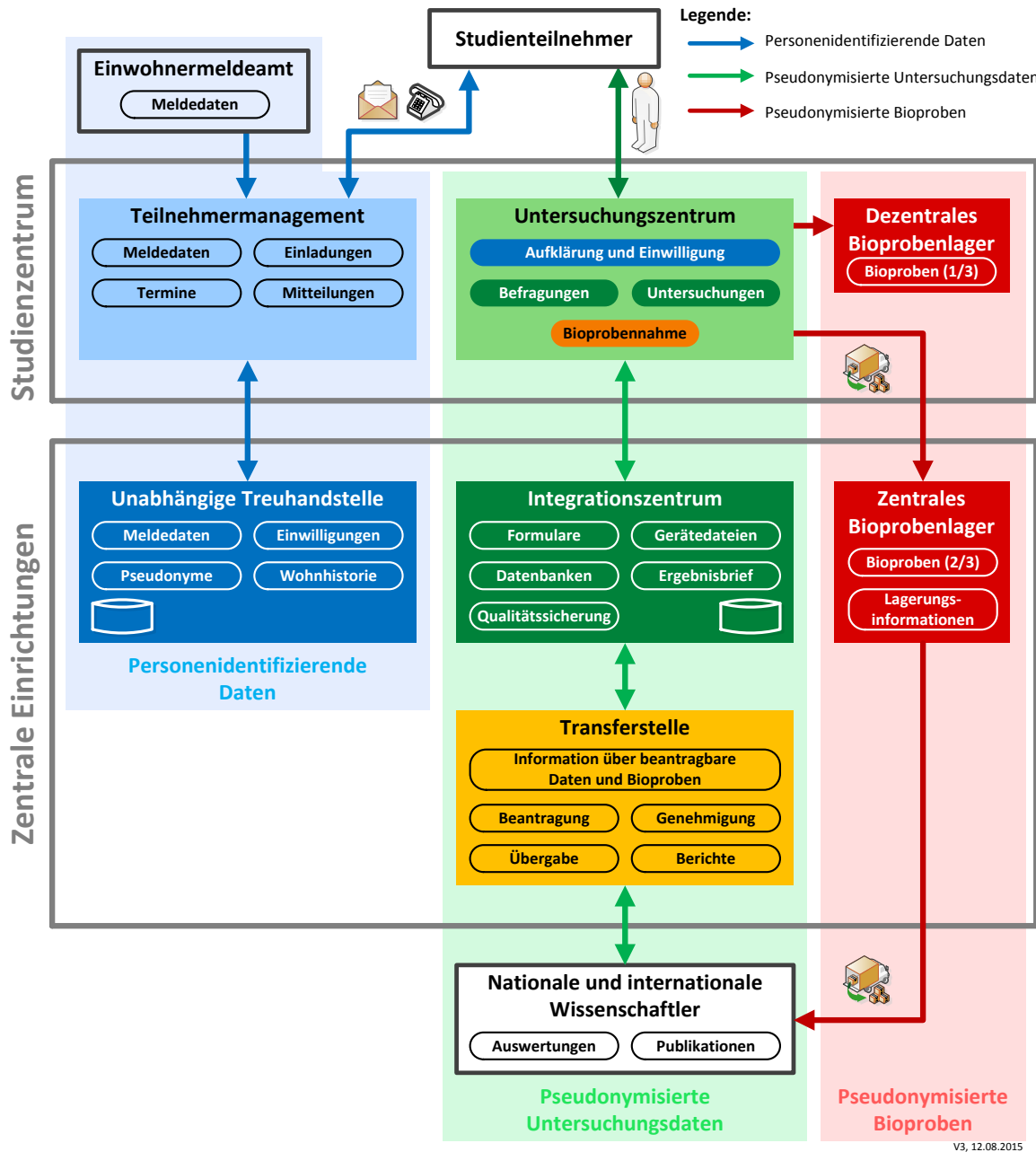


Abbildung 2 Architektur der wichtigsten Datenflüsse in der NAKO (aus Datenschutzkonzept)

1.5 Die Studienzentren

Die Gesundheitsstudie NAKO umfasst 18 Studienzentren, die jeweils 10.000 (16 der Studienzentren) bzw. 20.000 Teilnehmer (zwei der Studienzentren) rekrutieren und untersuchen sollen. Ein Studienzentrum besteht aus einem Teilnehmermanagement und getrennt davon aus einem Untersuchungszentrum. Darüber hinaus verfügen die meisten

Studienzentren über lokale Bioprobenlager. Das Teilnehmermanagement verarbeitet die personenidentifizierenden Daten für die Rekrutierung (u. a. Stichprobenziehung, Einladung, Terminvereinbarung) und spätere Wiederkontaktierung (u. a. zusätzliche Fragebögen) von Teilnehmern. Das Untersuchungszentrum führt die Aufklärung und die Einwilligung, sowie die Befragungen, Untersuchungen und Gewinnung der Bioproben durch.

Die Studienzentren erhalten für untersuchte Teilnehmer vor Studienstart festgelegte Pauschalen, die vom Umfang des Untersuchungsprogrammes (Level 1, Level 2, MRT) abhängig sind.

1.6 Das Zentrale Datenmanagement

In den über Deutschland verteilten Studienzentren wird eine Vielzahl von Daten lokal erhoben. Zur Umsetzung des bestmöglichen Datenschutzes, zur Herstellung der größtmöglichen Datensicherheit und als Voraussetzung effizienter wissenschaftlicher Analysen wird eine zentrale Zusammenführung aller erhobenen Forschungsdaten benötigt.

Forschungsdaten, die in den Studienzentren gesammelt wurden, werden komplettiert durch sekundäre Daten aus externen Datenquellen, z. B. Mortalitätsregister, Krankenversicherungen, Krebsregister, Arbeitsbiographien, und Umweltexpositionsdaten. Die Gestaltung der vertraglichen Rahmenbedingungen für den Erhalt dieser Daten und die Aufbereitung dieser Daten aus externen Quellen obliegen zentralen Einheiten innerhalb der NAKO. Diese arbeiten hierzu eng mit der Treuhandstelle und dem Integrationszentrum zusammen.

Einige Instrumente der gerätebasierten Datenerhebung, z. B. MRT, EKG oder Geräte zur Messung der körperlichen Aktivität erzeugen Daten, die Spezialwissen, spezielle Hardware und/oder spezielle Software erfordern, um Variablen für wissenschaftliche Analysen zu erzeugen. Solche „komplexen“ Daten müssen fachlich interpretiert und hinsichtlich der studienrelevanten Variablen bewertet werden – hierzu sollen die professionelle Expertise und die verfügbaren Ressourcen der teilnehmenden Institutionen herangezogen werden.

Basierend auf den oben beschriebenen Anforderungen wurde ein organisatorisches Modell für das Datenmanagement entwickelt, welches auch Prozesse und Datenflüsse definiert (siehe Abbildung 2 und Datenschutzkonzept der NAKO). Es umfasst:

1. Die 18 Studienzentren für die Teilnehmerrekrutierung und Durchführung der Befragungen, Untersuchungen und der Gewinnung von Bioproben.
2. Ein Integrationszentrum (an den zwei Standorten Universitätsmedizin Greifswald und Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg) für die standardisierte, synchronisierte sowie redundante Erhebung, Speicherung und Verwaltung aller Forschungsdaten. Die in den Studienzentren genutzten Erhebungswerkzeuge werden vom Integrationszentrum entwickelt und bereitgestellt.
3. Eine unabhängige Treuhandstelle (an der Universitätsmedizin Greifswald) zur zentralen Speicherung und Verwaltung der personenidentifizierenden Daten (u. a. Dublettenprüfung). Sie erzeugt und verwaltet den größten Teil der Pseudonyme der NAKO. Über die Treuhandstelle werden die Einwilligungen, die Schweigepflichtentbindungen und die Sozialversicherungsnummern erhoben und gespeichert. Die Treuhandstelle koordiniert auch die Umsetzung der Widerrufe der Studienteilnahme.

4. Ein Laborinformationsmanagementsystem (LIMS; am Helmholtz Zentrum München) zur Unterstützung der Bioprobenverarbeitung und der Verwaltung des Bioprobentransports, der Lagerungsinformationen und der Auslagerung.
5. Mehrere fachspezifische Kompetenzeinheiten und Expertengruppen für die Bearbeitung hoch spezialisierter Fragestellungen (z. B. Beurteilung von MRT, EKG, Umweltexposition, inhaltliche Qualitätssicherung).
6. Eine Transferstelle für die Beantragung und Durchführung von Daten- und Koordinierung von Bioprobentransfers. Sie unterstützt die Prüfung und Genehmigung von Anträgen, die Schließung der Nutzungsverträge und verfolgt die Projekte nach.

Der Umgang mit den Daten (Pseudonymisierung, Verschlüsselung, Transfer, Verknüpfung, Speicherung etc.) erfolgt unter hohen vertragsgebundenen Sicherheitsstandards.

2 Ethische und rechtliche Aspekte der Sammlung, Lagerung und Nutzung von Daten und Bioproben

2.1 Allgemeine Prinzipien

Grundlage der Arbeit des Vereins Nationale Kohorte e. V. sind die anerkannten ethischen Grundsätze Autonomie, Schadensvermeidung und Gerechtigkeit.

Nach Artikel 1 des Grundgesetzes ist die Würde des Menschen unantastbar. Artikel 2 gewährleistet die Rechte auf Selbstbestimmung, Leben und körperliche Unversehrtheit sowie das allgemeine Persönlichkeitsrecht einschließlich des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung. Artikel 5 garantiert die Forschungsfreiheit. Wesentliche Grundsätze enthalten zudem die EU-Grundrechtecharta und weitere internationale Regelwerke wie die Biomedizinkonvention des Europarates nebst Zusatzprotokollen, die Richtlinien von CIOMS und die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes.

Die Gesundheitsstudie NAKO wird in Übereinstimmung mit dem Grundgesetz, dem Bundesdatenschutzgesetz, den einschlägigen Landesdatenschutzgesetzen, den Meldegesetzen der Bundesländer, dem Krebsregistergesetz und den weiteren einschlägigen Vorschriften durchgeführt.

Der Verein Nationale Kohorte e. V. verpflichtet sich darüber hinaus, insbesondere die folgenden Grundsätze zu beachten:

1. Vorrang der Rechte und des Wohlergehens der Teilnehmer vor allen anderen Interessen einschließlich der Forschungsziele
2. Freiwillige Teilnahme nach Aufklärung
3. Respektierung kultureller Unterschiede im gesamten Verlauf der Studie, d.h. von der Rekrutierung über die Gewinnung der Daten und Bioproben bis zu ihrer wissenschaftlichen Nutzung
4. Beachtung des besonderen Schutzes von vulnerablen Studienteilnehmern
5. Transparenz der Vorgehensweise, Finanzierung, Sponsoren, institutioneller Verbindungen und möglicher Interessenskonflikte
6. Datenschutzgerechtes Erheben, Verarbeiten und Nutzen personenbezogener Daten
7. Einhaltung technischer und organisatorischer Maßnahmen zur gebotenen Sicherstellung der Vertraulichkeit, Verfügbarkeit und Integrität der gespeicherten Informationen (Informationssicherheit)
8. Einhaltung der Prinzipien der Guten Epidemiologischen Praxis im gesamten Forschungsprozess.

Gemäß § 1 des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) sind die epidemiologischen Krebsregister verpflichtet, kodierte Daten für die wissenschaftliche Forschung zur Verfügung stellen. Nach § 8 des KFRG, in welchem Maßnahmen geregelt werden, welche den Schutz der Gesundheit und wichtige Forschungsfragen betreffen, können Daten von den epidemiologischen Krebsregistern übermittelt werden. Die Übermittlung von persönlichen Daten bedarf einer schriftlichen Einwilligungserklärung. Die übermittelten Daten werden ausschließlich für den beantragten und ethisch akzeptierten Zweck verwendet.

Die Erhebung von Forschungsdaten erfolgt nach dem Grundsatz der freiwilligen, informierten Einwilligung (§ 4a BDSG und entsprechende Regelungen in den Datenschutzgesetzen der Länder, für die Sekundärdatenerhebung insbesondere in Verbindung mit § 4 (2) Nr. 2 BDSG).

Die Daten der NAKO mit ihrer großen Anzahl an rekrutierenden Studienzentren und anderen beteiligten Instituten können nur effizient erhoben, verarbeitet und verwaltet werden, indem die Datenerhebung, -verarbeitung und -speicherung standardisiert, weitgehend automatisiert und standortübergreifend in einem Zentralen Datenmanagement organisiert werden. Umfang und Charakter der erhobenen Daten ebenso wie ihre zentralisierte und automatisierte Verarbeitung stellen höchste Anforderungen an den Schutz dieser Daten.

Der Datenschutz muss während aller Phasen des Projekts konzeptionell sichergestellt sein und permanent überprüft werden. Der Datenschutz muss von organisatorischen und technischen Maßnahmen gemäß dem aktuellen Stand der Technik unterstützt werden und zu jeder Zeit alle Sicherheitsanforderungen erfüllen (siehe Abschnitt 0).

Vertraulichkeit, Unversehrtheit, Verfügbarkeit und Echtheit der personenbezogenen Daten müssen gewährleistet werden ebenso wie Transparenz, Dokumentation und Prüffähigkeit aller Schritte bei der Bearbeitung von personenbezogenen Daten.

Unautorisierter Zugang zu jedweden Daten muss zuverlässig verhindert werden. Die IT-Sicherheitsbestimmungen müssen den relevanten Standards des Bundesamts für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI) entsprechen.

Bei der Sammlung und Lagerung von personenbezogenen Daten und Bioproben werden als übergeordnete Prinzipien die Vertraulichkeit, die Trennung von personenidentifizierenden und Forschungsdaten, die Pseudonymisierung oder Anonymisierung, die Verhinderung ungewollter Re-Identifizierung der Teilnehmer, sowie die Datensicherheit in den Vordergrund gestellt. Dies beinhaltet:

1. Frühestmögliche Trennung und getrennte Weiterverarbeitung von personenidentifizierenden und Forschungsdaten. Außer im unmittelbaren Untersuchungszusammenhang hat keine Stelle gleichzeitig Zugriff auf personenidentifizierende und Forschungsdaten eines Teilnehmers.
2. Erhebung, Speicherung und Verarbeitung der Forschungsdaten ausschließlich in pseudonymisierter oder anonymisierter Form. Eine Speicherung und Verarbeitung personenbezogener Daten erfolgt ausschließlich in der unabhängigen Treuhandstelle und im Teilnehmermanagement der Studienzentren, z. B. im Zusammenhang mit der Rekrutierung / Rekontaktierung sowie im unmittelbaren Untersuchungszusammenhang.
3. Qualitätskontrolle der erhobenen Forschungsdaten (Standardisierung, Reliabilität, Validität, Vollständigkeit und Plausibilität) durch automatische Qualitätskontrollprozeduren sowie Unterstützung durch manuelle Qualitätsüberprüfungen.
4. Zusammenführung der in den Studienzentren erhobenen und von externen Datenquellen erhaltenen Forschungsdaten in einen gemeinsamen Datensatz, der einen hohen Qualitätsstandard und Verfügbarkeit auf Anfrage sicherstellt und der effiziente Analysen ermöglicht.
5. Forschungsdaten und Bioproben sind für die Verwendung in internen und externen Forschungsprojekten zugänglich (siehe Abschnitt 4, S. 33). Durch geeignete

Maßnahmen vor der Weitergabe wird das Risiko einer ungewollten Re-Identifizierung einzelner Teilnehmer ausgeschlossen oder minimiert.

6. Wiederaufnahme von Forschungsdaten, z.B. Ergebnisse der Analysen von Bioproben, die aus den internen und externen Forschungsprojekten resultieren, in die Forschungsdatenbank der NAKO. Wiedernutzung dieser Ergebnisse nach einer Sperrfrist von zwei Jahren nach Projektende durch andere Nutzer und damit Vermeidung von Doppelanalysen.

Die Verfahren bei der Beantragung, Prüfung und Weitergabe von Daten und Bioproben der NAKO für Auswertungszwecke (Use & Access) sind im Detail in der jeweils aktuellen Fassung der „Nutzungsordnung des Nationale Kohorte e. V.“ geregelt (siehe auch Abschnitt 4). Vor dem Beginn der Rekrutierung wurde das Studienprotokoll einer Bewertung durch die BfDI und die zuständigen Ethikkommissionen unterzogen. Ein unabhängiger Ethik-Beirat berät die Gremien des Vereins Nationale Kohorte e. V. und wird in regelmäßigen Abständen einen Bericht zur Einhaltung der ethischen Standards in der NAKO publizieren.

2.2 Eigentum an Bioproben und Verfügungsbefugnis über Daten

Bevor von den Teilnehmern Bioproben (z. B. Stuhlprobe) übergeben oder gewonnen werden, stimmen die Teilnehmer in der Einwilligungserklärung der Gewinnung und eigentumsrechtlichen Übereignung an den Nationale Kohorte e. V. zu. Der Verein ist damit der Eigentümer aller Bioproben und der Verfügungsberechtigte über die Daten und hat die übergeordnete Kontrolle über alle Zugriffe auf die Daten und Bioproben. Das allgemeine Persönlichkeitsrecht einschließlich des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung der Teilnehmer bleibt unberührt. Wenn ein Teilnehmer die Einwilligungen zu den Bioproben widerruft, dann werden die von ihm stammenden Bioproben vernichtet.

2.3 Datenschutz und IT-Sicherheit

Die Maßnahmen zur Sicherstellung des Datenschutzes sowie der Datensicherheit sind im „Datenschutz- und IT-Sicherheitskonzept der Gesundheitsstudie NAKO“ und dessen Anlagen festgelegt. Dieses ist in der jeweils aktuellen Fassung auf der Homepage der NAKO öffentlich abrufbar. Für dieses wurde ein Votum der datenschutzrechtlich zuständigen Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) eingeholt. Die BfDI äußerte in ihrem Votum keine datenschutzrechtlichen Bedenken gegen die Umsetzung des Konzeptes. Das Konzept wurde zudem mit dem Arbeitskreis Wissenschaft der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder abgestimmt. Die Weiterentwicklung des Datenschutz- und IT-Sicherheitskonzeptes wird von der BfDI ständig in datenschutzrechtlicher Hinsicht begleitet und wurde in deren Tätigkeitsbericht aufgenommen.

Bei der Festlegung der für den Datenschutz und die IT-Sicherheit umzusetzenden organisatorischen, technischen und personellen Maßnahmen wurden auch die Überlegungen des Deutschen Ethikrates, der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V., die einschlägigen Normen des Bundesamtes für Sicherheit in der Informationstechnik sowie die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis berücksichtigt.

Der Verein Nationale Kohorte e. V. ist in der NAKO die datenschutzrechtlich verantwortliche Stelle für die Datenverarbeitung (gemäß § 3 Abs. 7 BDSG). Alle Einrichtungen der NAKO, mit Ausnahme der unabhängigen Treuhandstelle, führen eine Verarbeitung von

Daten oder Bioproben der NAKO im Rahmen einer vertraglich geregelten Auftragsdatenverarbeitung durch.

Alle an der NAKO beteiligten Stellen sind angehalten, die aus dem Datenschutz- und IT-Sicherheitskonzept resultierenden Maßnahmen auch in ihren institutionellen Datenschutzkonzepten zu verankern und ihren verantwortlichen institutionellen Datenschutzbeauftragten zu informieren.

Im Rahmen der NAKO werden die folgenden Arten personenbezogener Daten verarbeitet:

1. Personenidentifizierende Daten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Kontaktdaten wie Wohnadresse, Telefonnummern und E-Mail-Adressen, ...): Diese Daten dienen der Identifizierung und Kontaktierung einer Person.
2. Geburtsdatum und Geschlecht werden darüber hinaus u.a. für die Überprüfung der korrekten Zuordnung pseudonymisierter Forschungsdaten in der Forschungsdatenbank verwendet. Es wird jedoch sichergestellt, dass bei Weitergabe pseudonymisierter Daten zur wissenschaftlichen Auswertung nicht das Geburtsdatum selbst, sondern lediglich eine Eingruppierung der Teilnehmer in Alterskategorien weitergegeben wird.
3. Weitere identifizierende Daten: Name der Krankenversicherung, Krankenversicherungsnummer und Rentenversicherungsnummer für die Anforderung von Sekundärdaten von ausgewählten externen Datenquellen. (Die Speicherung erfolgt maximal 5 Jahre ab Erhebung.)
4. Weitere Adressdaten, Geolokalisierung: frühere Wohn- und die aktuelle Arbeitsplatzadresse werden gespeichert und zunächst in Form einer Geokodierung vergrößert. Diese Geokodes werden verwendet, um den Teilnehmern in pseudonymisierter Form öffentlich verfügbare Daten der Umweltexpositionen (z. B. Lärm, Luftqualität, etc.) zuzuordnen.
5. Untersuchungs- und Befragungsdaten: pseudonymisierte Erhebung von alphanumerischen und Binärdaten, z. B. Bilddaten, mit Werkzeugen des Integrationszentrums oder mit Medizingeräten im Studienzentrum. Pseudonymisierte Speicherung im Integrationszentrum.
6. Daten bildgebender Verfahren: Zusätzlich zur Pseudonymisierung der Datensätze wird durch geeignete Maßnahmen sichergestellt, dass identifizierende Daten auch aus den Bildinformationen so weit entfernt werden, dass eine Re-Identifizierung von Teilnehmern ausgeschlossen werden kann.
7. Bioproben: Die Sammlung, Verarbeitung und Lagerung der Bioproben erfolgt ebenfalls nach einem standardisierten Protokoll. Ein Teil der Bioproben (Blut und Urin) wird im Studienzentrum sofort mittels eines Roboters aliquotiert. Etwa ein Drittel der Bioproben wird unter Verantwortung der Studienzentren gelagert, zwei Drittel der Aliquots werden in ein zentrales Bioprobenlager transportiert und gelagert. Die Lagerung erfolgt fachgerecht und langfristig.
8. Sekundärdaten: Die erhobenen Untersuchungs- und Befragungsdaten werden um Gesundheits- und Sozialdaten (Sekundärdaten) von externen Datenquellen angereichert. Sekundäre Daten sind unverzichtbar für die Erreichung des Forschungsziels der NAKO, das Auftreten von Krankheiten, den Verlauf der Krankheit und den Ablauf der Behandlungen zu verfolgen. Der Umfang der unterschiedlichen zugäng-

lichen Sekundärdatenarten wird u. a. durch die Entwicklungen im elektronischen Aufzeichnungssystem der Krankenkassen bestimmt. Der Zugang zu und die Verwendung von Sekundärdaten wird entsprechend § 287 des Sozialgesetzbuches (SGB) V, § 75 des SGB X und den weiteren einschlägigen Verordnungen, Normen und Empfehlungen geregelt.

Das Personal in den Studienzentren wird direkten Kontakt zu den Teilnehmern haben und mit personenbezogenen Daten umgehen. Alle Mitarbeiter der NAKO mit direktem Kontakt zu Teilnehmern oder Zugang zu personenbezogenen Daten werden nach § 5 BDSG zum Datengeheimnis verpflichtet und auf § 203 Strafgesetzbuch bezüglich möglicher Konsequenzen bei Pflichtverletzung hingewiesen.

Personenidentifizierende Daten werden in der unabhängigen Treuhandstelle und in den Studienzentren getrennt von und ohne direkte Verknüpfung zu den Forschungsdaten gespeichert. Der Zugriff auf die personenidentifizierenden Daten wird auf namentlich benanntes und autorisiertes Personal beschränkt.

Eine Re-Identifizierung von Teilnehmern wird nur in bestimmten, klar definierten Fällen notwendig sein, beispielsweise um die Teilnehmer mit ernststen Zufallsergebnissen zu kontaktieren. Dabei wird stets darauf geachtet, Daten nur in dem Umfang freizugeben, in dem sie zur Erreichung des jeweiligen Ziels unbedingt erforderlich sind. Durch organisatorische Maßnahmen wird sichergestellt, dass außerhalb des unmittelbaren medizinischen Untersuchungsprozesses im Studienzentrum keine Person Zugriff sowohl auf identifizierende Daten als auch auf Forschungsdaten oder Bioproben hat.

2.4 Pseudonymisierung

Zur Wahrung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung ist zu gewährleisten, dass aus der Verarbeitung der erhobenen Daten keine Rückschlüsse auf individuelle Verhältnisse einer einzelnen, bestimmten Person gezogen werden können. Dazu ist es notwendig

1. den Umfang der erhobenen und verarbeiteten personenbezogenen Daten auf das zur Durchführung der Studie erforderliche Minimum zu beschränken,
2. personenidentifizierende und Forschungsdaten stets getrennt voneinander zu speichern und zu verarbeiten und
3. alle personenbezogenen Daten, deren Verarbeitung erforderlich ist und die nicht anonymisiert werden können, zu pseudonymisieren.

Das Vorgehen bei der Pseudonymisierung baut auf den von der Technologie- und Methodenplattform für vernetzte medizinische Forschung (TMF e. V.) entwickelten Konzepten auf. Es ist detailliert im Datenschutz und IT-Sicherheitskonzept der NAKO beschrieben.

2.5 Datenhaltung und Dauer der Datenspeicherung

Datenhaltung und -speicherung unterliegen strengen Datenschutzerfordernissen:

Die personenidentifizierenden Daten werden nach dem Ende der Nachbeobachtungszeit (Follow-up) der NAKO gelöscht (gemäß § 20 (2) Nr. 2 Bundesdatenschutzgesetz und entsprechenden Regelungen in den Datenschutzgesetzen der Länder) oder wenn kein weiterer direkter Kontakt zu den Teilnehmern und keine Re-Identifizierung von Teilnehmern mehr erforderlich sind. Daraus ergibt sich eine Speicherdauer für die personenidentifizierenden Daten von mindestens 20 bis 30 Jahren. In diesem Zeitraum ist eine regelmäßige Aktualisierung der identifizierenden Daten vorgesehen (Vitalstatus, Kontaktadresse, Telefonnummer, Familienname etc.). Im Fall eines Widerrufs der Einwilli-

gung durch einen Teilnehmer werden alle personenidentifizierenden Daten gelöscht, die nicht zur Überwachung der aus dem Widerruf folgenden Konsequenzen (z. B. Wiederkontakierungsverbot) benötigt werden.

Die von der NAKO erhobenen Untersuchungs- und Befragungsdaten sowie die aufbereiteten sekundären Gesundheits- und Sozialdaten werden unter Verantwortung des Nationalen Kohorte e. V. langfristig im Integrationszentrum der NAKO gespeichert. Die Dauer der Speicherung ergibt sich aus dem Zweck der Studie und dem daraus unmittelbar folgenden Zeitraum der wissenschaftlichen Auswertung der Forschungsdaten. Nach einer Löschung der personenidentifizierenden Daten sind die Forschungsdaten anonymisiert. Wenn ein Teilnehmer seine Einwilligung in die Nutzung der Forschungsdaten widerruft, dann werden die Daten aus der Forschungsdatenbank der NAKO gelöscht.

Die Rohdaten, die die NAKO von externen Datenquellen erhält, z.B. von Krankenversicherungen, und die Daten, die die NAKO Forschern als Rohdaten zur Verfügung gestellt hat (siehe Abschnitt 4), können nicht vor Ablauf der Aufbewahrungsfristen, die sich aus der Guten Epidemiologischen Praxis ergeben, gelöscht werden. Im Fall eines entsprechenden Widerrufs werden die Zuordnungslisten der Pseudonyme gelöscht und die archivierten Übergabedaten des widerrufenden Teilnehmers damit anonymisiert.

Papierakten, die für den Besuch im Studienzentrum notwendig sind (z.B. Dokumentationsbogen), werden im Studienzentrum unter Einhaltung der erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen zum Schutz vor Verlust und unbefugter Einsichtnahme in abschließbaren Aktenschränken verwahrt. Unmittelbar nach dem Besuch und der Datenübermittlung werden nicht länger benötigte Dokumente in den Papierakten (Barcodes, Laufzettel etc.) datenschutzgerecht vernichtet. Ausschließlich der Dokumentationsbogen wird langfristig in einem speziellen Archiv gelagert. Der Zugang zum Archiv wird auf wenige namentlich benannte Personen beschränkt.

2.6 Qualitätssicherung

Die Gesundheitsstudie NAKO verfügt sowohl über eine interne als auch über eine unabhängige externe Qualitätssicherung. Die Aufgaben der Qualitätssicherung sind die Kontrolle und Verbesserung der Struktur-, Prozess und Ergebnisqualität bei der Durchführung der Gesundheitsstudie. Die damit verbundenen Maßnahmen dienen dazu, die Belastung der Teilnehmer durch die Untersuchungen möglichst gering zu halten und die Varianz der Untersuchungsergebnisse zu minimieren. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen sollen eine größtmögliche Qualität aufweisen und somit aussagekräftige Forschungsdaten darstellen. Deshalb ist die Qualität der Untersuchungen entscheidend für die Erreichung der Studienziele der NAKO und gleichzeitig die Voraussetzung für hochwertige Publikationen.

Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind unter anderem:

1. Standardisierung der Prozesse in SOPs sowie anderen Dokumenten und Aufstellung eines Regelwerkes zur Erstellung, Verabschiedung, Verteilung, Nutzung der Dokumente
2. Schulung und Zertifizierung der Mitarbeiter der Studienzentren zur Durchführung der Befragungen, Untersuchungen und Verarbeitung von Bioproben
3. Kalibrierung von Medizingeräten und Durchführung von Kalibrierungsuntersuchungen

4. Automatisierte und manuelle datenbasierte Qualitätskontrolle und –berichte mit z. B. Datenprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität, Berechnung von Qualitätsindikatoren, Analyse von Untersucher- und Studienzentrumseffekten
5. Besuche in den Studienzentren und Hospitationen bei der Durchführung des Untersuchungsprogramms („Site-Visits“) sowie Erstellung von Handlungsempfehlungen.

3 Teilnehmer

3.1 Rekrutierung

3.1.1 Stichprobenziehung und Einschlusskriterien

In Deutschland sind grundsätzlich alle Einwohner bei den örtlichen Meldebehörden registriert. In Übereinstimmung mit den jeweiligen Meldegesetzen werden diese Meldebehörden auf Anfrage eine nach Alter und Geschlecht stratifizierte Zufallsstichprobe der Einwohner in der jeweiligen Studienregion ziehen und die folgenden Daten für jeden potenziellen Teilnehmer übermitteln: Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Geschlecht, vollständige Adresse und Nationalität.

Diese Bevölkerungsstichproben werden den Studienzentren übermittelt und die personenidentifizierenden Daten im Teilnehmermanagement unter Berücksichtigung der Datenschutzregeln gespeichert. Die Daten werden verwendet, um den Rekrutierungsprozess einzuleiten. Derartige Zufallsstichproben werden während der etwa 4-jährigen Rekrutierungsphase mehrmals gezogen.

Für die Auswahl zur Teilnahme an der Studie geeigneter Personen gelten folgende allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien:

1. Personen sind für die Aufnahme in die Zufallsstichprobe des Einwohnermeldeamtes geeignet, wenn:
 - a) sie zu einem festgelegten Zeitpunkt („Stichtag“) zwischen 20 und 69 Jahre alt sind und
 - b) ihr Hauptwohnsitz innerhalb der ausgewählten Studienregion liegt.
2. In der Zufallsstichprobe enthaltene Personen werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn:
 - a) sie nicht in der Lage sind, eine wirksame Einwilligungserklärung abzugeben, was auch beinhaltet, dass sie die Teilnehmerinformationen nicht verstehen und auch mündlich nicht aufgeklärt werden können, oder
 - b) sie nicht in der Lage sind, am Großteil der Untersuchungen oder Befragungen teilzunehmen.

Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie ist klar, dass auch alle Personen mit Migrationshintergrund zur Grundgesamtheit (definiert nach Alter und Hauptwohnsitz) gehören und in der Zufallsstichprobe aus den Einwohnermeldeämtern enthalten sein werden. Eine Analyse des Pretests der NAKO zur Teilnahmebereitschaft von Migranten hat ergeben, dass durch den Einsatz spezifischer Maßnahmen bei türkisch-stämmigen Personen ein positiver Effekt auf die Teilnahmebereitschaft erzielt werden kann. Für die Basisuntersuchung der NAKO werden der Infolyer, sowie Einladungsschreiben in türkischer Sprache bereitgestellt. Weiterhin werden alle Studienteilnehmer gebeten, im Fall von möglichen oder erwarteten Sprachschwierigkeiten, Begleitpersonen mit guten Deutschkenntnissen zur Untersuchung mitzubringen.

Darüber hinaus werden keine Personen erneut angesprochen, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt oder in einem anderen Studienzentrum für die Teilnahme an der NAKO rekrutiert worden sind.

Die Überprüfung auf eine mögliche doppelte Ziehung einer Person erfolgt zentral in der unabhängigen Treuhandstelle, an die alle personenidentifizierenden Daten übermittelt werden. Die Treuhandstelle ordnet jeder Person zwei verschiedene Pseudonyme zu, unter denen die personenidentifizierenden Daten und die Forschungsdaten gespeichert werden. Die unabhängige Treuhandstelle hat ausschließlich Zugriff auf die personenidentifizierenden Daten und die zugehörigen Pseudonyme, aber keinen Zugriff auf die im Rahmen der Studie gesammelten Forschungsdaten der Teilnehmer.

Eine 20 % umfassende Untergruppe jeder 10-Jahres-Altersgruppe stratifiziert nach Geschlecht wird zu einem intensivierten Untersuchungsprogramm („Level 2“) eingeladen. Es ist nicht vorgesehen, dass Teilnehmer selbst wählen, ob sie am Basisprogramm oder am intensivierten Programm teilnehmen. Es ist keine Überrepräsentierung einer bestimmten Bevölkerungsuntergruppe geplant.

Aus dem Kreis der Teilnehmer des intensivierten Programms, die einer Wiederkontaktierung zugestimmt haben, werden innerhalb von 12 Monaten nach der Basisuntersuchung gemäß der vorgegebenen Geschlechts- und Altersverteilung der NAKO fortlaufend Personen zur Teilnahme an einer zusätzlichen Wiederholungsuntersuchung eingeladen, bis in der Kalibrierungssubgruppe die erforderliche Teilnehmeranzahl (15 % der Level 2 Teilnehmer) bezüglich Geschlecht und Alter erreicht ist.

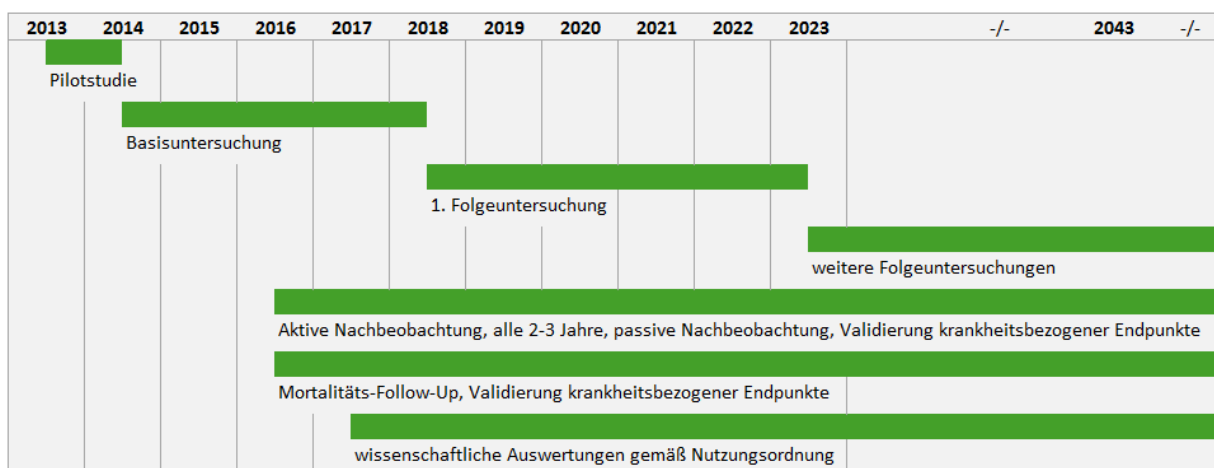


Abbildung 3 Projektverlauf der Gesundheitsstudie NAKO

3.1.2 Kontaktaufnahme und Teilnehmerinformation

Nach der Ziehung und Übermittlung der Adressen potenzieller Teilnehmer durch die zuständige Meldebehörde nach dem Zufallsprinzip laden die Studienzentren geeignete Personen zur Teilnahme an der Studie ein. Dazu werden fortlaufend jeweils Subgruppen („Wellen“) aus der Hauptstichprobe gezogen und angeschrieben. Die Rekrutierungsstrategie beinhaltet schriftliche Einladungen sowie aktive Kontaktversuche durch das Studienpersonal über Telefon oder Hausbesuche, falls die ausgewählte Person nicht auf die schriftliche Einladung antwortet. Zur Ermittlung der Telefonnummer werden öffentlich und frei zugängliche Datenquellen (z. B. Telefonbuch-CD) oder ein spezialisierter Dienstleister verwendet.

Der Einladungsbrief enthält:

1. ein Einladungsschreiben,
2. ein Falblatt mit allgemeinen Informationen zur Studie,

3. Unterstützungsbriefe und
4. ein Rückantwortformular mit frankiertem und adressiertem Briefumschlag.

Das Einladungsschreiben wird vom verantwortlichen Studienzentrumsleiter unterschrieben. Es erklärt, wie der Adressat das Team der NAKO kontaktieren und wie er an der Studie teilnehmen kann. Das Faltblatt beinhaltet eine kurze Beschreibung der Studieninhalte und -ziele, der einbezogenen Institutionen und Fördermittelgeber sowie des geplanten Studienprogramms und des zu erwartenden Zeitaufwandes für den Teilnehmer.

Um weitere Fragen zu klären, stehen den angeschriebenen Personen das Studienzentrum für eine telefonische Auskunft sowie die Homepage der NAKO zur Verfügung. Offene Fragen der Teilnehmer können auch im Telefongespräch zur Terminvergabe oder beim Besuch im Studienzentrum geklärt werden.

Personen, die sich per Rückantwortformular zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben, erhalten:

1. ein Terminbestätigungsschreiben mit dem Datum der Untersuchung
2. einen Lageplan des Studienzentrums
3. die Teilnehmerinformation
4. einen kurzen Fragebogen zur Wohnhistorie
5. ein Gefäß und eine Anleitung zur Gewinnung der Stuhlprobe
6. spezifische Anweisungen, wie sie sich auf die Studie vorbereiten sollen (z. B. nüchtern sein) und was sie ins Studienzentrum mitbringen sollen (z. B. Medikamentenverpackungen, Lesebrille oder Impfpass).

In der Teilnehmerinformation erhalten die Teilnehmer genauere Informationen zu wichtigen Aspekten der Studie, wie Teilnahmebedingungen, Untersuchungsprogramm (persönliches Interview/ Befragung, Fragebogen, körperliche Untersuchungen, Sammlung von Blut- und anderen Bioproben), potenzielle Risiken (z. B. durch die Sammlung von Blutproben), Freiwilligkeit, Recht auf Rücktritt, Ansprechpartner, aktuell beabsichtigte und mögliche weitere Datenauswertungen/Analysen (einschließlich klinisch-chemische, molekulare und genetische Analysen), Probenaufbewahrung, Mitteilungen von persönlichen Untersuchungsergebnissen, Vertraulichkeit und Datenschutz. Es wird versichert, dass der Datenschutz entsprechend den geltenden Bestimmungen gewährleistet sein wird. Die Teilnehmer haben bei ihrem Besuch im Studienzentrum jederzeit die Möglichkeit, bei Unklarheiten nachzufragen.

3.2 Teilnahme, Einwilligungen und Widerrufsrecht

3.2.1 Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der NAKO ist freiwillig. Die informierte Einwilligung in die Teilnahme wird in Form der Einwilligungserklärung dokumentiert. Der Verzicht auf eine Teilnahme führt für die eingeladenen Personen nicht zu Nachteilen.

3.2.2 Aufklärung und Einwilligungserklärung

Nach dem Lesen der Teilnehmerinformationsbroschüre zu Hause werden die potenziellen Teilnehmer im Studienzentrum von mit der NAKO vertrauten Ärzten oder angemessenen qualifizierten Mitarbeitern aufgeklärt. Die aufklärende Person muss sich davon

überzeugen, dass der jeweilige Teilnehmer verstanden hat, wozu er seine Einwilligung gibt, wenn er der Teilnahme zustimmt. Das für die Aufklärung und Einholung der Einwilligungserklärung zuständige Personal ist diesbezüglich geschult und erhält detaillierte Instruktionen gemäß einer standardisierten Arbeitsanweisung (Standard Operating Procedure, SOP).

Falls nötig, gibt das Personal dem Teilnehmer weitere Erläuterungen und klärt offene Fragen. Für medizinische Rückfragen des Teilnehmers und gegebenenfalls für das Abschlussgespräch mit dem Teilnehmer steht ärztliches Personal zur Verfügung.

Da es unmöglich ist, alle zukünftigen medizinisch-biologischen Forschungsfragen im Detail vorherzusehen, wird die Einwilligungserklärung so gestaltet, dass ein möglichst breites Forschungsfeld offen gehalten wird. Dies beinhaltet auch die Analyse von biologischen und genetischen Markern in Blutproben und weiteren Bioproben für die gesundheitsbezogene Forschung gemäß der Studienziele der NAKO.

Die Teilnehmer werden darüber aufgeklärt,

1. dass die Teilnahme an der NAKO freiwillig und kostenlos ist.
2. dass die Laufzeit der NAKO auf mindestens 20 Jahre angelegt ist.
3. wie lange ihre Einwilligungen gültig sein werden. Die Gültigkeitsdauer der Einwilligungen ist im jeweils aktuellen Datenschutzkonzept der NAKO festgelegt.
4. dass die Einwilligungen auch bei Verlust der Selbstbestimmungsfähigkeit und nach dem Tod des Teilnehmers gültig bleiben.
5. dass die Teilnahme keine individuelle Gesundheitsuntersuchung durch einen Arzt ersetzt und die mitgeteilten Ergebnisse keine medizinischen Befunde oder ärztlichen Diagnosen sind.
6. dass personenidentifizierende Daten in den Studienzentren streng getrennt von den Forschungsdaten sowie den Bioproben gehalten und ausschließlich zum Zweck der erneuten Kontaktaufnahme verwendet werden. Sie werden im zuständigen Studienteilnehmermanagement und zentral in der unabhängigen Treuhandstelle der NAKO verwaltet, die beide keinen Zugang zu den Forschungsdaten und Bioproben haben. Forschungsdaten und Bioproben werden ausschließlich pseudonymisiert gespeichert und ausgewertet.
7. dass die Daten und Bioproben langfristig gespeichert bzw. gelagert und für zukünftige Forschungsfragen zu häufigen Volkskrankheiten genutzt werden. In Zukunft können Fragen auftreten, welche den Einsatz neuer Methoden oder die Ausweitung der ursprünglichen Forschungsvorschläge bedingen, z. B. aufgrund neuer Techniken oder wachsenden Wissens bzw. neuer Erkenntnisse, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung noch nicht definiert oder noch unbekannt waren. Die Einwilligung der Teilnehmer umfasst auch eine Nutzung ihrer Daten und Bioproben für diese Zwecke. Die Studienziele der NAKO bleiben dabei unverändert.
8. dass die Bilddaten und Bioproben unter anderem dafür verwendet werden sollen, genetische Risikofaktoren für Erkrankungen und deren Vorstufen zu analysieren. Dabei kann es vorkommen, dass Wissenschaftler bei späteren Analysen der Bilddaten und Bioproben der Teilnehmer Veränderungen entdecken, die Hinweise auf eine mögliche schwere Gefährdung deren Gesundheit oder die Gesundheit von deren Nachkommen liefern können (siehe Abschnitt 3.6.4).

9. dass die Teilnehmer von ihrem Recht auf Nichtwissen Gebrauch machen können, indem sie die Mitteilung von Informationen über ihren Gesundheitszustand verweigern (siehe auch Abschnitt 3.6.4).
10. dass Ergebnisse ermittelt werden könnten, für die aufgrund des Infektionsschutzgesetzes eine Meldepflicht besteht und die unabhängig von der Einwilligung zur Wiederkontaktierung dem Teilnehmer mitgeteilt werden müssen.
11. dass die Nutzung der Daten und der Bioproben entsprechend der „Nutzungsordnung des Nationale Kohorte e. V.“ erfolgt, die die Weitergabe von Daten und Bioproben an Forscher im In- und Ausland regelt.
12. dass die kommerzielle Nutzung von Daten und Bioproben und damit deren Verkauf ausgeschlossen ist. Jedoch können Auswertungen in Kooperation mit Drittmittelgebern (auch aus der Industrie) erfolgen. Alle Kooperationen werden im Detail vertraglich geregelt.
13. dass ihre Arbeits- und Wohnadresse (gegebenenfalls auch frühere Wohnadressen) verwendet werden, um wissenschaftliche Daten zuzuordnen, die die Expositionen gegenüber Umweltbelastungen betreffen, z. B. Außenluftqualität und Lärm. Derartige Daten werden ebenfalls ausschließlich in pseudonymisierter Form ausgewertet.
14. dass die Teilnehmer das Recht haben, jederzeit über die über sie gespeicherten Daten Auskunft zu verlangen.
15. dass die Teilnehmer das Recht haben, ihre Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich zu widerrufen.
16. dass die zuständigen Ethikkommissionen die Studie zustimmend bewertet haben.

Die Teilnehmer werden während der Aufklärung gebeten, konkrete Einwilligungen zu geben oder zu verweigern, dafür,

1. dass sie sich dazu bereiterklären, am Untersuchungs- und Befragungsprogramm der NAKO teilzunehmen. Dieses Programm ist in acht (Level 1) bis 10 (Level 2) Untersuchungsmodule gruppiert, denen insgesamt oder einzeln zugestimmt werden kann.
2. dass sie mit der langfristigen Speicherung, Verarbeitung, Nutzung und Überlassung ihrer Daten an andere Forscher im Rahmen der Nutzungsordnung des Nationalen Kohorte e. V. einverstanden sind.
3. dass sie sich dazu bereiterklären, Bioproben abzugeben bzw. abnehmen zu lassen. Die Bioproben können nur abgegeben und gewonnen werden, wenn die Teilnehmer die Eigentumsrechte an den Bioproben – vorbehaltlich ihres allgemeinen Persönlichkeitsrechts – an den Verein Nationale Kohorte e. V. übertragen.
4. dass sie die Ergebnisse der Untersuchungen und der sofort analysierten Bioproben mitgeteilt bekommen. Es werden dann ausgewählte Ergebnisse den Teilnehmern übersichtlich und leicht verständlich mitgeteilt. Gegebenenfalls wird der Hinweis gegeben, einen Arzt zu konsultieren. Die Kenntnisnahme dieser Ergebnisse kann für die Teilnehmer unter Umständen mit Nachteilen verbunden sein.
5. dass weitere Gesundheitsdaten mit Krankheitsdiagnosen und Behandlungsinformationen von ihrem Hausarzt oder konkreten anderen behandelnden Ärzten angefordert werden dürfen. Dies ist notwendig, da die Teilnehmer diese Informatio-

nen häufig selbst nicht präzise wissen oder fachgerecht wiedergeben können. Dafür werden die Teilnehmer um die Angabe von Namen und Praxisadresse ihres Hausarztes bzw. weiterer behandelnder Ärzte im ambulanten Bereich sowie in Krankenhäusern gebeten. Die Teilnehmer werden gebeten, die behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden.

6. dass ihr Vitalstatus regelmäßig überprüft wird und im Todesfall Angaben zu Ort, Zeit und Ursachen von den Meldebehörden, Gesundheitsämtern und behandelnden Ärzten angefragt werden dürfen.
7. dass weitere Gesundheits- und Sozialdaten, die für wissenschaftliche Zwecke benötigt werden, von externen Datenquellen angefordert werden können. Hierfür werden die Teilnehmer gebeten, ihre Rentenversicherungs- und Krankenversicherungsnummern sowie den Namen ihrer Krankenversicherung anzugeben. Diese Angaben werden nur zeitlich befristet und ausschließlich in der unabhängigen Treuhandstelle gespeichert. Die angeforderten Gesundheits- und Sozialdaten werden dagegen pseudonymisiert übermittelt und den Forschungsdaten zugeordnet. Die Einzelheiten dieser Prozesse sind im Datenschutzkonzept beschrieben.
8. dass sie in regelmäßigen Intervallen erneut kontaktiert (per Brief, E-Mail, Telefon oder Internet) und interviewt (und in diesem Kontext wieder identifiziert) werden, um Informationen über Änderungen in ihrem Lebensstil oder bzgl. anderer Risikofaktoren und über aufgetretene Erkrankungen zu geben, und dass sie zu Folgeuntersuchungen eingeladen werden.

Die Einwilligungserklärung erlangt mit der Unterschrift des Teilnehmers und des aufklärenden Mitarbeiters ihre Gültigkeit. Die Gültigkeitsdauer der Einwilligungen ist im jeweils aktuellen Datenschutzkonzept der NAKO festgelegt. Für Maßnahmen, die nicht von der vorliegenden Einwilligungserklärung abgedeckt sind, wird eine zusätzliche Einwilligungserklärung eingeholt.

Darüber hinaus können alle Untersuchungen oder Befragungen vor der jeweiligen Durchführung trotz gegebener Einwilligung abgelehnt und damit ausgelassen werden.

3.2.3 Widerrufsrecht

Jeder Teilnehmer selbst bzw. sein gesetzlicher Vertreter hat jederzeit das Recht und die Möglichkeit, seine Einwilligungserklärung ohne Angabe von Gründen ganz oder teilweise zu widerrufen. Dem Teilnehmer entstehen dadurch keinerlei Nachteile. Die Widerrufserklärung muss in schriftlicher Form an das für den Studienteilnehmer zuständige Teilnehmermanagement erfolgen. Falls der Teilnehmer bei der Erklärung seines Widerrufs Hilfe benötigt, kann er sich an das für ihn zuständige Teilnehmermanagement wenden und von dort z. B. ein einfaches Widerrufsformular erhalten.

Jede vom Teilnehmer gegebene Einwilligung kann einzeln widerrufen werden. Eine Aufstellung der Konsequenzen des Widerrufs einer konkreten Einwilligung befindet sich im Datenschutzkonzept der NAKO. Die Widerrufe betreffen typischerweise die Erhebung von Daten (z. B. sekundäre Gesundheits- und Sozialdaten), die Speicherung, Verarbeitung und Nutzung von Daten oder Dokumenten (z.B. Forschungsdaten, Schweigepflichtentbindungserklärungen, Sozialversicherungsnummern), die Lagerung von Bioproben in den Bioprobenlagern, die Wiederkontaktierung oder die Mitteilung von Ergebnissen.

Wenn die Widerrufserklärung beim Teilnehmermanagement formlos eingeht, wird diese so interpretiert, dass diese zweifelsfrei den Wunsch des Teilnehmers widerspiegelt.

Sofern Zweifel am Umfang des Widerrufs bestehen und diese nicht im Kontakt mit dem Teilnehmer geklärt werden können, wird der Widerruf als eher weitergehend gewertet.

Die Koordination der Umsetzung des Widerrufs obliegt der unabhängigen Treuhandstelle. Je nach Umfang des Widerrufs werden entweder nur Einwilligungen zurückgesetzt oder auch Einrichtungen der NAKO aufgefordert, Daten zu löschen oder Bioproben zu vernichten. Eine Anonymisierung der Daten in der Forschungsdatenbank oder der Bioproben findet nicht statt. Für die Umsetzung des Widerrufs sind im Datenschutzkonzept Fristen festgelegt. Der Teilnehmer wird sowohl nach Eingang als auch nach Umsetzung des Widerrufs schriftlich informiert.

Die Daten, die nach genehmigten Nutzungsanträgen von der Transferstelle als Rohdaten für die wissenschaftliche Nutzung bereitgestellt wurden, können aus Gründen der Guten Wissenschaftlichen Praxis bei einem Widerruf nicht sofort gelöscht werden. Die Daten können frühestens nach Ablauf der aktuell zehnjährigen Aufbewahrungsfrist gelöscht werden. Sofern ein vollständiger Widerruf eingegangen ist, werden die bis zu diesem Zeitpunkt bereits herausgegebenen Daten aber durch die Löschung der Pseudonymzuordnungen in der Treuhandstelle anonymisiert.

3.3 Untersuchungsverfahren und deren Risiken

Das Risikopotenzial des Untersuchungsprogramms ist insgesamt gering.

Möglicherweise werden einzelne Fragen im Interview oder im Fragebogen als unangenehm empfunden. Die Teilnehmer haben jedoch die Möglichkeit, Fragen, die sie nicht beantworten möchten oder können, zu überspringen.

Alle medizinischen Untersuchungen und Bioprobenahmen werden von geschultem, zertifiziertem und erfahrenem Personal durchgeführt.

Bei der Blutabnahme besteht ein geringes Risiko, dass nach der Blutabnahme an der Einstichstelle ein Bluterguss (Hämatom), eine leichte Entzündung oder eine Infektion entsteht. In sehr seltenen Fällen kann es auch passieren, dass ein Nerv verletzt wird.

Da während der Lungenfunktionsmessung tief ein- und ausgeatmet werden muss, kann es in seltenen Fällen zu Schwindelgefühlen kommen. Daher wird jederzeit erfahrenes Personal anwesend sein.

Für den oralen Glukosetoleranztest müssen die Teilnehmer nüchtern erscheinen. Nach der Blutabnahme trinken die Teilnehmer eine Zuckerlösung. Nach 2 Stunden erfolgt eine weitere Blutabnahme. In seltenen Fällen können während oder nach dem Test Unterzuckerungserscheinungen auftreten. Ebenfalls sehr selten können vor, während und nach dem Trinken der Zuckerlösung Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Die Teilnehmer werden zuvor befragt, ob sie von einem manifesten Diabetes mellitus betroffen sind und nehmen dann an dieser Untersuchung nicht teil.

Vor dem Fahrrad-Ergometer-Test wird sorgfältig geprüft (u.a. mittels PAR-Q-Fragebogen und EKG-Befund), ob für den Teilnehmer unter körperlicher Belastung ein erhöhtes gesundheitliches Risiko besteht. Nur wenn keine medizinischen Gründe dagegen sprechen, kann der Teilnehmer den Test durchführen. Der Fahrrad-Ergometer-Test wird als submaximaler Fitnessstest durchgeführt, wobei die Teilnehmer maximal 85% ihrer vorab geschätzten altersabhängigen maximalen Pulsfrequenz erreichen werden. Die Herzfrequenz wird während der Testdurchführung kontinuierlich aufgezeichnet. Falls es während des Tests zu gesundheitlichen Störungen kommen sollte (z. B. Schmerzen im Brust-

bereich, Herzrhythmusstörungen, Unwohlsein, Schwindel), wird der Test unverzüglich abgebrochen.

Bei der Untersuchung des Muskel-Skelett-Systems kann es bei bestimmten Beschwerdebildern zu Schmerzempfindungen kommen. Auf Wunsch des Teilnehmers wird der betreffende Untersuchungsteil dann nicht fortgeführt.

Bei den Untersuchungen zur Zahngesundheit kann es zu leichten Zahnfleischblutungen kommen. In seltenen Fällen kann sich eine schmerzhafte Entzündung ausbilden.

Während der MRT-Zusatzuntersuchung sind die Teilnehmer von einer Röhre umschlossen und Klopfgeräuschen ausgesetzt, was als unangenehm empfunden werden kann. Sollte der Teilnehmer Angst bekommen oder sich unwohl fühlen, wird die Untersuchung abgebrochen. Die MRT-Untersuchung wird nicht durchgeführt, wenn der Teilnehmer unter Klaustrophobie leidet, größerflächige Tätowierungen aufweist, einen Herzschrittmacher trägt, eine Schwangerschaft vorliegt oder sich metallische Gegenstände in seinem Körper befinden (z. B. künstliche Gelenke, Schrauben oder Platten nach einer Operation), die nicht eindeutig als MRT-kompatibel deklariert sind. Eine Liste möglicher Kontraindikationen wird vor der Untersuchung beim Teilnehmer abgefragt und ist Teil der Einwilligungserklärung zur MRT-Zusatzuntersuchung.

Zu möglichen Belastungen aufgrund der Mitteilung von Ergebnissen siehe Abschnitt 3.6.4

Das mit der Speicherung, Verarbeitung und Weitergabe personenbezogener Daten verbundene Risiko wird durch die umfassende Gewährleistung des Datenschutzes und der IT-Sicherheit minimiert (siehe Abschnitt 0, S. 15).

Die Ethik-Unterlagen wurden den zuständigen Ethikkommissionen vorgelegt und diese haben keine ethischen Bedenken geäußert.

Mit den weiteren Untersuchungen sind keine Risiken verbunden.

Alle Untersuchungen und die damit verbundenen Risiken sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1 Risiken der Untersuchungen (Level 1, Level 2 und MRT)

	Untersuchungsmodul	Risiken
Kardiovaskuläres System	Blutdruck und Herzfrequenz	-
	10-Sekunden-Ruhe-EKG	-
	Kardiovaskuläre Diagnoseverfahren (Knöchel-Arm-Index, Pulswellen)	-
	Langzeit-EKG/Schlafcharakteristika	-
Diabetes	Oraler Glukosetoleranztest	Unterzuckerung Magen-Darm-Beschwerden <i>Bei Blutentnahme:</i> Bluterguss (Hämatom) Blutgerinnsel (Thrombose) (äußerst selten) Entzündung, Infektion an der Einstichstelle (äußerst selten) Verletzung eines Nerven, Schädigungen von Blutgefäßen und Nerven (äußerst selten)
	Haut-Autofluoreszenz	-
Kognitive Funktion	Neuropsychologische Tests	-

Lungenfunktion	Spirometrie	Schwindel
	Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft	Schwindel
Muskuloskelettales System	Medizinische Untersuchung	Schmerzen (bei Vorliegen bestimmter Beschwerdebilder)
Mundgesundheit	Zählen der Zähne	
	Zahnmedizinische Untersuchung der Mundhöhle	Leichte Zahnfleischblutungen Entzündung
Sinnesorgane	Augenuntersuchung	-
	Hörtest	-
	Riechtest	-
Körperliche Aktivität	7-Tage-Akzelerometrie	-
Körperliche Fitness	Fahrrad-Ergometrie	Schmerzen im Brustkorb Schwindel (Muskel-)Erschöpfung Körperliches Unwohlsein Herz-Rhythmus-Störungen
	Handgreifkraft	-
Anthropometrie	Körpergröße und -gewicht	-
	Taillenumfang	-
	Körperfettmessung (Ultraschall)	-
	Bioelektrische Impedanz Analyse	-
Bioproben	Blutentnahme	Bluterguss (Hämatom) Blutgerinnsel (Thrombose) (äußerst selten) Entzündung, Infektion an der Einstichstelle (äußerst selten) Verletzung eines Nervs, Schädigungen von Blutgefäßen und Nerven (äußerst selten)
	Urin-, Speichel-, Stuhlprobe, Nasenabstrich	-
MRT	Kopf, Herz, Ganzkörper-MRT	äußerst geringes Restrisiko bei Beachtung der Ausschlusskriterien

3.4 Möglicher Nutzen für die Teilnehmer

Mit ihrer Teilnahme helfen die Teilnehmer nicht nur, einmalige Daten für die derzeitige und zukünftige biomedizinische Forschung bereitzustellen. Die erhobenen Daten können vielmehr zusätzlich auch dem einzelnen Teilnehmer zugutekommen.

Die Teilnehmer werden im Studienzentrum eingehend medizinisch untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen und der unmittelbar im Anschluss durchgeführten Labormessungen werden den Teilnehmern, sofern gewünscht, zeitnah nach dem Untersuchungstermin in einem gut verständlichen Ergebnisbrief mitgeteilt. Falls es sinnvoll ist, aufgrund der Ergebnisse einen Arzt aufzusuchen, werden die Teilnehmer gezielt darauf hingewiesen. Die Studienteilnahme ist jedoch nicht mit einem allgemeinen Gesundheits-Check zu vergleichen, es werden keine medizinischen Befunde erhoben und es werden keine ärztlichen Diagnosen gestellt. Das exakte Vorgehen bei der Ergebnismitteilung ist in einer SOP festgelegt.

3.5 Versicherung der Teilnehmer, Aufwandsentschädigung

Eine generelle (verschuldensunabhängige) Teilnehmersversicherung ist aufgrund des geringen Risikopotenzials der Studie und wegen des möglichen Nutzens für die Teilnehmer nicht vorgesehen. Für schuldhaft verursachte Schäden haften die Verantwortlichen des Studienzentrums. Im Schadensfall wird diese Haftung von ihrer Haftpflichtversicherung übernommen. Für alle Teilnehmer wurde eine Wege-Unfallversicherung und für die Teilnehmer an der MRT-Zusatzuntersuchung eine Teilnehmersversicherung gegen die durch die MRT-Untersuchung entstandenen Gesundheitsschädigungen abgeschlossen.

Die Teilnehmer erhalten eine kleine Aufwandsentschädigung für ihre Teilnahme. Eine Vergütung oder ein Honorar werden nicht gezahlt. Dies zielt darauf ab, die Idee des Spendens/Stiftens von wichtigen Informationen und Bioproben für die Forschung zu Prävention und Behandlung von wichtigen Volkskrankheiten zu stärken. Daten und Bioproben sollen als allgemeines Gut angesehen werden.

3.6 Kommunikation mit Teilnehmern, Kontaktierung und Ergebnismitteilung

3.6.1 Kommunikation mit den Teilnehmern

Eine regelmäßige Kommunikation mit den Teilnehmern ist für deren Information und Bindung an die Studie sowie ihre weitere Teilnahme wichtig. Es wird geplant, dass jeder Teilnehmer in regelmäßigen Abständen „Studiennachrichten“ (Newsletter) mit aktuellen Informationen zur Studie erhält. (siehe auch das Teilnehmerportal in Abschnitt 3.6.5.1)

3.6.2 Wiederholte Kontaktierung der Teilnehmer

Nach der Basisuntersuchung werden alle Teilnehmer, die der Wiederkontaktierung zugestimmt haben, per Post oder E-Mail kontaktiert und um das Ausfüllen von Fragebögen gebeten. Nach einem bzw. optional zwei weiteren Quartalen werden sie zu ihrer Ernährung befragt und nach zwei bis drei Jahren findet ein Follow-Up zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand statt. Den Teilnehmern, die diesen Fragebogen nicht innerhalb einer dreiwöchigen Frist zurücksenden, wird ein Erinnerungsbrief gesendet. Wenn ein Kontakt auf diese Weise nicht hergestellt werden kann, werden die Teilnehmer, wenn möglich, angerufen und es wird ein computergestütztes Telefoninterview angeboten (Interview sofort oder zu einem vereinbarten Zeitpunkt). Wenn die Teilnehmer (aus verschiedenen Gründen) den Fragebogen nicht beantworten wollen, wird eine Kurzfragebogenversion eingesetzt, die den Gesundheitszustand bezogen auf die Hauptkrankheiten erfasst und den Vergleich von einigen Kernmerkmalen zwischen Fragebogenausfüllern und Verweigerern ermöglicht.

Die Teilnehmer, die der Wiederkontaktierung zugestimmt haben, werden etwa vier bis fünf Jahre nach der Basisuntersuchung zu einer Folgeuntersuchung ins Studienzentrum eingeladen. Diese Untersuchung wird voraussichtlich ein ähnliches Programm wie die Basisuntersuchung beinhalten.

Für alle Teilnehmer, die nicht auf das Follow-Up oder die Folgeeinladung reagieren (unzustellbare Post/Email, kein Kontakt oder keine Antwort), wird eine Anfrage zur Klärung des Vitalstatus und ggfs. der aktuellen Wohnadresse an die zuständige Meldebehörde gestellt.

Bei Todesfällen werden vom Mortalitäts-Follow-Up der NAKO bei den Meldebehörden und Gesundheitsämtern der Sterbeort sowie das Todesdatum bzw. die Todesursache ermittelt.

In der Teilnehmerverwaltung und der Studiendatenbank wird der Nachverfolgungsstatus für jeden Teilnehmer regelmäßig aktualisiert. Der wahrscheinlichste Status ist „vollständiger Teilnehmer“ (hat ausgefüllten Fragebogen zurückgeschickt). Andere endgültige Status-Kategorien sind z. B. „verstorben“, „endgültige Verweigerung/Abbruch/Drop out“ (Teilnehmer hat die Studie verlassen) oder „dauerhaft unerreichbar“ (z. B. kein permanenter Wohnsitz, Umzug in ein anderes Land).

Für die mittelbare Kontaktierung von Teilnehmern durch Nutzer von Daten oder Bioproben sind die Hürden sehr hoch angesetzt. Die in einem begründeten Fall notwendige Depseudonymisierung von Teilnehmern bedarf der Genehmigung durch die Mitgliederversammlung. Die gewollte Re-Identifizierung der Teilnehmer erfolgt ausschließlich durch die unabhängige Treuhandstelle. Der Kontakt zu den Teilnehmern erfolgt, unter der Voraussetzung der gegebenen Einwilligung zur Wiederkontaktierung, durch die zuständigen Studienzentren (§ 23 der Nutzungsordnung des Nationale Kohorte e. V.).

3.6.3 Mitteilung von Ergebnissen nach der Untersuchung im Studienzentrum

Wie unter Abschnitt 3.4 beschrieben, erhalten die Teilnehmer, sofern gewünscht, zeitnah nach dem Untersuchungstermin einen gut verständlichen Ergebnisbrief. Was den Teilnehmern mitgeteilt wird, wurde vorab in einer SOP zur Ergebnismitteilung festgelegt und ist in der Teilnehmerinformation im Detail beschrieben.

3.6.4 Mitteilung von Zufallsergebnissen

Zufallsergebnisse sind Ergebnisse des Untersuchungsprogramms der NAKO, die nicht zu den Zielvariablen des Untersuchungsprogramms gehören, die aber dennoch beobachtet werden. Da diese Ergebnisse eine mögliche Bedeutung für die Gesundheit eines individuellen Teilnehmers haben, besteht in der NAKO ein abgestuftes Verfahren, wie diese mitgeteilt werden.

Eine sorgfältig geplante Vorgehensweise zum Umgang mit unerwarteten Ergebnissen ([Zufalls-/Zusatz-] Ergebnissen) ist nötig, insbesondere dahingehend, welche Ergebnisse den Teilnehmern mitgeteilt werden und auf welche Weise. Vor Beginn der Datenerhebungen wurden deshalb verbindliche Regeln für den Umgang mit (Zufalls-) Ergebnissen festgelegt. Dabei ist die Mitteilung von Zufallsergebnissen abzugrenzen von der Ergebnismitteilung im Rahmen des Untersuchungsprogramms.

Die Teilnehmer werden darüber aufgeklärt, dass eine Studienteilnahme keinem persönlichen Gesundheits-Check entspricht und nur ausgewählte Ergebnisse mitgeteilt werden, gegebenenfalls verbunden mit dem Hinweis, einen Arzt zu konsultieren (s. dazu die nachfolgenden Erläuterungen und die SOPs für die Ergebnismitteilung).

Vor der Mitwirkung an der Studie werden die Teilnehmer gebeten, festzulegen, ob sie über Ergebnisse der Untersuchungen informiert werden wollen. Das Recht auf Nichtwissen wird somit gewahrt. Will ein Teilnehmer in keinem Fall informiert werden, wird der Hinweis gegeben, dass dies auch Ergebnisse umfasst, die möglicherweise einer weiteren Abklärung oder Behandlung bedürfen.

Eine Ausnahme davon stellt die Kategorie der höchstrelevanten, mitzuteilenden Ergebnisse der MRT-Untersuchung dar. Hierbei handelt es sich um Zufallsbefunde, die dringend mitteilungspflichtig sind, da sie eine unmittelbare Gefahr für den Teilnehmer oder für Dritte darstellen können (z. B. Hirnbefunde, die mit einem hohen Risiko für Krampfanfälle einhergehen und z. B. beim Führen von Pkw zu Unfällen führen können). Hier wird das Recht auf Nichtwissen dadurch gewahrt, dass Teilnehmer, die nicht über Unter-

suchungsergebnisse informiert werden möchten, keine MRT-Bildgebung erhalten. Dürften solche Ergebnisse nicht mitgeteilt werden, könnten andernfalls die an der NAKO beteiligten Studienärzte in einen ethischen Konflikt geraten. Durch den Ausschluss dieser Teilnehmer von der MRT-Zusatzuntersuchung wird dieser Konflikt vermieden. Für alle relevanten Ergebnisse wurden eine Liste und ein differenziertes Mitteilungssystem entwickelt, das der medizinischen Erkenntnislage Rechnung trägt. Ergebnisse, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand kein Risiko einer Erkrankung in absehbarer Zeit bergen, werden dem Teilnehmer nicht ungefragt mitgeteilt. Das Bestehen bzw. Nichtbestehen eines Risikos wird dabei von Spezialisten beurteilt. Das exakte Vorgehen zum Umgang mit auffälligen Ergebnissen ist in den entsprechenden SOPs und beim MRT in einer eigenständigen SOP zu Zufallsergebnissen festgeschrieben.

3.6.5 Information der Teilnehmer über später ermittelte Ergebnisse

Im weiteren Studienverlauf kann die Auswertung der gewonnenen Daten und Bioproben – vor allem durch die hohe Differenziertheit der Daten bei den bildgebenden Verfahren – zur Feststellung von weiteren Ergebnissen oder zur Neubewertung von bereits bekannten Ergebnissen führen. Über derartige Ergebnisse wird in allgemeiner Form über die Homepage und das Teilnehmerportal informiert, .

Ein weiterer Informationsbedarf kann im Kontext des Use&Acces Verfahrens entstehen, wenn bei Auswertungen von Daten oder Analyse von Bioproben Ergebnisse gewonnen werden, die eine mögliche schwere Gefährdung der Gesundheit eines Teilnehmers oder seiner Nachkommen bergen könnte.

Eine ungefragte Mitteilung solcher Ergebnisse durch die NAKO an individuelle Teilnehmer erfolgt nicht. Jeder Teilnehmer hat jedoch das Recht und die Möglichkeit durch aktive Nachfrage seine Ergebnisse zu erfahren. Hierzu wird ein Teilnehmerportal eingerichtet.

3.6.5.1 Teilnehmerportal

Das geplante Teilnehmerportal der NAKO enthält einen Bereich, auf dem sich die Teilnehmer mit einem persönlichen Benutzernamen und Kennwort anmelden können. Dort können die Teilnehmer einsehen, für welche Auswertungsprojekte ihre eigenen Daten oder von ihnen stammenden Bioproben verwendet wurden. Sie können in diesem Zusammenhang jedoch nicht die eigenen Auswertungsergebnisse der Daten oder Bioproben einsehen, erhalten dadurch aber die Möglichkeit, sich aktiv nach ihren individuellen Ergebnissen zu erkundigen. Die NAKO vermittelt einen angemessenen Beratungskontext für die Ergebnismitteilung. Wichtigstes Ziel ist es, die Interessen des Teilnehmers bestmöglich zu wahren. Es werden hierfür Regeln entwickelt, die u. a. festlegen, wann und durch wen eine Mitteilung potentiell klinisch relevanter Ergebnisse erfolgen soll und wie die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes und weiterer einschlägiger Normen und Empfehlungen umgesetzt werden.

3.6.6 Selbstauskunft

Jeder Teilnehmer hat das Recht, von der NAKO Auskunft darüber zu verlangen, welche Daten zu seiner Person gespeichert sind (§ 19 BDSG). Neben den Daten aus dem Befragungs- und Untersuchungsprogramm der NAKO betrifft dies auch die Übermittlung von Daten aus wissenschaftlichen Projekten gemäß Nutzungsordnung, die über die Ergebnismitteilung hinausgehen. Dies schließt auch die Übergabe von z. B. Bilddaten medizinischer Geräte, z.B. MRT ein. Ein Teilnehmer kann diese Daten jederzeit bei der NAKO

erfragen und die gewünschten Informationen werden ihm in geeigneter Weise zugänglich gemacht.

3.7 Kommunikation mit der Öffentlichkeit/ Veröffentlichung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der NAKO werden sowohl von wissenschaftlichem als auch von öffentlichem Interesse sein. Daher werden verschiedene Kommunikationswege für die Veröffentlichung der Ergebnisse gewählt.

Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Auswertungen von pseudonymisierten Forschungsdaten und Bioproben durch Forscher werden primär in nationalen und internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht sowie auf nationalen und internationalen Tagungen präsentiert. Darüber hinaus werden kurze Fachinformationen zu genehmigten Projekten zur Daten- und Bioprobennutzung sowie Berichte auf der Homepage der Transferstelle der NAKO veröffentlicht.

Um die Teilnehmer allgemein und die gesamte Bevölkerung zu erreichen, werden allgemeinverständliche Informationen zur Studie und zu aktuellen Studienergebnissen auf der Homepage der NAKO, in Zeitungsartikeln, Radio- und Fernsehbeiträgen und Pressemitteilungen veröffentlicht.

4 Zugang zu Daten und Bioproben für Wissenschaftler

4.1 Allgemeine Aspekte

Der Verein Nationale Kohorte e. V. möchte Wissenschaftler dazu ermutigen, die Forschungsdaten und Bioproben zu nutzen, die im Rahmen der NAKO erhoben wurden. Die Forschungsdaten und Bioproben sind ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke bestimmt und sollen qualitativ hochwertige Forschung begünstigen. Der Zugang zu den Daten ist fair, transparent und grundsätzlich für alle Wissenschaftler offen.

Die zuständige Einrichtung der NAKO für die Information, Beantragung, Durchführung und Dokumentation von Daten- und Bioprobenübergaben ist die Transferstelle der NAKO.

Die Details des Zugangs zu und der Nutzung von Daten und Bioproben sind in der „Nutzungsordnung des Nationale Kohorte e. V.“ festgelegt, die auf der Homepage der NAKO öffentlich abrufbar ist. Unter anderem sind darin Kriterien für die Priorisierung von Projekten, die Handhabung von Interessenskonflikten und die Zusammensetzung des „Nutzungs- und Zugangskomitees“ (Use and Access Committee) beschrieben.

4.2 Beantragung, Prüfung und Genehmigung

Der Zugang zu Forschungsdaten- und Bioproben kann von jedem Forscher für die gesundheitsbezogene Forschung im öffentlichen Interesse beantragt werden. Ein Antrag muss konkrete Angaben zu dem Antragsteller, dem Zweck und der Laufzeit des Projekts sowie bei Bioproben die zu analysierenden Analyte etc. enthalten.

Ein Antrag wird nur unter der Vorgabe, wissenschaftlich und ethisch anerkannte Forschung durchzuführen, bewilligt. Der Zugang zu Forschungsdaten und Bioproben kann eingeschränkt werden (z. B. Auswertung nur innerhalb der Analyseplattform der Transferstelle, Übergabe lediglich der Ergebnisse in tabellierter Form o. ä.).

Für die Prüfung von Nutzungsanträgen ist das durch die Mitgliederversammlung gewählte „Use and Access Committee“ der NAKO verantwortlich, das bei Bedarf externe Experten bei der Bewertung von Anträgen hinzuziehen kann. Es werden u. a. die wissenschaftliche Qualität sowie die Einhaltung des Datenschutzes und des Ethik-Kodex geprüft.

Der Verein Nationale Kohorte e. V. hat die endgültige Entscheidungsautorität bezüglich des Zugangs zu und der Nutzung von Daten und Bioproben. Er stellt sicher, dass diese nur zu wissenschaftlichen Zwecken im öffentlichen Interesse im Rahmen der Studienziele der NAKO verwendet werden. Als Verfügungsberechtigter bzw. Eigentümer aller Daten und Bioproben hat er das Recht und die Pflicht, gegen unberechtigte Nutzung oder Missbrauch von Daten und Bioproben rechtliche Schritte zu unternehmen.

4.3 Gebühren

Für die Nutzung von Daten und Bioproben können Bearbeitungsgebühren für den Aufwand der Aufbereitung und Bereitstellung von Daten bzw. Bioproben erhoben werden. Eine kommerzielle Nutzung von Daten und Bioproben, d.h. eine Vermarktung, ein Verkauf oder eine Nutzung mit direkter Gewinnerzielungsabsicht, ist ausgeschlossen.

4.4 Verträge

Alle Nutzer (Universitäten, Forschungsinstitute, sonstige Organisationen und Industrieunternehmen) müssen dieselben ethischen Grundsätze einhalten. Die Rechte für die

Nutzung von Daten und Proben für spezifizierte Projekte werden unter strengen Bedingungen, einschließlich der Einhaltung der Einwilligungserklärungen, erteilt. Die Einrichtungen, denen die Wissenschaftler angehören, müssen mit dem Verein Nationale Kohorte e. V. einen Nutzungsvertrag abschließen. Dieser Vertrag wird das Ziel der Forschung, die vorgeschlagenen Analysen, den Zeitplan und die Veröffentlichung der Ergebnisse abdecken. Sollte es nötig sein, Bioproben auszuhändigen, wird ein spezieller Vertrag für Probentransfer, -nutzung und -analyse geschlossen. Die Nutzer erhalten durch die Verträge befristete, zweckgebundene und nicht übertragbare Nutzungsrechte eingeräumt.

4.5 Datenübergaben und Datennutzung

Personenidentifizierende Daten oder Forschungsdaten von einzelnen, konkreten Teilnehmern werden nicht herausgegeben. Voraussetzung für die Herausgabe von Forschungsdaten und Bioproben der Teilnehmer sind deren schriftliche Einwilligungserklärung sowie die Voten der Ethikkommission. Falls eine gültige Einwilligungserklärung vorliegt, können auch Bioproben und Daten von Teilnehmern herausgegeben werden, die im Verlauf der Studie ihre Selbstbestimmungsfähigkeit verloren haben oder gestorben sind.

Trotz der Anstrengungen des Vereins Nationale Kohorte e. V. kann der Kontakt zu einem Teilnehmer verloren gehen, z. B. weil er an einen unbekanntem Ort verzogen ist oder nicht auf Anfragen antwortet. In Fällen, in denen ein Teilnehmer nicht aktiv seine Teilnahme widerruft, wird die Verwendung der Daten und Bioproben sowie die Verknüpfung mit Registern in Übereinstimmung mit der vorliegenden Einwilligungserklärung fortgesetzt.

Es werden ausschließlich speziell für den jeweiligen Nutzungsvertrag anonymisierte oder pseudonymisierte Forschungsdaten und Bioproben bereitgestellt. Im Sinn der Datensparsamkeit werden dabei nur die Daten und Bioproben weitergegeben, die zur Bearbeitung der geplanten Fragestellung unverzichtbar sind. Es werden alle zur Verknüpfung der Daten benötigten Identifikatoren durch projektspezifisch gebildete Pseudonyme ersetzt. Die Abbildung zwischen ursprünglichen Identifikatoren und projektspezifisch gebildeten Pseudonymen wird in der unabhängigen Treuhandstelle hinterlegt. Es werden geeignete Maßnahmen getroffen, um die Anonymität der Teilnehmer und die Vertraulichkeit ihrer Daten und Bioproben auch bei Weitergabe für Forschungsprojekte zu gewährleisten (z. B. mittels k-Anonymität). Im zu übergebenden Datensatz gegebenenfalls enthaltene Geburtsdaten werden durch Alterskategorien in der für das Projekt erforderlichen Genauigkeit ersetzt. Wenn erforderlich, können Modifikationen des Datensatzes zur Verringerung des Re-Identifizierungsrisikos durchgeführt werden (z. B. Ersetzung bestimmter Datumsangaben, Unkenntlichmachung von Identifikatoren in Bilddaten, Aggregation von personenbezogenen Daten o. ä.).

4.6 Bioprobenübergaben

Die Bioproben für die eigene Nutzung durch Studienzentren werden aus den lokalen Bioprobenlagern ausgelagert. Die Bioproben für externe Wissenschaftler werden aus dem zentralen Bioprobenlager pseudonymisiert herausgegeben. Da eine hohe Nachfrage nach Zugang zu Bioproben für verschiedenste Projekte erwartet wird, sind die sorgfältige Verwaltung der Bioproben und die Koordination solcher Forschungsprojekte wichtig.

4.7 Vertragliche Pflichten der Nutzer

Im Rahmen des abgeschlossenen Nutzungsvertrags verpflichtet sich der Nutzer, basierend auf den erhaltenen Daten und Bioproben keinen Versuch zu unternehmen, Teilnehmer zu re-identifizieren, und keine Daten zu veröffentlichen, die es Dritten ermöglichen könnten, einzelne Teilnehmer zu re-identifizieren. Der Nutzer darf die erhaltenen Daten und Bioproben nur für das angegebene Forschungsprojekt verwenden sowie die Daten und Bioproben nicht eigenständig weitergeben. Die Bioproben sind sparsam zu nutzen. Die durchgeführten Auswertungen und Bioprobenanalysen sind vom Nutzer zu dokumentieren und die Ergebnisse qualitätszusichern. Die dokumentierten Ergebnisse der Auswertungen sind nach Ablauf einer definierten Frist an die Transferstelle zu übermitteln. Durch die Transferstelle werden die Ergebnisdaten in die Forschungsdatenbank integriert und können nach einer Sperrfrist von anderen Nutzern verwendet werden.

Alle Wissenschaftler werden verpflichtet, die Ergebnisse von ihren Auswertungen – sowohl positive als auch negative –, die sie mit Daten und Bioproben der NAKO durchgeführt haben, wenn immer möglich in wissenschaftlichen Zeitschriften mit anerkanntem Begutachtungsverfahren („Peer-Review“) zu publizieren.

Ferner sind bei Projektende vom Nutzer ein Abschlussbericht und Publikationen bei der Transferstelle einzureichen und die Daten innerhalb einer Frist zu löschen. Die Rohdaten werden gemäß der Guten Wissenschaftlichen Praxis in der Transferstelle archiviert.

5 Verabschiedung und Überarbeitung des Ethik-Kodex

Der Ethik-Kodex wurde der Mitgliederversammlung der NAKO zuletzt am 15.10.2015 zur Annahme vorgelegt und von dieser verabschiedet. Überarbeitete Versionen sind wiederum der Mitgliederversammlung zur Annahme vorzulegen.

Die jeweils aktuelle Fassung des Ethik-Kodex ist auf der Homepage der NAKO (<http://nationale-kohorte.de/>) öffentlich abrufbar.

6 Abkürzungsverzeichnis

BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BfDI	Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMBF	Bundesministerium
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
EKG	Elektrokardiogramm
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
LIMS	Laborinformationsmanagementsystem
MRT	Magnetresonanztomographie
NAKO	Nationale Kohorte
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard operating procedure (Standardarbeitsanweisung)