

Aus dem Lehrstuhl für Pathologie
Prof. Dr. med. Matthias Evert
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Umsetzung internationaler Normen zur Qualitätssicherung in Biobanken in regionaler
Biobank mit dezentraler Struktur

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Morzelewski

2025

Aus dem Lehrstuhl für Pathologie
Prof. Dr. med. Matthias Evert
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Umsetzung internationaler Normen zur Qualitätssicherung in Biobanken in regionaler
Biobank mit dezentraler Struktur

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Morzelewski

2025

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Christoph Brochhausen-Delius

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Ralph Burkhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

20.02.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Definition und Arten von Biobanken	5
1.2	Biobank-Netzwerke und -Register	9
1.3	Vorstellung ausgewählter Biobanken und deren Erfolge	11
1.4	Biobanken und personalisierte Medizin	15
1.5	Herausforderung der Standardisierung.....	17
1.6	Ziel der Arbeit	19
2	Material und Methoden.....	21
2.1	Prozesse innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg	22
2.2	Zur Standardisierung herangezogene Leitlinien und deren Herausgeber.....	27
2.2.1	ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking.....	27
2.2.2	OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases	28
2.2.3	ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition sowie Addendum 1	31
2.2.4	IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research	32
2.2.5	MMI Guidelines for Standardised Biobanking	33
2.2.6	NCI Best Practices for Biospecimen Resources	34
2.3	Implementierung vorgegebener Standards in der Zentralen Biobank Regensburg ...	35
2.3.1	Kategorisierung nach Umsetzbarkeit der Vorgaben	35
2.3.2	Standard Operating Procedures	37
3	Ergebnisse	39
3.1	Herausforderungen bei der Implementierung internationaler Standards in eine regionale Biobank.....	40
3.1.1	Schwierigkeitsgrad der Implementierung	40

3.1.2	Unterschiede in Vorgaben verschiedener Organisationen	52
3.1.3	Detailgrad der Ausführungen genannter Publikationen im Vergleich	73
3.2	Praktische Umsetzung internationaler Vorgaben und Standards am Beispiel der Zentralen Biobank Regensburg	75
4	Diskussion.....	77
5	Zusammenfassung.....	86
6	Anhang – zwei Beispiele für neu erstellte Arbeitsanweisungen der Zentralen Biobank Regensburg.....	88
7	Literatur.....	94
8	Danksagung.....	100

1 Einleitung

In der medizinischen Forschung nimmt der Wunsch nach dem Verständnis von der Entstehung bestimmter Erkrankungen und deren bestmöglicher Behandlung einen herausragenden Stellenwert ein. Ziel vieler Wissenschaftler ist es, die Prozesse und Pathophysiologie zu verstehen, die zur Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führen und anhand dieses Wissens zukünftige Generationen bestenfalls präventiv vor Erkrankungen zu schützen. Seit der Entschlüsselung des humanen Genoms durch das Humangenomprojekt im Jahre 2003 (1) erlangt vor allem die Forschung auf molekularer und genetischer Ebene immer mehr an Bedeutung. Da das menschliche Genom ca. 25.000 Gene beinhaltet (2), bietet dieses Forschungsfeld Raum für zahllose bisher ungeklärte Fragestellungen bezüglich des Zusammenhangs von Genen, und somit den kleinsten Bestandteilen des menschlichen Körpers, sowie der Entstehung von Gesundheit und Krankheit (3, 4). Eine Grundvoraussetzung für derartige Forschungsprojekte ist eine große Anzahl qualitativ hochwertiger biologischer Materialien, die Wissenschaftler für Ihre Untersuchungen nutzen können (5). Dies können in der humanmedizinischen Forschung z.B. menschliche Körpersubstanzen wie Blut, Gewebe oder einzelne Zellen sein. Sogenannte Biobanken rücken deshalb immer weiter in das Interesse von Forschern, Klinikern und potentiellen Spendern, da diese die Möglichkeit bieten, derartig hochwertige Materialien für Forschungsvorhaben zu liefern (6).

In der vorliegenden Arbeit werden eingangs der Begriff Biobank erläutert und verschiedene Netzwerke vorgestellt, die sich gebildet haben, um die Nutzung und Erfolge von Biobanken voranzutreiben. Außerdem werden verschiedene internationale Forschungsprojekte vorgestellt, die mithilfe von Materialien aus Biobanken durchgeführt wurden. Auch der Zusammenhang zwischen Biobanken und personalisierter Medizin wird erläutert und dargestellt, welchen Herausforderungen sich dieses relativ junge Feld der Biowissenschaften in Zukunft stellen muss.

1.1 Definition und Arten von Biobanken

Biobanken sind professionelle Lagerstätten biologischer Proben (7). Es gibt sie sowohl als Sammlungen tierischen – und damit auch menschlichen – als auch pflanzlichen Materials (8). In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich auf Biobanken Bezug genommen, die menschliche Körpersubstanzen lagern und der humanmedizinischen Forschung dienen. In einem Dossier der Gesundheitsindustrie Baden-Württemberg (6) wird folgende in Deutschland gültige Definition angegeben: „Eine Bio(material)bank ist eine Sammlung menschlichen, erbsubstanzhaltigen Materials, die mit personenbezogenen Angaben verknüpft ist und zum

Zweck der wissenschaftlichen Forschung aufbewahrt, gesammelt oder verwendet wird“. Die personenbezogenen Daten können demnach u.a. familiäre, soziodemografische, genetische und/oder medizinische Informationen sein (6). Damit liegt ein besonderes Merkmal von Biobanken vor allem in diesem Doppelcharakter: die biologischen Proben werden mit entsprechenden Daten und Informationen des Spenders zusammengeführt (9). Laut der Bundesärztekammer werden Biobanken dadurch „zur unverzichtbaren Ressource biomedizinischer Forschung“ (10).

Menschliche Körpersubstanzen, die in Biobanken gesammelt und gelagert werden, können z.B. Gewebe, Organe, Blut oder Zellen sein (11). Je nach Gewebe und Ausrichtung der Biobank wird dieses vor der Lagerung bearbeitet, gegebenenfalls direkt analysiert und angemessen konserviert (7). Biobanken sind darauf ausgerichtet, Biomaterialien im gekühlten Zustand über einen sehr langen Zeitraum aufzubewahren ohne dabei die Integrität der Proben negativ zu beeinflussen. Das schließt die Möglichkeit ein, an den vorhandenen Proben in der Zukunft Untersuchungen durchzuführen, die heute noch gar nicht bekannt sind (6). Es gibt also auch eine Vielzahl an Sammlungen, deren spätere Verwendung zum Zeitpunkt des Einlagerns von Proben noch nicht feststeht (9, 12).

Für die medizinische Forschung stellen Biobanken ein wichtiges Mittel dar, um eine große Anzahl qualitativ hochwertiger Proben zu generieren und damit die Behandlung von Patienten in der Zukunft zu verbessern (13, 14). Dieser Vorteil macht sich vor allem bei seltenen Erkrankungen bemerkbar, bei denen man nur erschwert eine große Anzahl an Spendern von Biomaterialien generieren kann (7). Je nach Art und Größe bzw. Menge des biologischen Materials, kann eine Probe in mehrere kleine Teilproben, sog. Aliquots, unterteilt und eingelagert werden. Damit ist eine Spende bestenfalls für mehrere Forschungsprojekte von Nutzen, man minimiert die Einfrier- bzw. Auftauzyklen bei der Herausgabe einer Probe an Forscher und man erstellt automatisch ein Backup jeder Probe (7). Durch die Möglichkeit, die Proben mit Daten zu verknüpfen, steigt der Wert dieser Ressourcen umso mehr (15). Dies ermöglicht den Forschern neue Erkenntnisse z.B. über Ursachen einer bestimmten Erkrankung oder Krankheitsverläufe, da man nunmehr Informationen über das Krankheitsstadium und andere medizinische Parameter mit der physischen Probe vereinen kann und somit mehr Erkenntnisse generiert als mit dem Material allein (6). In verschiedenen Studien wurden Wissenschaftler zu den Gründen sowie Hindernissen für die Nutzung von Biobanken befragt, wobei sich auch dabei die Bedeutung der Verknüpfung mit medizinischen Daten abbilden ließ. So stellten Lawrence et al. in einer Befragung von knapp 200 Wissenschaftlern fest, dass knapp die Hälfte der Befragten die Verknüpfung zu klinischen Daten als wichtigsten Grund für die

Auswahl einer bestimmten Biobank angaben (16). Auch eine vom German Biobank Node initiierte Befragung von 354 deutschen Wissenschaftlern ließ erkennen, dass die Verfügbarkeit von Biomaterialien in Verbindung mit verknüpften Daten der häufigste Grund für die Nutzung einer Biobank ist (17).

Eine allgemein gültige Kategorisierung von Biobanken ist kaum möglich, da es weltweit viele Banken mit unzähligen verschiedenen Ausrichtungen, Größen und sowohl wissenschaftlichen als auch politischen Zielen gibt (9). In der Literatur wurden bereits verschiedene Ansätze zur Klassifizierung von Biobanken diskutiert (9, 18–20). Eine generelle Unterteilung von Biobanken ist die in folgende zwei Kategorien: populationsbezogene und klinische bzw. krankheitsspezifische Biobanken (13).

In populationsbezogenen Biobanken werden Biomaterialien und sowohl epidemiologische als auch klinische Daten von freiwilligen Spendern einer bestimmten Population ohne festgelegte Ein- oder Ausschlusskriterien gesammelt (7). Meist bezieht sich die Population auf eine bestimmte Region oder ein Land (6). Dies sind folglich Biomaterialien, die von der allgemeinen Bevölkerung stammen. Das Ziel dieser Sammlungen ist es, humanbiologische Merkmale oder auch lebensstilbezogene Faktoren, die die Entstehung von Erkrankungen beeinflussen, zu erforschen und somit Präventionsansätze zu entwickeln (10). Diese beziehen sich in erster Linie auf Zivilisationskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Krebs, Infektions- und Immunerkrankungen sowie Stoffwechselerkrankungen (4). So können z.B. Biomarker zur Identifizierung bestimmter Erkrankungen definiert werden, da die Biomaterialien in populationsbezogenen Biobanken eine Art Querschnitt durch die Bevölkerung abbilden und damit der Normbereich eines Biomarkers in einem gesunden Kollektiv abgeleitet werden kann, wodurch folglich auch erkennbar wird, wann ein Biomarker außerhalb dieses Normbereiches liegt und eventuell auf eine bestimmte Erkrankung bzw. deren Vorstufe hinweist (21). Ein Beispiel für eine populationsbezogene Biobank ist die UK Biobank in Großbritannien. Im Rahmen dieses Projektes wurden von 2006 bis 2010 Biomaterialien von über 500.000 zufällig ausgewählten gesunden Menschen der britischen Bevölkerung im Alter von 40 bis 69 Jahren gesammelt, um detaillierte Informationen über genetische und nicht-genetische Determinanten für Krankheiten des mittleren und höheren Alters zu generieren (22). Die Teilnehmer haben Fragebögen ausgefüllt, an Untersuchungen und Messungen teilgenommen und Blut-, Urin- sowie Speichelproben abgegeben (23). Anhand von einsehbaren Daten und Nachuntersuchungen wird der Lebensweg der Probanden nachverfolgt und so z.B. festgestellt, ob und wann einzelne Personen erkranken (9). Man erhofft sich dadurch neue Erkenntnisse

darüber, warum einzelne Personen im Laufe ihres Lebens bestimmte Krankheiten entwickeln und andere nicht (23). Zusätzlich besteht für externe Forscher die Möglichkeit, auf die gesammelten Proben innerhalb der UK Biobank zuzugreifen, um diese ebenfalls für medizinische Forschung zum Wohle der Bevölkerung zu nutzen (22).

Krankheitsspezifische Biobanken, auch klinische Biobanken genannt, richten ihr Augenmerk im Gegensatz dazu auf Proben und Daten von Spendern, die von einer bestimmten Krankheit betroffen sind (6). Die Proben werden häufig bei einem Krankenhausaufenthalt oder im Rahmen klinischer Studien generiert. Das Ziel der Gründung dieser Art von Biobanken ist es folglich, die Diagnostik, Verlaufsprognose und Therapie bestimmter Krankheiten zu verbessern (10). So ist es z.B. möglich, verschiedene Stadien einer Erkrankung oder unterschiedliche Therapieformen auf molekularer Ebene zu vergleichen und somit Biomarker zu entdecken, die zur Diagnostik einer spezifischen Erkrankung oder zur Vorhersage der Krankheitsprogression bzw. des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie herangezogen werden können (24). Ein Beispiel für krankheitsspezifische Biobanken in Deutschland stellt die PATH-Biobank dar. PATH steht für „Patients’ Tumor Bank of Hope“. Dies ist eine im Jahre 2002 gegründete Stiftung von Brustkrebspatientinnen, die durch die Sammlung von Brustkrebsgewebe die Krebsforschung unterstützen will. Die Brustzentren der Biobank bestehen derzeit an sieben deutschen Standorten (Dortmund, Bochum, Bonn, Kassel, Marburg, Offenbach, Regensburg) und beinhalten insgesamt Proben von über 12.000 Spendern (Stand Februar 2025), aufgeteilt in Tumor-, Normalgewebe- und Serumproben (25). Auch diese Biobank bietet externen Forschern die Möglichkeit, auf die gesammelten Proben und Daten zuzugreifen (26). Die patientenbezogenen Daten werden in einer zentralen Datenbank in München gespeichert. Dies schließt auch Follow-up-Daten ein, indem die Patienten zwei Jahre nach der Diagnosestellung erneut zum Krankheitsverlauf, der Therapieverträglichkeit und ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt werden (26). Ziel dieser Sammlung ist es, Wissenschaftlern Brustkrebsgewebe zur Verfügung zu stellen, um die Erforschung der pathophysiologischen Prozesse, die zur Entstehung von Brustkrebs führen und von Biomarkern, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen, voranzutreiben.

Biobanken, die zu Forschungszwecken errichtet wurden, sind gegenüber solchen, die zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken entstanden sind, laut des Dossier der Gesundheitsindustrie Baden-Württemberg in der Mehrzahl (6). Dabei handele es sich laut der Stellungnahme des Deutschen Ethikrates vornehmlich „[...] um kleinere Sammlungen von unter Hundert bis einigen Tausend Proben“ (4).

1.2 Biobank-Netzwerke und -Register

In den vergangenen Jahrzehnten hat Biobanking für die medizinische Forschung immer mehr an Bedeutung gewonnen. Mittlerweile gibt es auf jedem Kontinent Biobanken, einschließlich der Antarktis (27). Eine 2011 veröffentlichte Studie identifizierte allein in Europa 145 aktive Biobanken in 23 Ländern, die der humanen Forschung dienen (28). Im Rahmen dieser Studie war auffällig, dass zu diesem Zeitpunkt nur eine geringe Vernetzung zwischen verschiedenen Biobanken bestanden habe (*„The large majority of them are stand-alone collections and only about half indicated to have a policy for cross-border sharing of samples.“*) (28). Eine amerikanische Studie, die von 2010 bis 2012 durchgeführt wurde, identifizierte allein in Amerika über 450 aktive Biobanken. Schließt man die Biobanken mit ein, die nicht an der zur Studie gehörenden Umfrage teilgenommen haben, steigt die Zahl auf über 600 aktive Biobanken in Amerika (29). Nun stellt sich die Frage, warum es für den Fortschritt des Biobanking von zentraler Bedeutung ist, dass sich Kooperationen und Netzwerke bilden bzw. ob diese gegebenenfalls schon bestehen.

Es existieren unzählige Parameter, die eine Krankheit einer spezifischen Person beeinflussen (z.B. Behandlungsart, Gen-Polymorphismen, Lebensstil, Begleiterkrankungen, etc.) sowie eine spezielle Krankheit in teils viele verschiedene Subkategorien unterteilen. Aufgrund dieser biologischen Vielfalt ist es von enormer Bedeutung, dass man eine große Menge biologischen Materials zur Erforschung von Erkrankungen und deren Therapie heranziehen kann, um eben diese Vielfalt auch in den Untersuchungen abbilden zu können (24, 30). Eine derartige Menge an biologischem Material kann kaum eine einzelne Biobank zur Verfügung stellen, vor allem nicht unter der Berücksichtigung verschiedener Populationen und ethnischer Gruppen sowie seltener Krankheiten (31, 32). Aufgrund dessen wird auch in der Literatur immer wieder die Forderung nach internationaler Zusammenarbeit von Biobanken laut (5, 7, 13, 14). Ein weiterer Vorteil der internationalen Vernetzung ist es, dass internationale Standards für Technologien und Prozesse in Biobanken etabliert werden können. Die Harmonisierung dieser Abläufe ist sogar unabdingbar, wenn eingelagerte biologische Materialien und folglich ebenso Forschungsergebnisse valide, vergleichbar und reproduzierbar sein sollen (12). Diesen Herausforderungen stellen sich verschiedene nationale, europäische und internationale Biobanknetzwerke, von denen im Folgenden die am weitesten verbreiteten vorgestellt werden.

BBMRI-ERIC steht für Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure - European Research Infrastructure Consortium und stellt ein wichtiges paneuropäisches Netzwerk im Bereich des Biobanking dar. Derzeit (Stand Februar 2025) sind 20

Mitgliedsstaaten und vier weitere Staaten sowie eine internationale Organisation (IARC – International Agency for Research on Cancer), als „Observer“, in diese Forschungsinfrastruktur eingeschlossen (33). Unter dem Dach des BBMRI arbeiten Forscher, Biobankbetreiber, Industrie und Patienten gemeinsam an der Verbesserung der medizinischen Forschung (34). Laut Paskal et al. sind im Juli 2017 325 europäische Biobanken Mitglied dieses Netzwerks gewesen (7). Zielsetzung dieser Organisation ist die Vereinfachung des Zugangs zu qualitativ hochwertigen biologischen Materialien und zugehörigen Daten, um somit neue Therapien entwickeln zu können. Um dies zu erreichen werden Problemlösungen für ethische, rechtliche und soziale Aspekte gesucht, Qualitätsmanagementsysteme diskutiert und eine Reihe von Online-Tools und Software für Biobanking zur Verfügung gestellt. Außerdem betreibt BBMRI den weltgrößten Online-Biobankkatalog – den BBMRI-ERIC Directory (34). 2016 beschrieben Holub et al. die zweite Version dieses Kataloges (Directory 2.0) und gaben an, dass zu diesem Zeitpunkt (Stand Dezember 2015) 515 Biobanken und alleinstehende Sammlungen sowie über 60 Millionen Proben darüber verfügbar seien (35). Nunmehr ist die vierte Version verfügbar (Directory 4.0) und schließt laut Website (Stand Februar 2025) 561 Biobanken ein (36). Mithilfe dieses Kataloges wird Forschern die Suche nach Biobanken und passenden Biomaterialien sowie Daten erheblich erleichtert.

Deutschland wird im BBMRI-ERIC über den German Biobank Node vertreten. Dieser hat sich zum Ziel gesetzt, deutsche Biobanken zu vernetzen und somit die Kooperation zwischen verschiedenen Standorten und den wissenschaftlichen Fortschritt voranzutreiben (37). Unter seiner Leitung haben sich 36 deutsche Biobankstandorte und ein IT-Entwicklungszentrum (Stand Februar 2025) zur German Biobank Alliance zusammengeschlossen (38). Diese soll ebenfalls zur Vernetzung der verschiedenen Standorte beitragen und zur Harmonisierung der IT-Infrastruktur sowie der Vereinheitlichung von Qualitätsstandards dienen (21, 39). Innerhalb der Standorte der German Biobank Alliance finden sich verschiedenste Arten gelagerter Biomaterialien, u.a. Gewebe, Vollblut, Serum und Urin, aber auch Speichel oder Muttermilch (30). Über den 2019 vom GBN eingeführten „Sample Locator“ können Forscher innerhalb der Biobanken der GBA webbasiert nach passenden Proben suchen und eine Anfrage zu deren Nutzung stellen (30, 40). Dies vereinfacht die Wahrnehmung und Nutzung der gelagerten Biomaterialien deutlich, da Forscher schnell sowie auf unkomplizierte Art und Weise einen Überblick über vorhandene Proben erhalten. Im Jahr 2021 konnten mithilfe der Proben sowie Daten der Biobanken der GBA knapp 1900 Forschungsprojekte unterstützt werden, woraus über 490 Publikationen über Projekte resultierten, die Materialien der GBA-Biobanken

einschlossen (41). Die Zentrale Biobank Regensburg ist seit 2019 Mitglied der German Biobank Alliance.

Der Deutsche Ethikrat empfahl schon 2010 in seiner Stellungnahme „Humanbiobanken für die Forschung“ den Aufbau „[...] eines öffentlich zugänglichen Biobankregisters mit Angaben zum Inhalt und zur Organisationsstruktur der Biobank [...]“ (32). Von der Technologie- und Methodenplattform für die medizinische Forschung, kurz TMF, wurde seit 2012 das Deutsche Biobanken-Register betrieben, um eine Übersicht über die in Deutschland bestehenden medizinisch relevanten Biobanken zu gewährleisten (42). Dieses Register half einerseits Wissenschaftlern bei der Suche nach passenden Proben sowie der Kommunikation untereinander, andererseits gewährleistete es ebenfalls Transparenz und folglich Akzeptanz in der Öffentlichkeit, da jeder Informationen über das biologische Material und dessen Verwendung einsehen konnte (44). Mittlerweile wurde dieses Register in den o.g. europäischen Biobankkatalog BBMRI-ERIC Directory integriert (43).

Eine Biobanking-Organisation von globalem Ausmaß stellt ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) dar. Sie beschäftigt sich mit der Harmonisierung wissenschaftlicher, technischer, gesetzlicher und ethischer Problemstellungen des internationalen Biobankings, indem sie Möglichkeiten zur Schulung und Zusammenarbeit sowie zur Mitarbeit in Arbeitsgruppen bietet (13). Dadurch sollen hohe Qualitätsstandards geschaffen und neue innovative Techniken und Methoden so schnell wie möglich in die Praxis umgesetzt werden. Die Herkunft der Mitglieder von ISBER erstreckt sich dabei über mehr als 40 verschiedene Länder und schließt sowohl Biobankmitarbeiter, Wissenschaftler und Industrievertreter als auch Regierungen ein (45).

1.3 Vorstellung ausgewählter Biobanken und deren Erfolge

Biobanking rückte in den letzten Jahren immer mehr in das Interesse von Forschern, Industrie und Patienten. Im Jahr 2009 beschrieb das amerikanische TIME-Magazin Biobanken als eine von „10 Ideas Changing The World Right Now“ (46). Auch die Menge veröffentlichter wissenschaftlicher Publikationen, die sich mit Biobanking befassen bzw. es erwähnen, ist immer weiter gestiegen (siehe Abbildung 1) (13).

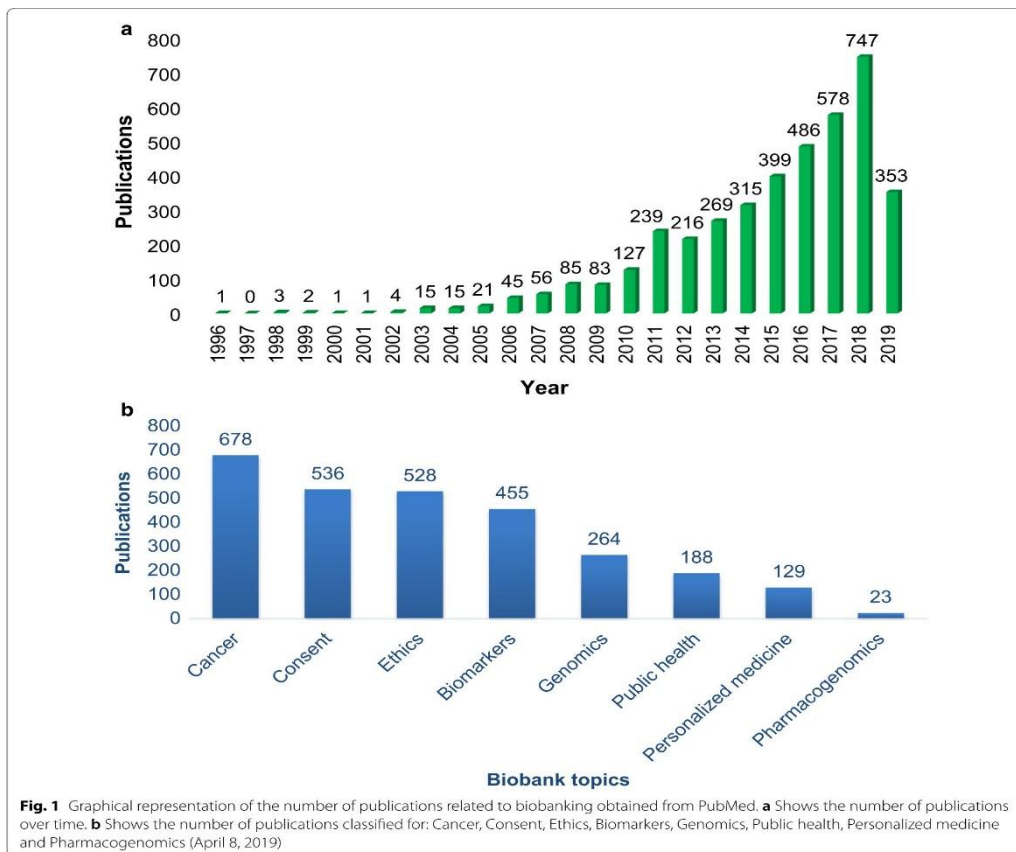


Abbildung 1: Anzahl veröffentlichter Publikationen bezüglich Biobanking und Unterteilung dieser nach Themenkomplexen (Coppola, Cianflone et al. 2019 - Biobanking in health care (13))

Mithilfe biologischer Materialien und zugehöriger Daten aus Biobanken konnten bereits viele Studien durchgeführt und wertvolle wissenschaftliche Erkenntnisse erlangt werden. Ausgewählte Beispiele werden in diesem Abschnitt vorgestellt.

Eine groß angelegte Langzeit-Bevölkerungsstudie in Deutschland stellt die sog. Nationale Kohorte (kurz: NAKO) dar, mittlerweile nur noch NAKO Gesundheitsstudie genannt. Im Rahmen dieser Studie werden 200.000 zufällig ausgewählte Menschen zwischen 20 und 69 Jahren umfassend medizinisch untersucht und über einen langen Zeitraum beobachtet (47). Dies soll die Vorbeugung, Früherkennung und Behandlung der häufigsten Krankheiten – wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen und neurologischen Erkrankungen – verbessern. Die zentrale Frage der NAKO-Gesundheitsstudie ist dabei, warum ein Mensch unter bestimmten Bedingungen erkrankt und ein anderer nicht. Man erhofft sich wertvolle Erkenntnisse darüber, wie Lebensgewohnheiten, Umweltbedingungen und genetische Faktoren bei der Entstehung von Erkrankungen zusammenwirken (48). Insgesamt wird die Dauer der Studie 20 bis 30 Jahre betragen, wobei in den Jahren von 2014 bis 2018 die

Basisuntersuchungen und von 2018 bis 2024 die Folgeuntersuchungen an den 200.000 Teilnehmern durchgeführt wurden (49). Zur weiteren Beobachtung erhalten die Teilnehmer alle 2 bis 3 Jahre einen Fragebogen.

Ein Beispiel für eine Untersuchung, welche die NAKO Gesundheitsstudie ermöglicht, ist die zur Beeinträchtigung der Gesundheit durch das Schlafverhalten. Die Teilnehmer werden bezüglich ihrer Schlafgewohnheiten befragt und anhand dessen soll u.a. geklärt werden, wie viel Schlaf ein Mensch braucht, welchen Einfluss ein Mittagsschlaf auf unsere Gesundheit hat und welche Folgen ein Schlafdefizit hat (50). Derartige Untersuchungen sind im Rahmen einer solchen großen Bevölkerungsstudie gut durchführbar, da man von einer großen Anzahl Menschen Informationen generieren und diese mit anderen (z.B. medizinischen oder lebensstilbezogenen) Daten verknüpfen kann. Neben diesen einfachen Befragungen und medizinischen Tests, wie z.B. Blutdruck- und Pulsmessungen, werden jedem Patienten auch Bioproben entnommen. Dazu gehören Blut-, Speichel-, Stuhl- und Urinproben sowie ein Nasenabstrich. Diese werden in Biobanken, die zur NAKO Gesundheitsstudie gehören, langfristig eingelagert. Wissenschaftler aus dem In- und Ausland sollen diese Bioproben ebenfalls für gesundheitsbezogene Forschung nutzen dürfen (48). Die NAKO Gesundheitsstudie nutzt folglich das Potential von Biobanken, um im Rahmen einer Langzeitstudie Biomaterialien für einen langen Zeitraum nutzbar zu machen (21).

Auch dank der oben bereits vorgestellten PATH-Biobank (siehe Punkt 1.1) konnten bereits wissenschaftliche Fortschritte erzielt werden. So wurde im Rahmen einer Studie mithilfe der Datensätze aus der PATH-Biobank der Einsatz von Bisphosphonaten in der Therapie des Mammakarzinoms ausgewertet. Bei über 2000 Patientinnen wurde nachgewiesen, ob sie Bisphosphonate begleitend zur Tumorthherapie einnehmen, welches am häufigsten verwendet wird und mit welcher Indikation dieses verschrieben wurde. Schlussfolgernd wurde die Einführung standardisierter Fragebögen zum Einsatz von Bisphosphonaten empfohlen, vor allem aufgrund der zu diesem Zeitpunkt unsicheren Datenlage zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate bei Patientinnen mit Mammakarzinom (51).

Eine zweite Studie, die u.a. mithilfe von Biomaterialien aus der PATH-Biobank durchgeführt wurde, entwickelte einen Zellatlas von Krebs- und Immunzellen für Brustkrebs beim Menschen. Mithilfe dieses Atlas werden verschiedene Ökosysteme, die von Tumor- und Immunzellen gebildet werden, aufgedeckt, welche wiederum die Krankheitsprogression und das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie beeinflussen. Durch das bessere Verständnis dieser Ökosysteme innerhalb eines Tumors ist es nach einer Studie möglich, Patienten nach

diesen Tumoreigenschaften zu klassifizieren und im Rahmen der personalisierten Medizin (siehe Punkt 1.4) die bestmögliche Therapie zu finden, die eben diese Tumor- und Immunzeleigenschaften angreifen könne (52). Die Autoren schlussfolgern, dass so z.B. ein Patientenkollektiv identifiziert werden könne, welches von einer Immuntherapie profitiere.

Eine weitere Untersuchung mithilfe von Daten aus der UK Biobank wurde zum Thema der Einflussnahme von Umweltfaktoren auf Depressionen durchgeführt. Es sollten Faktoren ermittelt werden, die die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken, erhöhen bzw. die Schwere der Symptome beeinflussen. Dabei sei deutlich geworden, dass viele Faktoren in indirektem Zusammenhang mit der Entstehung einer Depression stünden, aber lediglich für vier davon ein starker direkter Einfluss nachweisbar gewesen sei: gegenwärtige depressive Symptome, Neurotizismus, Depression der Eltern und Körperfettanteil (53). Weiterhin seien einige synergistische und prädiktive Effekte festgestellt worden, vor allem dann, wenn mehrere oder alle der vier oben genannten Variablen bei einem Patienten auftraten (53). Anhand dieser Studie zeigt sich, wie wertvoll allein die Daten aus Biobanken schon zum jetzigen Zeitpunkt sind, um Volkskrankheiten (wie z.B. Depression) besser verstehen zu können.

Als letztes Beispiel sei eine auf AIDS- und HIV-Proben spezialisierte Biobank, die 1994 in den USA gegründet wurde, genannt – das AIDS and Cancer Specimen Resource, kurz ACSR. In einem 2007 veröffentlichten Artikel wurde die Biobank und deren Rolle für wissenschaftliche Entdeckungen vorgestellt (54): demnach lagerten zu diesem Zeitpunkt schon über 100.000 Proben von HIV-positiven Spendern im ACSR und Forschung, die mithilfe von Biomaterialien aus dieser Bank durchgeführt wurde, resultierte in 61 wissenschaftlichen Publikationen in namhaften Journals mit einem durchschnittlichen Impact Factor von 7. Zum jetzigen Zeitpunkt ist über die Website des ACSR eine Datenbank einsehbar, über die man gelagerte Proben einsehen und anfordern kann (55). Diese werden Wissenschaftlern ohne Gebühren zur Verfügung gestellt, wenn sie für HIV- bzw. AIDS-bezogene Forschung genutzt werden.

Eine der Studien, die mit Materialien des ACSR durchgeführt wurde, beschäftigte sich mit der Neuropathogenität von AIDS. Dabei wurde festgestellt, dass die Dysregulation von Makrophagen eine Erklärung für die Neurodegeneration sei und damit das Augenmerk bei der Behandlung von AIDS nicht nur auf T-Zellen, sondern auch auf Makrophagen zu richten sei, um Patienten mit Demenz im Rahmen einer HIV-Erkrankung gut behandeln zu können (56). Eine weitere Studie zeigte, dass eine Möglichkeit für die mangelnde Effektivität der Immunantwort auf das HI-Virus darin bestehe, dass nicht ausgereifte dendritische Zellen in

Lymphknoten wandern und an dieser Stelle wiederum Toleranz, anstatt Immunität, für das Virus in T-Zellen induzieren und somit zur Persistenz des Virus führen (57). Außerdem sei festgestellt worden, dass die Anzahl dieser dendritischen Zellen nach der antiretroviralen Therapie erheblich gesunken sei (57). Somit führte diese Studie zum besseren Verständnis der Pathogenese von HIV und bei weiterer Forschung könnten daraus wertvolle Erkenntnisse für die bessere Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung abgeleitet werden.

An diesen Beispielen zeigt sich, wie wertvoll die Nutzung von Biobankproben für die medizinische Forschung ist. Gerade bei der Erforschung einer speziellen Erkrankung, wie AIDS, wäre es für einen einzelnen Wissenschaftler mit enormem Aufwand verbunden, viele Biomaterialien von gleicher Qualität für wissenschaftliche Zwecke zu sammeln. Mit einer einzigartigen Biobank wie dem ACSR werden der wissenschaftliche Fortschritt und damit der Gewinn für den einzelnen Patienten verbessert (54).

1.4 Biobanken und personalisierte Medizin

In den letzten Jahren nahmen viele Publikationen Bezug auf den Zusammenhang von personalisierter Medizin und Biobanken (58–61). Aufgrund dessen wird in diesem Abschnitt der Begriff der personalisierten Medizin erläutert und dargestellt, warum Biobanken die Grundlage für diese bilden. Anhand des sog. DIRECT-Projektes wird dieser Zusammenhang näher beleuchtet.

Es ist nicht einfach, den Begriff der personalisierten Medizin zu definieren. Das Ziel der personalisierten Medizin ist es, eine Therapie anzubieten, die nicht allein nach der Krankheitsdiagnose eines Patienten, sondern viel mehr nach einzelnen Patientengruppen differenziert ist (62). Sie soll sich also an individuellen Merkmalen eines Patienten orientieren (wie z.B. an ererbten genetischen Eigenschaften oder spezifischen Merkmalen des erkrankten Gewebes wie z.B. Biomarkern), um Prädiktion, Therapie und Prognose möglichst passgenau auf den Patienten auszurichten sowie Nebenwirkungen zu minimieren (63, 64). Patientenpopulationen sollen demnach in klinisch relevante Untergruppen unterteilt werden (sog. Stratifizierung), z.B. in Gruppen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko oder in Gruppen mit besonders gutem Ansprechen auf eine bestimmte Therapie (65). In einem Dossier der Gesundheitsindustrie Baden-Württemberg von Dr. Ernst-Dieter Jarasch wird auf die Probleme bei der einheitlichen Begriffsverwendung eingegangen (66): Demnach sei die Verwendung des Begriffs „personalisierte Medizin“ irreführend, weil es eben nicht um die personale Ebene eines Menschen gehe, die sich durch Eigenschaften wie Selbsterkenntnis oder Reflexion auszeichne, sondern vielmehr um molekulare und biologische Eigenschaften. Jedoch sei auch der Begriff

der „individualisierten Medizin“ nicht korrekt, weil es in aller Regel nicht um ein unverwechselbares Individuum gehe, sondern um die Einordnung des Patienten in eine Subpopulation mit einem bestimmten „Subtyp“ der Erkrankung. Daher habe sich auch der Begriff der „stratifizierten Medizin“ etabliert. Bis heute werden die verschiedenen Begriffe teils synonym verwendet und bezeichnen denselben Ansatz. Laut Kinkorová sei das allgemeine Ziel, von einer „one-size-fits-all“- zu einer zielgerichteteren Therapie zu gelangen (59). Die Chance der personalisierten Medizin liegt folglich darin, dass man durch das Erforschen des molekularen und genetischen Profils eines Menschen seine Empfänglichkeit gegenüber bestimmten Erkrankungen bestimmen sowie die bestmögliche Therapie ausmachen kann, die in seinem individuellen Fall sicher und effektiv sein wird (64, 67). Gleichzeitig sollen die Kosten für das Gesundheitssystem reduziert werden, indem unnötige oder unwirksame Therapien vermieden werden.

Um oben genannte Biomarker identifizieren und im Rahmen der personalisierten Medizin nutzen zu können, bedarf es einer großen Anzahl qualitativ hochwertiger biologischer Materialien (60). Damit wird klar, warum Biobanken eine wichtige Grundlage für personalisierte Medizin darstellen. Biobanken lagern eine große Anzahl von biologischen Proben, bestenfalls auch von seltenen Erkrankungen, mit denen die Erforschung von Biomarkern und damit die Entwicklung neuer Therapien ermöglicht werden (58). Dabei dienen Biobanken nicht nur der Erforschung molekularer Variablen, die Gesundheit und Krankheit beeinflussen, sondern ebenfalls genetischer Einflussfaktoren. Durch das Sammeln von DNA-Proben (z.B. in Form von Blut- oder Speichelproben) wird genetische Forschung ermöglicht (61). Mittlerweile ist bekannt, dass es kaum eine Erkrankung gibt, die sich ohne genetische Beteiligung entwickelt (68). Zur Erforschung dieser genetischen Zusammenhänge ist ebenfalls eine Vielzahl von Proben nötig, um valide Forschung zu ermöglichen, da die meisten genetischen Varianten nur einen mäßigen oder kleinen Einfluss auf den Phänotyp haben (61). Es gilt demnach herauszufinden, welche der vielen genetischen Polymorphismen tatsächlich relevant sind und Krankheiten hervorrufen können. Auch in Bezug auf die personalisierte Medizin ist die Verknüpfung von biologischen Materialien mit patientenbezogenen Daten (sowohl medizinischen als auch lebensstilbezogenen Daten) von immenser Bedeutung, da dies den individuellen Background des einzelnen Patienten offenbart und es dadurch wiederum möglich wird, diesen Background mit den molekularen und genetischen Ausprägungen des Einzelnen in Zusammenhang zu bringen. Das Verstehen dieser Zusammenhänge ist von enormer Bedeutung, da bekannt ist, dass verbreitete Erkrankungen durch ein Zusammenspiel

von verschiedenen genetischen, lebensstilbezogenen und umweltbedingten Faktoren entstehen (68).

Ein Beispiel für die erfolgreiche Nutzung von Biobanken im Rahmen der personalisierten Medizin stellt das DIRECT-Projekt dar. DIRECT steht für DIabetes REsearCh on patient straTification und stellt einen Ansatz der personalisierten Medizin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 dar. Das Ziel ist es, Biomarker zu identifizieren, anhand derer man Patienten in verschiedene Gruppen einteilen kann, die Aussagen über die Wirksamkeit verschiedener Therapien und die Progression der Erkrankung zulassen (69). Daraus sollen neue oder die bessere Anwendung bereits bestehender Therapien resultieren. Im Rahmen des Projekts werden Blut- und Urinproben gesammelt und für Untersuchungen genutzt, die klären sollen, welche verschiedenen Typen von Diabetes existieren, warum manche Menschen daran erkranken und warum einige Patienten gut, andere jedoch schlecht auf bestimmte Medikamente ansprechen (70). Die generierten Daten und Proben können auch externen Forschern zur Verfügung gestellt werden. Damit stellt dieses Projekt ein gutes Beispiel für die Ziele der personalisierten Medizin dar. Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weit verbreitete Erkrankung mit vielen Betroffenen, deren Chancen auf eine besser wirksame Therapie bzw. in Zukunft sogar Vermeidung des Krankheitsbeginns mithilfe des DIRECT-Projektes steigen könnten. Dies soll durch das bessere Verständnis von molekularen und genetischen Faktoren von Patienten erreicht werden und könnte bei einer Vielzahl anderer Zivilisationskrankheiten ebenso Anwendung finden.

1.5 Herausforderung der Standardisierung

Der große wissenschaftliche Nutzen von Biobanken ergibt sich aus der Möglichkeit, biologische Materialien über einen sehr langen Zeitraum zu lagern und für die Forschung der Zukunft zur Verfügung zu stellen. Daraus resultiert für Forscher die Chance, passende Biomaterialien, die sie für Ihre geplanten Untersuchungen benötigen, aus vielen verschiedenen Biobanken abzurufen, um eine ausreichend große Zahl von Proben zu generieren, ohne diese selbst sammeln zu müssen. Eine Grundvoraussetzung für diesen Fortschritt der biomedizinischen Wissenschaft muss jedoch eine standortübergreifend vergleichbare Qualität der biologischen Materialien sein, damit nachfolgende Forschungsergebnisse valide, vergleichbar und reproduzierbar sein können. Dabei müssen alle Bearbeitungsschritte Beachtung finden, die eine Probe bis zur endgültigen Einlagerung in der Biobank durchläuft. Vor allem die ausgesprochene Heterogenität von Biobanken, die sich in verschiedenen Typen

und Ausrichtungen widerspiegelt (siehe Punkt 1.1) erhöht die Notwendigkeit einer Standardisierung (13). Diese hohen Qualitätsanforderungen erlangen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung in der Literatur und im Bewusstsein von Biobankbetreibern sowie –nutzern, sodass sich ein eigenständiges neues Wissenschaftsfeld entwickelte: Biospecimen Science (5, 71, 72). Dieser Wissenschaftszweig soll klären, wie biologische Proben entnommen, verarbeitet und gelagert werden müssen, damit die Integrität des Materials nicht beeinträchtigt wird und alle benötigten Biomoleküle für nachfolgende Analysen unverändert konserviert werden. Es soll unter anderem aufgezeigt werden, wie präanalytische Variabilität nachfolgende Forschungsergebnisse beeinflusst (73). Im Laufe der Zeit wurde deutlich, dass präanalytische Variablen weitaus mehr Beachtung finden müssen. Zu diesen zählen z.B. Medikamente, die der Patient regelmäßig einnimmt oder während einer Operation verabreicht bekommt sowie die kalte und warme Ischämiezeit einer Probe (wenn diese aus dem Blutstrom des menschlichen Körpers entfernt wurde) (64, 74–76). Nur durch die internationale Standardisierung von Abläufen innerhalb eines Lebenszyklus einer biologischen Probe kann man eine vergleichbare Qualität von Biomaterialien auch über die Grenzen einer einzelnen Biobank hinaus sicherstellen.

Viele Gesellschaften haben sich in den vergangenen Jahren mit der Notwendigkeit der Standardisierung beschäftigt, woraus verschiedene Richtlinien und Best Practices resultierten. Diese sollen die Implementierung eines Qualitätsmanagementsystems vorantreiben und das Bewusstsein für kritische Schritte der Probenbearbeitung und –lagerung stärken. Folgende Publikationen sind in diesem Zusammenhang zu nennen und werden im Rahmen dieser Arbeit für die Erstellung von Standardarbeitsanweisungen herangezogen: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres (77), OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases (78), ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition (79) sowie Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens (80), IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research (81), MMI Guidelines for Standardised Biobanking (82), NCI Best Practices for Biospecimen Resources (83) und ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking (84). Diese bieten u.a. Empfehlungen zum Aufbau einer Biobank, der Einführung eines Qualitätsmanagementsystems, dem Kostenmanagement, der nötigen Ausstattung zum Betrieb einer Biobank sowie dem Sammeln, Bearbeiten, Lagern und Versenden von Biomaterialien. Durch das Einhalten der zur Ausrichtung der Biobank passenden Empfehlungen werden Prozesse eingeführt, die durch

Erfahrung und Forschung als die besten Methoden angesehen werden, um eine weltweit anerkannte Qualität von Proben zu garantieren.

Zur Harmonisierung von Prozessen und Implementierung genannter Richtlinien wird von führenden Gesellschaften die Ausarbeitung sog. Standard Operating Procedures (SOPs), also Arbeitsanweisungen, empfohlen (58). Jede Biobank muss die für ihren Umfang und ihre Ausrichtung notwendigen Arbeitsschritte darin beschreiben und diese den Mitarbeitern zugänglich machen bzw. ihre Mitarbeiter in der korrekten Umsetzung schulen. Zur Erstellung von SOPs gibt es ebenfalls von führenden Gesellschaften veröffentlichte Vorlagen bzw. Hilfestellungen, so z.B. im Rahmen der MMI Guidelines for Standardised Biobanking (82) oder über die Website des German Biobank Node (85). Durch die Implementierung solcher Arbeitsanweisungen sollen standardisierte Abläufe in den Workflow einer Biobank integriert werden und somit ebenfalls eine hohe Qualität bei der Probenverarbeitung und –lagerung garantieren. So kann sichergestellt werden, dass eine Veränderung einer biologischen Probe auf molekularer Ebene tatsächlich biologischer Natur ist (z.B. im Rahmen einer Erkrankung) und nicht durch die Variabilität von bestimmten Prozessen (wie z.B. dem Transport der Probe vom Entnahmeort zur Biobank) zustande gekommen ist (82).

Die internationale Standardisierung und Harmonisierung von Abläufen innerhalb von Biobanken wird von vielen Wissenschaftlern als eine der größten Herausforderungen für die erfolgreiche Anwendung von Biobankproben angesehen (6, 12–14, 58, 72, 75). Nur auf diesem Wege kann das Potential von Biobanken für den Fortschritt der medizinischen Forschung effektiv ausgenutzt werden.

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob die Integration der geforderten Anweisungen internationaler Standards in den bestehenden Workflow einer lokalen Biobank möglich ist, sodass diese für den alltäglichen Ablauf nutzbar gemacht werden können. Diese Anpassungen werden für die Zentrale Biobank Regensburg im Institut für Pathologie am Uniklinikum Regensburg umgesetzt. Die Zentrale Biobank Regensburg ist seit 2017 in Betrieb und verfügt über einen Katalog diverser SOPs, welche im Folgenden anhand von internationalen Best Practices, Standards und der 2018 veröffentlichten ISO-Norm überarbeitet sowie angepasst werden. Somit stellt sich auch die Zentrale Biobank Regensburg der Herausforderung, internationale Standards zu vergleichen und für ihren Standort angemessen

umzusetzen, um eine bestmögliche Qualität eingelagerter Biomaterialien sowie nachfolgend eine valide und aussagekräftige Forschung anhand dieser Materialien zu ermöglichen.

2 Material und Methoden

Wie in Abschnitt 1.5 bereits dargestellt, gibt es mittlerweile eine große Anzahl an Publikationen, welche sich mit der Standardisierung von Abläufen innerhalb einer Biobank auseinandersetzen. Die Literaturrecherche erfolgte hierbei web- sowie PubMed-basiert anhand der Suchbegriffe BIOBANK OR BIOBANKING. Im Folgenden wurde die Suche auf bestimmte Organisationen und deren Veröffentlichungen (siehe 1.5) eingegrenzt.

Im Rahmen dieses Abschnittes werden zuerst die Abläufe innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg vorgestellt. Anschließend wird näher auf einzelne Veröffentlichungen sowie deren Vorgaben zur Implementierung standardisierter Arbeitsschritte eingegangen. Schlussfolgernd wird näher betrachtet, welche Hürden und Herausforderungen sich bei der Übertragung verschiedener Vorgaben auf eine bestehende lokale Biobankinfrastruktur ergeben.

2.1 Prozesse innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg

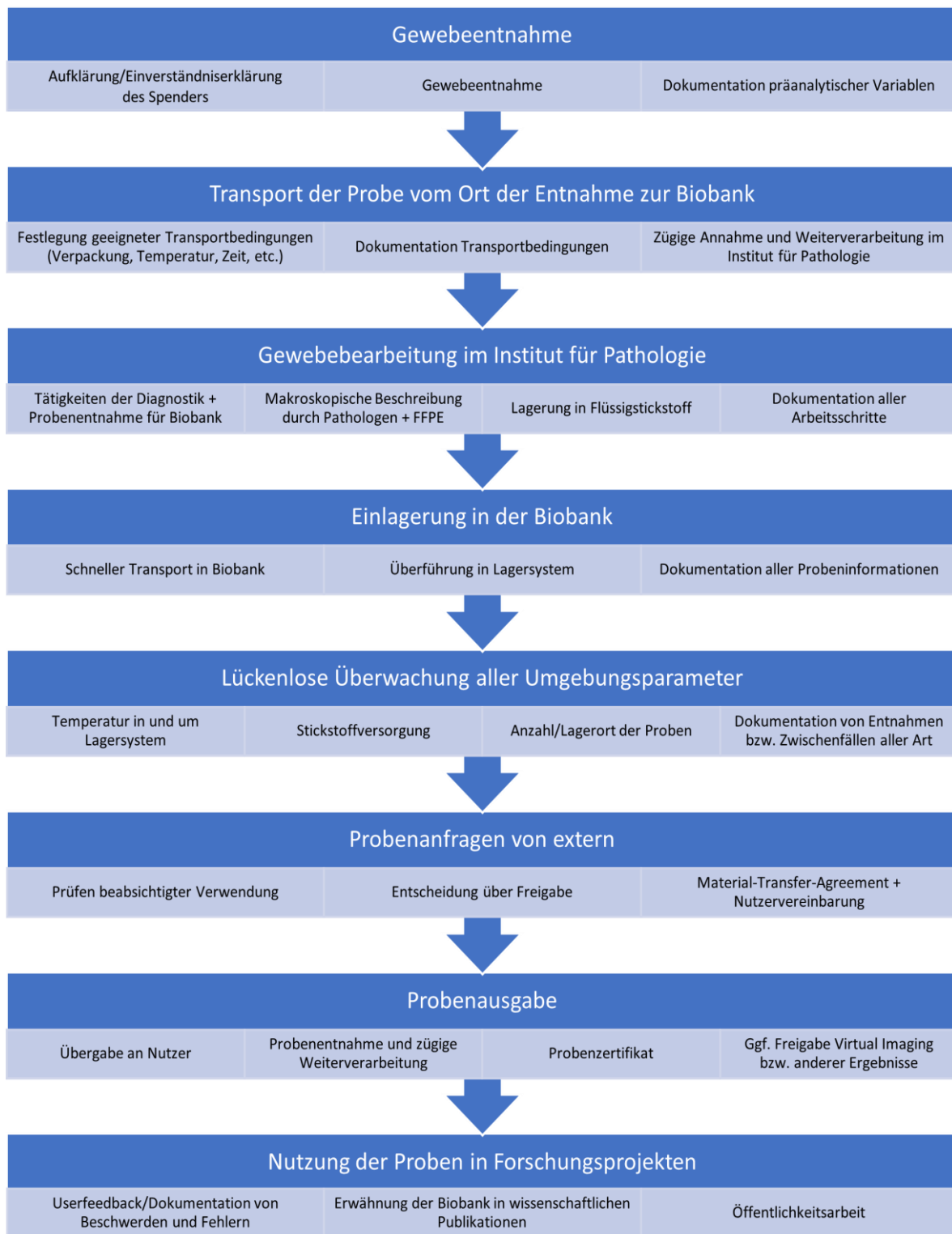


Abbildung 2: Der Weg einer Gewebeprobe vom Spender zur Zentralen Biobank Regensburg und innerhalb der Gewebebank sowie zugehörige Prozesse. FFPE: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded

Die Gewebekbank der Zentralen Biobank Regensburg ist an das Institut für Pathologie der Universität Regensburg angegliedert und verfügt über eine Sammlung verschiedenster Gewebepben. Die Biomaterialien werden im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe, meist bei Operationen, gewonnen. Zum Zweck der Gewebeaufbereitung sowie -diagnostik gelangt das Biomaterial von verschiedenen Standorten (meist Partnerkliniken) ins Institut für Pathologie. Wenn der Probenspender vor der Gewebeentnahme zugestimmt hat und ausreichend Gewebe vorhanden ist, wird ein Teil der Gewebepben in der Zentralen Biobank eingelagert. Nachdem das Gewebe für die vorgesehene Diagnostik bearbeitet wurde, kann das in die Biobank einzulagernde Material vom gespendeten Gewebe entnommen und von speziell geschultem Personal der Biobank entgegengenommen sowie weiterverarbeitet werden. Im Rahmen der Bearbeitung werden zeitgleich das Material betreffende Informationen dokumentiert. Meist handelt es sich um Tumorgewebe, welches im Rahmen der Diagnostik von Pathologen exakt bestimmt wird. Diese Angaben zur pathologischen Klassifizierung des Gewebes werden für die eingelagerten Biomaterialien in einer Datenbank dokumentiert. So kann z.B. auch auf Ergebnisse der im Rahmen der Diagnostik durchgeführten Schnellschnittuntersuchungen zurückgegriffen werden. Wenn möglich, wird ebenso angrenzendes gesundes Gewebe entnommen und eingelagert. Folglich erfolgt die Proben- und Datensammlung innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg mit größtmöglicher Expertise, da alle eingelagerten Materialien von Pathologen feingeweblich aufbereitet und diagnostiziert werden. Auch für die Biobankproben finden verschiedene Aufbereitungsmöglichkeiten Anwendung, wie z.B. Kryokonservierung, Gefrierschnitte, die Herstellung von FFPE-Gewebeblöcken (formalin-fixed paraffin-embedded) sowie immunhistochemische Färbemethoden. Ebenso werden Gewebeschnitte digitalisiert und können im Rahmen digitaler Imaging Systeme bis ins Detail von mehreren Personen analysiert werden. Diese diversen Aufbereitungsmöglichkeiten ermöglichen im Nachgang ebenso diverse Analysemöglichkeiten vorliegender Gewebepben und garantieren eine bestmögliche Differenzierung des vorliegenden Materials. Weitere das Gewebe betreffende Informationen werden durch die Vernetzung verschiedener Schnittstellen bereitgestellt. So sind z.B. Schnittstellen zu verschiedenen Datenbanken des Universitätsklinikums Regensburg, wie z.B. dem Klinikinformationssystem oder dem klinikinternen Laborsystem, vorgesehen. Somit können Informationen diverser Fachbereiche mit dem Gewebe verknüpft werden, was eine noch detailliertere Einordnung des Materials und folglich eine bessere Nutzbarkeit im Rahmen personalisierter Medizin ermöglicht.

Vor allem präanalytische Prozesse (also Schritte, die vor der Bearbeitung und endgültigen Lagerung der Gewebeproben stattfinden) müssen standardisiert werden, um eine vergleichbare Qualität biologischer Proben zu gewährleisten. Daher werden auch in der Zentralen Biobank Regensburg die Präanalytik betreffende Prozesse im Besonderen auf Kompatibilität mit internationalen Vorgaben überprüft und gegebenenfalls angepasst. In erster Linie ist es wichtig, alle verfügbaren Spenderinformationen richtig sowie vollständig zu dokumentieren. Jede den Probenspender betreffende Information kann im späteren Verlauf der Probenverarbeitung von Vorteil sein. Da man die Fragestellung zukünftiger Forschung, welche mit dem Biomaterial durchgeführt wird, zum Zeitpunkt der Probenentnahme meist nicht kennt, ist es von Vorteil, so viele Informationen wie möglich über den Spender zu sammeln. Zu diesen können beispielsweise folgende zählen: Alter, Größe, Gewicht, Raucherstatus, Vorerkrankungen, familiäre Erkrankungen, berufliche Tätigkeit oder vorhergegangene Operationen. Um möglichst viele derartiger Informationen zu erhalten, ist die oben erwähnte Verknüpfung zu anderen Datenbanken, wie z.B. dem Klinikinformationssystem, von großer Bedeutung.

Ein weiterer wichtiger Schritt der Präanalytik ist die lückenlose Dokumentation aller Schritte, die das Probenmaterial bis zur endgültigen Einlagerung in der Biobank durchläuft. Diese Dokumentation beginnt bereits während der Gewebeentnahme im Eingriffsraum bzw. Operationssaal. Da Mitarbeiter der Biobank nicht selbst an der Gewebeentnahme beteiligt sind, liegt es in ihrer Verantwortung, den für die Entnahme verantwortlichen Personen alle nötigen Informationen über zu dokumentierende Prozesse sowie benötigte Materialien bereitzustellen. In Anlehnung an internationale Vorgaben müssen insbesondere die Schritte bis zur Einlagerung einer Gewebeprobe standardisiert ablaufen, da kaum ein Mitarbeiter einer Biobank diese vor Ort nachvollziehen kann und die Personen, welche die Entnahme durchführen, sich der Menge sowie Relevanz aller zu beachtenden Schritte zur Erhaltung der bestmöglichen Probenqualität häufig nicht bis ins kleinste Detail bewusst sind. Daher müssen von jeder Biobank Vorgaben zur Dokumentation wichtiger Entnahmeprozesse (z.B. Dauer der Entnahme, Lokalisation, kalte/warme Ischämiezeit, etc.) gemacht werden. Auch die Transportbedingungen vom Ort der Gewebeentnahme zur Gewebebank müssen organisiert sowie dokumentiert werden. Nur wenn diese präanalytischen Schritte bei jeder einzelnen Probe nachvollziehbar sind, können Gewebeproben aus verschiedenen internationalen Lagerstätten vergleichbar sein. Ohne Beachtung dieser Schritte fiel es schwer, eine gleichbleibend hohe Qualität der Biomaterialien ohne Beeinflussung ihrer Integrität zu garantieren. Da aber genau diese eine Grundvoraussetzung für qualitativ hochwertige Forschung ist, strebt auch die Zentrale Biobank Regensburg die Einhaltung internationaler Vorgaben zur Dokumentation aller Schritte im

Laufe des Entnahmeprozesses an. Im Rahmen dieser Bestrebungen wurde ein eigener Probenbegleitschein entworfen, auf welchem alle relevanten Informationen dokumentiert werden können. Alle dort vermerkten Angaben werden im Verlauf in die Datenbank der Gewebekbank überführt, um somit den Weg einer Probe vom Spender bis zur Einlagerung lückenlos nachvollziehen zu können. Da die Gewebeproben im Rahmen der Diagnostik ihren Weg in das Institut für Pathologie finden, ist ebenso ein schneller und standardisierter Transport mit speziellen Transportunternehmen sichergestellt.

Bei Eintreffen des Gewebes im Institut für Pathologie der Universität Regensburg wird die Bearbeitung ausschließlich von geschultem Personal durchgeführt. Auch hier ist die Dokumentation relevanter Schritte (z.B. Dauer der Bearbeitung, Temperatur, makroskopische Eigenschaften des Gewebes, etc.) von großer Bedeutung. Wenn die Bearbeitung des Gewebes für diagnostische Zwecke abgeschlossen und ausreichend Material vorhanden ist, erfolgt direkt im Anschluss eine zusätzliche Probenentnahme für die Biobank. Ein Facharzt für Pathologie (bzw. ein Assistenzarzt unter Aufsicht) entnimmt, wenn möglich, zusätzliches krankhaft verändertes sowie gesundes Gewebe. Dieses wird so schnell wie möglich von Mitarbeitern der Biobank entgegengenommen und kryokonserviert. Auf alle im Rahmen der Diagnostik gewonnenen Informationen über die Gewebeprobe kann die Biobank ebenso zurückgreifen. So kann z.B. die genaue Tumorklassifikation dokumentiert werden. Auch Ergebnisse weiterer Untersuchungsmethoden, wie z.B. spezieller Färbungen oder feingeweblicher Aufarbeitung, können mit den Probandaten verknüpft werden. Ebenso wird für jedes Gewebe ein FFPE-Block inklusive FFPE-Schnitt angefertigt, welcher in digitaler Form gespeichert und so bei Bedarf vielen Parteien zugänglich gemacht werden kann. Durch vielfältigste Aufbereitungs- sowie Analysemethoden ist eine detaillierte feingewebliche Beschreibung möglich, welche den Wert der gelagerten Gewebeproben zusätzlich steigert.

Ebenso von Bedeutung sind Prozesse, welche infolge der Probeneinlagerung stattfinden. So macht den wirklichen Wert einer Biobank deren Nutzung aus. Proben sollen nicht nur gesammelt, sondern auch im Rahmen von Forschungsprojekten genutzt werden. Dazu kann bei Bedarf Gewebe wieder aus dem Lagersystem entnommen werden. Auch in diesem Fall ist es wichtig, dass alle Prozesse standardisiert ablaufen, da weiterhin die Gefahr besteht, die Integrität des Gewebes nach der Entnahme negativ zu beeinflussen. Schlimmstenfalls könnte sogar mehr Gewebe als das entnommene in Mitleidenschaft gezogen werden, z.B. wenn man unsachgemäß an dem Tiefkühl-Lagersystem arbeitet, sodass es zum Auftauen anderer Gewebeproben kommt. Somit müssen auch Prozesse auf dem Weg von der Biobank zum Nutzer so gestaltet werden, dass Abläufe nachvollziehbar und relevante Informationen (z.B.

Bearbeitungsdauer, Transportbedingungen, Temperatur nach der Entnahme aus dem Lagersystem) dokumentiert werden.

Zum reibungslosen Ablauf innerhalb einer Biobank müssen noch weitere Prozesse definiert und in Form von SOPs standardisiert werden, auch wenn diese nicht direkt die Gewebeproben betreffen. Die Standardisierung dieser Prozesse ist wichtig, wenn die Zertifizierung bzw. Akkreditierung einer Biobank angestrebt wird. So muss z.B. ein differenziertes Qualitätsmanagement vorhanden sein, welches Vorgaben zur Dokumentation, zum Umgang mit Beschwerden oder Anfragen, zur Feststellung und Bearbeitung von Fehlern sowie Risiken und zur Sicherstellung der Mitarbeiterqualifikation macht. Auch ein Notfallplan muss vorhanden sein, in welchem Szenarien wie Feuer, Stromausfälle oder Naturgewalten skizziert werden. Auch wenn diese Prozesse vermeintlich „im Hintergrund“ ablaufen, sind sie von nicht minderer Bedeutung zur Sicherstellung reibungsloser Abläufe innerhalb einer Biobank.

Zusammenfassend gibt es mehrere wichtige Prozesse innerhalb einer Biobank, welche mithilfe internationaler Vorgaben standardisiert werden müssen, um eine Vergleichbarkeit verschiedener Proben zu gewährleisten. Folgende Prozesse wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit vorgegebenen Standards verglichen sowie als detaillierte Arbeitsanweisungen in Form von SOPs (Standard Operating Procedures) zum Zweck der Reproduzierbarkeit festgehalten:

- Gewebeentnahme vom Spender
- Probentransport vom Ort der Entnahme zur Biobank
- Annahme von Frischgewebe im Institut für Pathologie
- Kryoasservierung von Frischgewebe zum Zweck der Einlagerung in der Biobank
- Gewebeeinlagerung in der Biobank
- Qualitätskontrolle des eingelagerten Gewebes
- Antrag Externer auf Herausgabe von Proben
- Probenversand
- Probenvernichtung
- Datenmanagement
- Beschwerdemanagement
- Fehlermanagement
- Nutzer- und Anforderungsmanagement
- Kompetenzbewertung und Schulung der Mitarbeiter

- Management externer Dienstleister und Lieferanten
- Dokumentation und Umgang mit Aufzeichnungen
- Durchführung von Audits
- Ermittlung von Risiken und Chancen

2.2 Zur Standardisierung herangezogene Leitlinien und deren Herausgeber

Es bestehen mittlerweile diverse Richtlinien verschiedener Organisationen, welche Vorgaben zur Prozessoptimierung und -standardisierung innerhalb einer Biobank machen. Dies soll der internationalen Angleichung von Abläufen dienen, um eine Vergleichbarkeit von Biomaterialien, welche an unterschiedlichen Orten und teils unter sehr verschiedenen Bedingungen gesammelt werden, zu gewährleisten. Da es sich um vitales Gewebe handelt, sind standardisierte Prozesse von großer Bedeutung, um die biologische Integrität des Materials nicht zu gefährden. Im Folgenden werden die Organisationen und deren Veröffentlichungen vorgestellt, deren Vorgaben im Rahmen dieser Arbeit zur Erarbeitung von SOPs für die Zentrale Biobank Regensburg berücksichtigt wurden.

2.2.1 ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

ISO steht für International Organization for Standardization. Dies ist eine unabhängige Nicht-Regierungsorganisation mit 173 internationalen Mitgliedern, welche sich zum Ziel setzt, internationale Standards auszuarbeiten und zu veröffentlichen (86). Diese Standards bieten eine Anleitung mit Hinweisen zur praktischen Anwendung sowie der besten Umsetzung bestimmter Vorgaben, um globale Herausforderungen zu vereinfachen. Experten nehmen sich dabei relevanter und häufig überaus komplexer Themen an, um Innovationen zu fördern und konsensbasierte Lösungen zu finden (87). Da auch Biobanking ein international wichtiges sowie relativ junges wissenschaftliches Gebiet darstellt, bei dem standardisierte Abläufe unabdingbar sind, beschäftigte sich ISO mit der Ausarbeitung eines Biobanking-Standards. Indem diverse Prozesse und Prozeduren, welche den Lebenszyklus einer Biomaterialprobe betreffen, beschrieben werden, soll mehr Vertrauen in Biobanking selbst sowie eine angemessene Qualität von Proben und Daten bewirkt werden (84).

Im August 2018 wurde die erste Auflage des ISO-Standards Nummer 20387 “Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking” veröffentlicht (84). Darin werden Anforderungen in verschiedenen Teilgebieten vorgestellt und Möglichkeiten zur Erfüllung dieser Anforderungen beschrieben.

Hierbei gibt es Vorgaben zu folgenden Teilgebieten:

1. Allgemeine Anforderungen – beinhaltet z.B. Unparteilichkeit sowie Vertraulichkeit der Biobank.
2. Strukturelle Anforderungen – beinhaltet z.B. Organisationsstruktur, Leitung und Qualitätspolitik der Biobank.
3. Anforderungen an Ressourcen – beinhaltet z.B. Personalmanagement, Schulung, Umgebungsbedingungen, externe Serviceleistungen, Ausstattung, Prozess- und Prüfmittelvorgaben sowie Notfallpläne.
4. Prozessanforderungen – beinhaltet z.B. Vorgaben zur Probenannahme, -lagerung, -weitergabe und -nachverfolgbarkeit sowie zu dokumentierenden Informationen, Qualitätskontrollen, Umgang mit fehlerhaften Resultaten oder Beschwerden.
5. Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem – beinhaltet z.B. Dokumentenmanagement sowie Qualitätsprüfungen.

Die Erfüllung dieser Vorgaben wird zukünftig eine wichtige Rolle bei der Akkreditierung einer Biobank spielen. So können und sollen diese Vorgaben als Anleitung zur Erstellung von SOPs genutzt werden. Biobanken, welche sich auf die Kongruenz mit der ISO-Norm berufen, weisen folglich nach, dass ihre Prozesse standardisiert ablaufen und sie somit eine wissenschaftlich hochwertige Forschung ermöglichen.

2.2.2 OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) ist die internationale Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, in der Regierungen kooperieren, um Wissen zu teilen, globale Herausforderungen gemeinsam anzugehen und Standards zu entwickeln, die eine sinnvolle Herangehensweise an ebendiese Probleme aufzeigen (88). 38 Mitgliedsstaaten haben bislang über 450 international gültige Standards zu verschiedensten Themenbereichen entwickelt, Beispiele sind folgende veröffentlichte Standards: Recommendation on Good Statistical Practice, Recommendation on Artificial Intelligence, Recommendations on Gender Equality oder Recommendation on Ageing and Employment Policies (88, 89). Wie leicht zu erkennen ist, beschäftigen sich die Mitgliedsstaaten mit international großen Herausforderungen, welche eine Einbeziehung verschiedenster Kulturen, Ideen, Wertvorstellungen, ökonomischer Möglichkeiten und

Erfahrungen voraussetzt, um Lösungsansätze zu erarbeiten, die für alle Staaten anerkenn- und durchsetzbar sind. Somit arbeitet auch die OECD daran, internationale Standards zu entwickeln, welche komplexe Probleme angehen und durch eine Vereinheitlichung von Prozessen wissenschaftlichen, kulturellen, gesundheitlichen sowie ökonomischen Fortschritt zu generieren, welcher am Ende allen Menschen zuteilwird. Auch Biobanking stellt ein wissenschaftliches Gebiet dar, welches sein Potential nur dann wirklich ausschöpfen kann, wenn Prozesse international standardisiert ablaufen. Aus diesem Grund erarbeitete die OECD zwei Richtlinien, welche Vorgaben zu diversen Abläufen innerhalb von Biobanken machen: im Jahr 2007 die OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres (77) sowie im Jahr 2009 die OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases (78).

Die OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres (77) sind dabei in folgende Themenbereiche untergliedert:

Teil 1: Grundprinzip und Entwicklung des Projektes

1. Einleitung
2. Funktion von Lagerstätten biologischen Materials und das Streben nach Qualität und Nachhaltigkeit – erläutert den Nutzen von Sammlungen biologischen Materials, warum ein hoher Qualitätsstandard nötig ist und wie eine nachhaltige Finanzierung derartiger Sammlungen funktionieren kann.
3. Entwicklung und Umsetzung optimaler Verfahren/Best Practices für Lagerstätten biologischen Materials – beschreibt die Konsensfindung unter nationalen Experten in Bezug auf Best Practices, welche Best Practices für welche Art von Lagerstätten erarbeitet wurden, wie diese implementiert werden können und welchen finanziellen Aufwand dies mit sich bringt.
4. Zusammenfassung der Empfehlungen

Teil 2: Optimale Verfahren/Best Practices

1. Allgemeine Best Practices für alle Lagerstätten biologischen Materials – beinhaltet z.B. Vorgaben zur Organisationsstruktur, nachhaltigen Finanzierung, Mitarbeiterschulung, Sicherheit, Dokumenten- sowie Datenmanagement und Qualitätsprüfungen.
2. Best Practice-Richtlinien zur Biosicherheit in Lagerstätten biologischen Materials – beinhaltet z.B. die Einschätzung diverser Sicherheitsrisiken, Risikomanagement, Sicherheitsmaßnahmen in Bezug auf Personal und Besucher und Notfallpläne.

3. Best Practice-Richtlinien für die Arbeit mit Mikroorganismen (Auf diesen Abschnitt wird in der vorliegenden Arbeit nicht ausführlich Bezug genommen, da sich die Arbeit ausschließlich mit Biomaterialien menschlichen Ursprungs befasst.)
4. Best Practice-Richtlinien für Sammlungen menschlichen Materials – beinhaltet z.B. Vorgaben zur Organisationsstruktur, zum Personal- und Dokumentenmanagement, dem Umgang mit biologischem Material (von der Übernahme und Aufbereitung bis zur Einlagerung) sowie dem Qualitätsmanagement.
5. Mögliche Vorgehensweisen zur nationalen Zertifizierung – zeigt auf, welche Vorgaben und Richtlinien eine Lagerstätte biologischen Materials erfüllen muss, um eine Zertifizierung anstreben zu können.

Die OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases (78) wiederum sind speziell auf Biobanken ausgerichtet, die menschliche Biomaterialien lagern und sind in folgende zwei Abschnitte gegliedert:

Teil 1: Richtlinien für humane Biobanken und Datenbanken genetischer Forschung

1. Allgemeine Faktoren
2. Gründung humaner Biobanken und Datenbanken genetischer Forschung
3. Leitung, Management und Aufsicht
4. Teilnahmebedingungen
5. Bestandteile humaner Biobanken und Datenbanken genetischer Forschung
6. Schutz von menschlichem biologischem Material und Daten
7. Zugang
8. Qualifikationen, Ausbildung und Schulung
9. Verwaltung, Vorteilsausgleich und geistiges Eigentum
10. Auflösung von humanen Biobanken und Datenbanken genetischer Forschung sowie Entsorgung von Materialien und Daten

Teil 2: Erläuterungen zu o.g. 10 Teilbereichen (genauere Erläuterungen, Beschreibungen und Beispiele zu Gründung, Leitung, Management, Betrieb, Nutzung und Auflösung humaner Biobanken und Datenbanken genetischer Forschung).

Alle in diesen Dokumenten beschriebenen Richtlinien wurden von allen zu diesem Zeitpunkt aktuellen OECD-Mitgliedsstaaten anerkannt, was einen wichtigen Schritt hin zu internationaler Standardisierung darstellt.

2.2.3 ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition sowie Addendum 1

Die internationale Organisation ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) wurde bereits in Abschnitt 1.2 vorgestellt. Um den Fortschritt in der Wissenschaft des Biobanking zu fördern und das Ziel qualitativ hochwertiger Proben zu erfüllen, werden sog. „Best Practice“-Richtlinien erarbeitet und allen Interessenten zur Verfügung gestellt (45). Diese bündeln das Wissen und die neuesten Erkenntnisse aller ISBER-Mitglieder. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die zu diesem Zeitpunkt aktuellste Version inklusive Anhang zur Erarbeitung eigener Standards herangezogen: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition von 2018 (79) sowie Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens von 2019 (80).

Die vierte Ausgabe der ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories (79) beschäftigt sich sowohl mit betriebswirtschaftlichen als auch technischen Fragestellungen in Bezug auf Biobanking und gibt zudem praktische Empfehlungen zu Leitung, Entwicklung und Betrieb einer Lagerstätte sowie zu relevanten ethischen, gesetzlichen und sozialen Aspekten (90). Das Dokument ist in folgende Abschnitte gegliedert:

- A) Überlegungen zur Planung von Lagerstätten
- B) Infrastruktur/Ausstattung
- C) Lager- und Verarbeitungsausrüstung
- D) Qualitätsmanagement
- E) Validierung von Verfahren und Überlegungen bezüglich Qualitätskontrollen
- F) Sicherheit
- G) Schulung
- H) Kostenmanagement
- I) Datenmanagementsysteme von Lagerstätten
- J) Verpacken und Versenden
- K) Probensammlung, -verarbeitung, -annahme und -lokalisation
- L) Gesetzliche und ethische Aspekte bezüglich biologischer Proben
- M) Probenzugang, -nutzung und -verteilung

Der Anhang zur vierten Ausgabe der Best Practices (Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens) bezieht sich speziell auf Lagerstätten, die mit Flüssigstickstoff als Mittel zur Kryokonservierung arbeiten, da dies eine gute Kühlflüssigkeit darstellt, um die Integrität biologischer Materialien zu erhalten (80). Dieses Dokument behandelt folgende Themen: Planung und Design von Einrichtungen, Installation und Betrieb von Lagersystemen und Apparaten mit Flüssigstickstoff als Kühlmittel, Sicherheit, Schulung, Qualitätsmanagement, Standortwechsel von Ausstattungsgegenständen, Notfallplan bzw. Risikomanagement sowie angemessene Lagerbehältnisse und Kennzeichnungen für die Lagerung in Flüssigstickstoff.

Globale Vernetzung und Standardisierung setzen eine gemeinsame Sprache voraus. Ein weiterer wichtiger Teil der genannten Dokumente ist deshalb die Etablierung einer standardisierten Terminologie und einheitlicher Definitionen, welche für die gesamte Biobanking-Gemeinschaft gelten (90).

Laut Campbell et al. (90) haben die Vorgaben der vierten Ausgabe der ISBER Best Practices erhebliche Relevanz: *“It is understood that achieving full compliance with the practices established in the document is regarded as the gold standard of repository success, but it is recognized that it will not be feasible for all repositories to achieve this.”*. Dies zeigt, dass es von Vorteil sein wird, auch diese Dokumente zur Erarbeitung individueller Arbeitsanweisungen zu berücksichtigen, wenngleich mit dem Wissen, dass man die Vorgaben individuell an die vorherrschenden Bedingungen anpassen muss.

2.2.4 IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) ist eine globale Organisation mit Zusammenschluss von 29 Ländern, welche sich dem Kampf gegen Krebserkrankungen verschrieben hat. Eingegliedert in die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterstützt die IARC Krebsforschung und veröffentlicht in regelmäßigen Abständen deren Ergebnisse in Form von Publikationen mit dem Ziel der Eindämmung von Krebserkrankungen vor allem in einkommensschwachen Nationen (91). Die IARC betreibt ebenso eine eigene Biobank, welche über 5 Millionen Proben von über 560.000 Spendern enthält (Stand Februar 2025) (92).

2017 veröffentlichte das IARC die Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research, welche Empfehlungen zu verschiedenen Prozessen

im Rahmen des Biobanking aussprechen. Zur Erarbeitung dieser Empfehlungen wurden diverse bereits veröffentlichte Richtlinien berücksichtigt, darunter z.B. auch die NCI Best Practices for Biospecimen Resources, die ISBER Best Practices for Repositories von 2012 oder die OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres (81). Dies zeigt, dass es sinnvoll ist, verschiedene Vorgaben nebeneinander zu betrachten und somit Überlegungen verschiedenster internationaler Organisationen zu harmonisieren. Dieses Dokument enthält Vorgaben zu verschiedenen Aspekten innerhalb einer Biobank (z.B. Leitung, Sicherheit, Datenschutz, Notfallplan, Lagerbedingungen und Dokumentation), aber darüber hinaus auch konkrete Protokolle, in denen eine detaillierte Beschreibung eines bestimmten Prozesses (z.B. der Gewinnung von Gewebeproben) erfolgt. Weiterhin werden konkrete Empfehlungen zur Erstellung eines Aufklärungs- sowie Einwilligungsbogens für Materialspender gemacht. Im Gegensatz zu anderen bisher erwähnten Dokumenten enthält dieses auch konkrete Vorlagen für einen Aufklärungsbogen, eine Einverständniserklärung sowie eine Material-Transfer-Vereinbarung.

Schon im Vorwort beschreibt Dr. Christopher P. Wild, dass es eine wichtige Rolle spiele “[...] *not only on what goes into a biobank but also on what comes out [...]*” und dieses Dokument deshalb dazu beitragen soll, dass eine hohe Probenqualität als oberstes Ziel erfüllt wird, womit die Grundvoraussetzung zur sinnvollen Nutzung dieser Materialien im Rahmen wissenschaftlicher Forschung erfüllt wäre (81).

2.2.5 MMI Guidelines for Standardised Biobanking

Molecular Medicine Ireland (MMI) ist ein im Jahr 2008 gegründeter Zusammenschluss fünf irischer universitärer Institutionen und ihrer zugehörigen Krankenhäuser mit dem Ziel, die Gesundheitsversorgung durch die Etablierung neuer Diagnosemethoden sowie Therapien zu verbessern (93). Auch dieser Organisation ist zur Erreichung jener Zielsetzung das enorme Potential von Biobanken nicht entgangen. So beschreibt der 2010 amtierende Vorsitzende von MMI, Damian O Connell, Biobanken „[...] *as a key pillar for clinical and translational research in Ireland [...]*” (82). Die 2010 veröffentlichten Guidelines for Standardised Biobanking sollen ein standardisiertes Vorgehen innerhalb aller irischen Biobanken ermöglichen, was der Weiterentwicklung der Humanmedizin hin zu personalisierter Medizin dienen soll (82).

Die Guidelines for Standardised Biobanking beinhalten Standard Operating Procedures (SOPs), also Arbeitsanweisungen, zur präklinischen, klinischen und labordiagnostischen Phase bis zur endgültigen Lagerung von Proben in einer Biobank. Mit diesen Richtlinien werden demnach konkrete Arbeitsschritte für einzelne Prozesse vorgegeben. Damit kann und soll dieses Dokument als Handbuch zur Etablierung standardisierter Prozesse in ganz Irland dienen, da somit eine vergleichbar hohe Qualität aller Biomaterialien in irischen Biobanken als gegeben anzunehmen wäre. So werden in den Arbeitsanweisungen z.B. nötige Materialien, Gerätschaften oder Reagenzien detailliert beschrieben. Zudem gibt es unterschiedliche Anweisungen zu diversen Arten gesammelten Materials (z.B. SOPs für die Sammlung von Blut-, Urin-, Speichel- oder Gewebeproben). Im Gegensatz zu den vorher genannten Richtlinien anderer Organisationen, beschreiben die MMI Guidelines einzelne Schritte bereits in Form von Arbeitsanweisungen mit Hinweisen zu jedem einzelnen Arbeitsschritt.

2.2.6 NCI Best Practices for Biospecimen Resources

Das National Cancer Institute (NCI) ist Teil des amerikanischen Gesundheitsministeriums und zeichnet sich verantwortlich für Krebsforschung sowie Schulung bzw. Aufklärung (94). Auch dieser renommierten Institution wurde der Wert qualitativ hochwertiger Biomaterialien bewusst, welche von enormer Bedeutung für die Erforschung von Krebsursachen sowie deren bestmöglicher Behandlung sind. 2016 veröffentlichte das NCI die Best Practices for Biospecimen Resources, um die Standardisierung und Kontinuität von Prozessen innerhalb von Biomaterialbanken voranzutreiben (83). Zu folgenden Bereichen werden Empfehlungen ausgesprochen:

- A. Geltungsbereich, Anwendbarkeit und Umsetzung
- B. Technische und betriebliche Best Practices – beschäftigt sich u.a. mit Betriebsmanagement, der Sammlung, Verarbeitung, Lagerung und Weitergabe von Materialien, Qualitätsmanagement, Biosicherheit sowie Datenmanagement.
- C. Ethische, juristische und politische Best Practices – beschäftigt sich u.a. mit verantwortungsbewusster Verwahrung von Materialien, Einverständniserklärungen, vertraulichem Umgang mit Informationen und Privatsphäre, Zugang zu Biomaterialien und Daten sowie geistigem Eigentum und gemeinsamer Nutzung der Ressourcen.

Somit spricht sich auch das NCI für eine globale Standardisierung von Abläufen innerhalb von Biomaterialbanken aus, da dies eine grundlegende Voraussetzung für reliable und valide Forschung darstellt.

2.3 Implementierung vorgegebener Standards in der Zentralen Biobank Regensburg

Diverse internationale Richtlinien zur Standardisierung wurden unter 2.2 vorgestellt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden o.g. Dokumente herangezogen, um die Abläufe in einer lokalen Biobank mit den Vorgaben bezüglich standardisierter Abläufe zu harmonisieren, Prozesse dementsprechend zu evaluieren sowie in Form von SOPs zu dokumentieren. Dadurch soll innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg der aktuelle und global zu diesem Zeitpunkt anerkannte Standard etabliert werden, um eine gute Probenqualität zu garantieren und die eingelagerten Proben in der Zukunft entsprechend nutzbar zu machen. Durch die Anfertigung von Arbeitsanweisungen in Form von SOPs bleibt die Standardisierung ein dynamischer Prozess, da die Anweisungen bei neuen Erkenntnissen angepasst werden können. Gleichzeitig bieten sie einen roten Faden, den (vor allem neue) Mitarbeiter der Biobank zur Hand nehmen können, um sich der Abläufe innerhalb der Institution bewusst zu werden. Nicht zuletzt werden schriftlich dargelegte Prozessbeschreibungen die Grundlage für eine zukünftig anzustrebende Zertifizierung bzw. Akkreditierung der regionalen Biobank sein.

Da die Zentrale Biobank Regensburg in einer bereits bestehenden Einrichtung (dem Institut für Pathologie der Universität Regensburg) gegründet wurde, bestand von Anfang an ein gewisser räumlicher, organisatorischer, finanzieller sowie personeller Rahmen, in den sich die Biobank sekundär eingliederte. Aufgrund dessen konnte nicht nur die Harmonisierung von Prozessen innerhalb der Biobank betrachtet werden. Es musste immer auch ein Augenmerk auf die Abläufe innerhalb des Instituts für Pathologie gelegt werden, da sich beide Institutionen wechselseitig beeinflussen und voneinander abhängig sind. Die Zentrale Biobank bezieht ihre Biomaterialien aus dem Gewebe, welches im Rahmen der Diagnostik den Weg in das Institut für Pathologie findet. Die Abläufe zur zusätzlichen Nutzarmachung von Materialien im Rahmen einer Gewebesammlung mussten sich demnach von Beginn an in die bereits bestehenden diagnostischen Abläufe der Pathologie eingliedern. Dies zeigt eine weitere Herausforderung bei der Umsetzung der o.g. Richtlinien, da die Zentrale Biobank Regensburg immer als Teil einer weiteren, übergeordneten Institution betrachtet werden und sich in deren Abläufe integrieren muss. Dabei wurde deutlich, dass manche Vorgaben leichter umsetzbar sein werden als andere.

2.3.1 Kategorisierung nach Umsetzbarkeit der Vorgaben

Je nachdem, wie einfach die Implementierung neuer Richtlinien bzw. die Ausarbeitung von Arbeitsanweisungen war, ließ sich folgende Einteilung erheben:

1. *Einfach umsetzbar:*

Die vorgegebenen Richtlinien und Standards lassen sich unproblematisch in den bereits bestehenden Workflow der Biobank bzw. des Instituts für Pathologie integrieren. Entweder kommen diese Prozesse bzw. Anwendungen bereits in geforderter Art zum Einsatz oder sind ohne weiteren Aufwand etablierbar. Zur Umsetzung sind keine weiteren finanziellen, technischen oder personellen Mittel vonnöten.

2. *Umsetzung ist möglich bei Veränderung bzw. Anpassung des aktuellen Workflows:*

Die Umsetzung der Vorgaben ist prinzipiell möglich, es bedarf jedoch einer Anpassung bereits bestehender Abläufe. Darunter fallen z.B. Prozesse, die bereits in einer bestimmten Art und Weise ausgeführt werden, welche aber nicht mit den Vorgaben o.g. Richtlinien übereinstimmen. Es bedarf also einer Überarbeitung von Arbeitsanweisungen, Implementierung neuer Abläufe sowie entsprechender Schulung von Mitarbeitern. Zur Umsetzung sind keine erheblichen finanziellen, technischen oder personellen Mittel erforderlich.

3. *Weitere Infrastruktur, Technik oder Maßnahmen sind notwendig, um die Umsetzung zu ermöglichen:*

Um Kongruenz mit den internationalen Standards zu erreichen, sind erhebliche finanzielle, technische oder personelle Aufwendungen erforderlich. Es bedarf z.B. neuer Überwachungssysteme, Lagerkapazitäten oder IT-Infrastrukturen. Sollten diese verfügbar sein, müssen Prozesse neu definiert und Mitarbeiter in der Handhabung entsprechend geschult werden. Die Umsetzung der Vorgaben ist mit großem finanziellem sowie zeitlichem Aufwand verbunden.

Im Rahmen der Erarbeitung von Arbeitsanweisungen, welche im Einklang mit den Vorgaben internationaler Richtlinien und Standards sind, wurde deutlich, welche der Vorgaben schnell in den bestehenden Workflow übertragbar waren und welche nicht. Wenn eine Anpassung von Prozessen zur Harmonisierung mit internationalen Standards notwendig war, wurde geprüft, ob diese umsetzbar erschien. Dies musste vor allem dann genauestens geprüft werden, wenn es um eine Veränderung von Abläufen ging, welche in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie stattfinden. Nicht immer konnten Prozesse entsprechend der Vorgaben verändert und umgesetzt werden. Da stets zu beachten galt, dass die diagnostischen Prozesse im Institut

für Pathologie und somit die Patientenversorgung im Vordergrund stehen müssen, war eine individuelle Harmonisierung des bestehenden Workflows mit den internationalen Vorgaben nötig.

2.3.2 Standard Operating Procedures

Um Abläufe reproduzierbar und standardisiert ausführen zu können, ist es wichtig, alle durchzuführenden Teilprozesse schriftlich festzuhalten. Standard Operating Procedures (kurz SOPs), oder auch Arbeitsanweisungen, stellen eine Möglichkeit dar, um eine detaillierte Schritt-für-Schritt-Anleitung zur Durchführung komplexer Prozesse zu bieten. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Gewebeproben immer in ein und derselben Art und Weise behandelt und verarbeitet werden, was folglich eine Vergleichbarkeit ermöglicht. Wenn sich verschiedene Biobanken bei der Erarbeitung ihrer SOPs an denselben internationalen Standards orientieren, wird eine Vergleichbarkeit zwischen internationalen Lagerstätten und Gewebeproben möglich, was als Grundvoraussetzung zur Nutzbarkeit von Biobanken gilt.

Die Zentrale Biobank Regensburg verfügte über einen Katalog an SOPs, welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit überarbeitet und angepasst wurden. Zudem wurden weitere Dokumente erstellt, welche im Rahmen des Qualitätsmanagements einer Biobank vorhanden sein müssen. Die erarbeiteten Dokumente beschreiben alle wichtigen Prozesse im Umgang mit Gewebeproben, von der Beschaffung der Proben über die Bearbeitung und Lagerung bis hin zur Nutzung im Rahmen der Forschung. Das Ziel der Überarbeitung der vorliegenden SOPs stellte die Harmonisierung von Prozessen innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg mit internationalen Vorgaben und Standards dar.

Die erstellten Dokumente sowie SOPs wurden in einem Qualitätsmanagementhandbuch zusammengestellt. Die Erstellung dieses Handbuchs erfolgte in Anlehnung an die fünfte Version des Handbook for Quality Management des German Biobank Node. Der GBN stellt dieses Handbuch als Vorlage zur Erstellung individueller Arbeitsanweisungen zur Verfügung, um eine Harmonisierung von Qualitätsmanagementsystemen und die Akkreditierung von Biobanken zu erleichtern. Das Handbuch orientiert sich dabei an den aktuellen Vorgaben internationaler Normen und Standards und wird weiterhin regelmäßig aktualisiert (95).

In Anlehnung an die ISO 20387 wurde das Handbuch in folgende Teilbereiche gegliedert:

- Generelle Anforderungen

- Strukturelle Anforderungen
- Ressourcenanforderungen
- Prozessanforderungen
- Qualitätsanforderungen.

3 Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden unter Berücksichtigung der aktuellen internationalen Standards und Normen 22 SOPs sowie 30 weitere qualitätsrelevante Dokumente erstellt bzw. überarbeitet und in einem Qualitätsmanagementhandbuch in Anlehnung an die Vorlage des German Biobank Node zusammengefasst. Zur Erarbeitung eines aktuellen und international anerkannten Qualitätsstandards wurden die folgenden acht Veröffentlichungen renommierter Organisationen, welche sich mit dem Thema Biobanking befassen, in Betracht gezogen:

- OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres (77)
- OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases (78)
- ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition (79)
- ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens (80)
- IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research (81)
- MMI Guidelines for Standardised Biobanking (82)
- NCI Best Practices for Biospecimen Resources (83)
- ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking (84).

Die erstellten Dokumente werden in der Zentralen Biobank Regensburg im Rahmen der Qualitätssicherung genutzt und sollen einen flexiblen Rahmen zur Sicherstellung standardisierter Abläufe und damit einhergehend hoher Probenqualität bieten. Dabei sollen diese Dokumente auch zukünftig veränderbar sein, da qualitativ hochwertige Wissenschaft und wissenschaftliche Arbeit nur dann möglich sind, wenn sie neu gewonnene Erkenntnisse in ihr Handeln einbeziehen und in der Lage sind, altbewährte Techniken sowie Prozesse neu daran auszurichten. Da auch Biobanking ein relativ junges wissenschaftliches Gebiet darstellt, ist eine Standardisierung von Arbeitsabläufen mit Möglichkeiten zur flexiblen Prozessoptimierung unabdingbar. Die hier erarbeiteten Arbeitsanweisungen sind die Grundvoraussetzung für standardisiertes und qualitativ hochwertiges Arbeiten innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg auf Grundlage der zu diesem Zeitpunkt aktuellen und anerkannten internationalen Standards und Normen.

3.1 Herausforderungen bei der Implementierung internationaler Standards in eine regionale Biobank

Bei der Übertragung internationaler Vorgaben in eine individuelle regionale Biobank ergaben sich diverse Fragestellungen und Herausforderungen, welche im Folgenden genauer dargestellt und erläutert werden.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.1 dargelegt, ergaben sich Unterschiede dahingehend, wie schwer verschiedene Vorgaben umsetzbar waren. Manche Anforderungen erfüllt die Zentrale Biobank Regensburg bereits. Zur Implementierung anderer Vorgaben bedarf es des Einsatzes teils erheblicher finanzieller, technischer oder personeller Aufwendungen.

Weiterhin fielen Unterschiede zwischen den Anforderungen einzelner Organisationen auf. Da zur Erarbeitung eines individuellen Standards für die Zentrale Biobank Regensburg acht Veröffentlichungen verschiedener Institutionen herangezogen wurden, konnte man beim direkten Vergleich Unterschiede zwischen den einzelnen Vorgaben feststellen. Manche der Veröffentlichungen geben sehr genaue Anweisungen zur Durchführung bestimmter Prozesse (z.B. geforderte Temperaturangaben in Grad Celsius), wohingegen andere eher einen Rahmen der zu berücksichtigenden Informationen ohne detaillierte Angaben vorgeben (z.B. die Anforderung eines Temperaturmanagements, welches die Probenintegrität nicht negativ beeinflusst).

Im Folgenden werden die Herausforderungen bei der Umsetzung bestimmter Anforderungen sowie die zwischen einzelnen Publikationen festgestellten Unterschiede genauer aufgezeigt und erläutert. Im Anschluss wird näher darauf eingegangen, wie der individuelle Standard der Zentralen Biobank Regensburg trotz teils unterschiedlicher Vorgaben erarbeitet wurde.

3.1.1 Schwierigkeitsgrad der Implementierung

In Abschnitt 2.3.1 wurden bereits drei Kategorien vorgestellt, in die man die Schwierigkeit der Implementierung internationaler Vorgaben einteilen kann. Es zeigte sich, dass einige Anforderungen leichter zu erfüllen sein werden als andere. So stellte beispielsweise die Annahme und professionelle Verarbeitung von Gewebeproben kein Problem dar, da diese Prozesse in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie und somit mit der professionellen Expertise von Pathologen stattfindet. Dadurch wurde ein sensibler sowie qualitativ hochwertiger Umgang mit den Gewebeproben sichergestellt. Größere Herausforderungen bot hingegen zum Beispiel die Umsetzung eines Backup-Planes. Da lediglich ein vergleichbar gutes Kühlsystem eine mögliche Backup-Option bei Eintritt eines Notfalls darstellt, würde dies

für die Zentrale Biobank Regensburg den Erwerb eines neuen Kühlsystems erforderlich machen, was mit einem erheblichen finanziellen Aufwand verbunden wäre.

Wie in Abbildung 3 ersichtlich, konnte man jeder der drei Kategorien bestimmte Anforderungen zuordnen, wobei sich diese gleichmäßig über die Kategorien verteilen. Bei der Ausarbeitung der Anforderungen ergab sich somit ein Stufenplan, wobei die oberste Stufe in der Abbildung die am einfachsten und die unterste Stufe die am schwersten umzusetzenden Vorgaben beinhaltet. Im Folgenden wird die Zuordnung einzelner Vorgaben zu einer bestimmten Kategorie begründet.

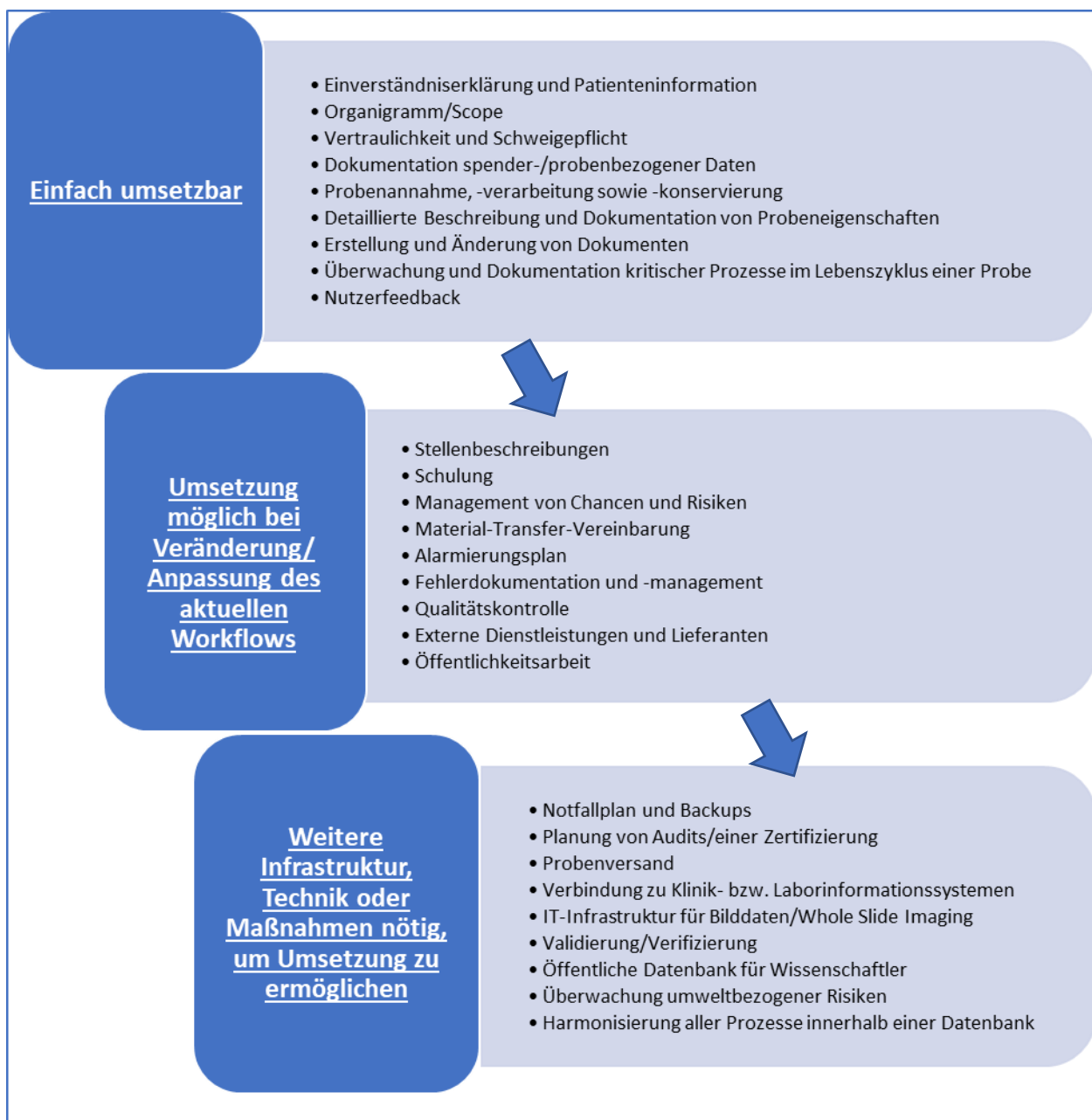


Abbildung 3: Einteilung internationaler Vorgaben und daraus erarbeiteter SOPs nach der Schwierigkeit der Implementierung in der Zentralen Biobank Regensburg anhand eines Stufenplanes

Einfach umsetzbar:

- *Einverständniserklärung und Patienteninformation:* Hierzu lagen bereits Dokumente vor, welche anhand neuester Vorgaben überarbeitet, aber zum größten Teil unverändert übernommen wurden. Die internationalen Anforderungen konnten durch Ergänzungen in beiden Dokumenten erfüllt werden. Die Umsetzung erfolgt durch Aushändigung der Dokumente an Probenspender.
- *Organigramm/Scope:* Diese Dokumente dienen dem Qualitätsmanagement und mussten neu erstellt werden. Das Organigramm wurde unter Einbeziehung des Instituts für Pathologie erstellt, in welches sich die Zentrale Biobank Regensburg eingliedert. Dazu wurden Verantwortliche und deren Funktionen innerhalb der Biobank festgelegt. Der Scope der Biobank beschreibt einzelne Teilprozesse, welche den Leistungskatalog der Biobank abbilden. Diese mussten definiert und dokumentiert werden, um die gestellten Anforderungen zu erfüllen.
- *Vertraulichkeit:* Grundlagen des korrekten Umgangs mit sensiblen Spenderdaten waren bereits bei der Etablierung der Biobank bekannt, da sich die Zentrale Biobank Regensburg als Teil des Instituts für Pathologie Regensburg in ein Institut eingliedert, welches strikte Vorgaben zu Vertraulichkeit und Schweigepflicht hat. Ein System zur Pseudonymisierung von Spenderdaten wurde etabliert. Im Rahmen regelmäßiger Mitarbeiterschulungen sowie Belehrungen wird die Einhaltung der Vorgaben sichergestellt.
- *Dokumentation spender- bzw. probenbezogener Daten:* Es existieren Vorgaben zu diversen Parametern, welche bezüglich des Spenders sowie der Proben dokumentiert werden sollten. Diese Empfehlungen wurden zusammengetragen und eigene Parameter definiert, welche standardmäßig zu dokumentieren sind. Teile dieser Dokumentation erfolgen beispielsweise über den Probenbegleitschein, welcher die Zentrale Biobank zusammen mit dem Spendergewebe erreicht. Zusätzliche Informationen werden über die Gewebeanalysen im Institut für Pathologie gewonnen. Alle definierten Parameter werden über das Datenmanagementsystem der Biobank dokumentiert.
- *Probenannahme, -verarbeitung sowie -konservierung:* Diese Prozesse laufen in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Universität Regensburg ab. Da das Gewebe in der Regel zuerst zur diagnostischen Beurteilung in das Institut für Pathologie gesendet wird, ist eine standardisierte und hochwertige Gewebeparbeitung durch ausgebildete Pathologen garantiert. Nach Abschluss der Gewebeentnahme zu diagnostischen Zwecken wird direkt im Anschluss, wenn möglich, Gewebe zur

Lagerung in der Biobank entnommen. Somit erfolgt die initiale Gewebeverarbeitung stets durch professionelles Personal der Pathologie, wodurch eine Erfüllung der internationalen Vorgaben erreicht wird. Da sich die Zentrale Biobank in direkter räumlicher Nähe zum Institut für Pathologie befindet, ist eine rasche Weiterverarbeitung durch die Mitarbeiter der Biobank möglich, wodurch eine schnelle Überführung des Gewebes in das Langzeitlagersystem gewährleistet wird.

- *Detaillierte Beschreibung und Dokumentation von Probeneigenschaften:* Durch die Nähe zum Institut für Pathologie resultiert ein maximaler Informationsgewinn bezüglich der Gewebeeigenschaften und morphologischen Details einer jeden Probe. Es sind im Rahmen der diagnostischen Probenverarbeitung diverse Untersuchungstechniken anwendbar, auf deren Ergebnisse die Zentrale Biobank Regensburg als Schnittstelle des Instituts für Pathologie zugreifen kann. Somit bietet die Zentrale Biobank Regensburg eine Expertise, welche über die reine Lagerung von Gewebe hinausgeht. Die Dokumentation der Probeneigenschaften erfolgt auch hier über das Datenmanagementsystem der Biobank.
- *Erstellung und Änderung von Dokumenten:* Durch den Qualitätsmanagementbeauftragten der Biobank wird eine regelmäßige Kontrolle und, wenn nötig, Anpassung aller qualitätsrelevanten Dokumente sichergestellt. Die Dokumente werden für alle Mitarbeiter zugänglich gemacht und diese dazu angehalten, die Dokumente auf Kongruenz mit ihrer täglichen Arbeit zu überprüfen. Bei Unstimmigkeiten kann der Qualitätsmanagementbeauftragte eine entsprechende Überarbeitung durchführen.
- *Überwachung und Dokumentation kritischer Prozesse im Lebenszyklus einer Probe:* Nach internationalen Standards wird die Überwachung sowie Dokumentation von Schritten, welche Auswirkungen auf die Qualität der Gewebeproben haben, vorgeschrieben. Dazu zählen beispielsweise die Dauer einzelner Bearbeitungsschritte, die Temperatur, der das Gewebe währenddessen ausgesetzt ist oder die Anzahl eventueller Auftauzyklen. Kritische Prozesse wurden für die Zentrale Biobank Regensburg definiert und werden fortlaufend überwacht sowie dokumentiert. Dies wird über die Dokumentation der Entnahme-, Transport- sowie Bearbeitungsbedingungen (mittels des Probenbegleitscheines) sowie der Lagerungsbedingungen in der Biobank (mittels des Datenbankmanagementsystems der Biobank) sichergestellt.
- *Nutzerfeedback:* Hierfür wurde ein Dokument erstellt, welches Nutzer der Biobank bearbeiten können. Darin wird die Zufriedenheit Dritter mit den Leistungen und

Angeboten der Biobank erfasst. Dies dient der Qualitätssicherung und Klärung eventueller Beschwerden bzw. Anregungen. Eine regelmäßige Nutzerbefragung gibt der Zentralen Biobank Regensburg die Chance, ihre Effizienz und Wirkung nach außen immer wieder neu zu bewerten und dem Ziel höchster Qualität bestmöglich zu entsprechen.

Umsetzung möglich bei Veränderung bzw. Anpassung des aktuellen Workflows:

- *Stellenbeschreibungen:* Hierfür müssen detaillierte Beschreibungen der Verantwortlichkeiten, Aufgaben und Befugnisse einzelner Mitarbeiter vorliegen. Da die Zentrale Biobank Regensburg eine recht junge Institution darstellt, wächst das Team seit ihrer Gründung stetig. Durch zunehmende Bekanntheit der Einrichtung zeigten sich immer mehr potentielle Einsender von Gewebeproben sowie Nutzer interessiert an der Tätigkeit der Biobank. Im fortwährend wachsenden Team müssen einzelne Verantwortlichkeiten sowie Aufgaben definiert und verteilt werden. Dies ist ein andauernder Prozess und momentan mit stetem Erwerb neuen Wissens seitens der Mitarbeiter verbunden, da Biobanking an sich ein junges wissenschaftliches Feld darstellt und somit einer enormen Dynamik unterliegt. Dies erfordert eine hohe Flexibilität bei der Berücksichtigung neuer Erkenntnisse im Sinne einer Anpassung des aktuellen Workflows. Durch die Etablierung standardisierter Abläufe innerhalb der Einrichtung werden sich feste Aufgabenbereiche für einzelne Mitarbeiter ergeben, was gegebenenfalls eine Anpassung einzelner Verantwortlichkeiten und damit Stellenbeschreibungen notwendig werden lässt.
- *Schulung:* Wie oben bereits beschrieben, stellt Biobanking ein dynamisches wissenschaftliches Feld dar, was sich in immer wieder neuen Erkenntnissen und angepassten Standards äußert, woraus ein vermehrter Schulungsbedarf für alle involvierten Mitarbeiter resultiert. Anhand der Anweisungen zur optimalen Mitarbeiterschulung kann ein zu implementierendes Prozedere abgeleitet werden. Die tatsächliche Umsetzung hängt allerdings von weiteren Fragen ab, so z.B. davon, wer Mitarbeiter zu welchen Themen schulen darf oder wie oft und in welchem zeitlichen Rahmen Schulungen stattfinden sollen. Die Integration regelmäßiger Schulungen in den alltäglichen Workflow muss demnach zukünftig weiter vorangetrieben werden.
- *Management von Chancen und Risiken:* Hierfür mussten Chancen sowie Risiken für den erfolgreichen Betrieb einer Biobank zunächst definiert werden. Im Rahmen des Risikomanagements ist es unabdingbar, dass regelmäßige Evaluationen bestimmter

Risiken durchgeführt werden. Dies muss im weiteren Verlauf in den Workflow implementiert werden. So bedarf es z.B. der Festlegung eines zeitlichen Rahmens zur Reevaluation von Chancen sowie Risiken (denkbar wäre z.B. eine jährliche Erfassung im Rahmen des Qualitätsmanagements). Auch muss eine detaillierte Handlungsanweisung erarbeitet werden, wenn konkrete Risiken im alltäglichen Betrieb der Biobank bemerkt werden. Es gilt eine strukturierte Bewertung von Beschwerden, Fehlermeldungen, Auditergebnissen sowie eingetretenen Störungen zu implementieren und anhand dessen die Minimierung von Risiken und Maximierung von Chancen zu ermöglichen.

- *Material-Transfer-Vertrag:* Dieser Vertrag wird zwischen der Biobank und deren Nutzern bei der Bereitstellung von Gewebeproben geschlossen. Hier werden Rechte sowie Pflichten beider Parteien festgehalten. Hierfür galt es, Richtlinien vorzugeben, unter denen eine Weitergabe von Gewebe sowie sensiblen Daten des Spenders ermöglicht werden kann. Gesetzliche Regelungen zu Privatsphäre, Datenschutz, Infektionsschutz sowie Eigentumsrecht mussten dabei Beachtung finden. Die Zentrale Biobank Regensburg führte zusätzlich eine Regelung dahingehend ein, inwiefern sie als Institution im Rahmen wissenschaftlicher Veröffentlichungen, welche aus der Arbeit mit den Gewebeproben resultieren, erwähnt wird. Im laufenden Betrieb der Biobank bedarf es einer Reevaluation der Vertragsinhalte sowie der Erarbeitung einer detaillierten Prozessbeschreibung, wann und von wem der Vertrag zu unterzeichnen ist, welche Berichte über seine Forschungsarbeit der Nutzer der Biobank vorzulegen hat und auf welche Art und Weise eine sichere Übertragung von Daten sowie Gewebeproben erfolgen kann.
- *Alarmierungsplan:* Im Alarmierungsplan werden alle zu unternehmenden Schritte festgehalten, die im Rahmen eines eingetretenen Notfalls durchzuführen sind. So müssen z.B. Handlungsanweisungen vorliegen, wer im Falle eines Stromausfalls, Brandfalls, technischer Störungen oder anderer Zwischenfälle benachrichtigt werden soll. Hierzu ist durch die räumliche Unterbringung der Zentralen Biobank Regensburg im Institut für Pathologie der Universität Regensburg eine Eingliederung in deren Alarmierungsplan möglich. Es erfolgte die Erfassung aller verantwortlichen Stellen sowie deren Erreichbarkeit. Zudem wurde ein System zur Früherkennung von Zwischenfällen in Bezug auf die Nutzung von Flüssigstickstoff integriert, wobei der Sauerstoffgehalt der Umgebung als Indikator für Zwischenfälle betrachtet wird.

Regelmäßige Schulungen zu den Abläufen und Verantwortlichkeiten im Falle eines Notfalls müssen zukünftig implementiert werden.

- *Fehlerdokumentation und -management:* Zur Sicherstellung qualitativ hochwertiger Prozesse innerhalb der Biobank ist es notwendig, Fehlern vorzubeugen und beim Auftreten von Fehlern diese wahrzunehmen, zu dokumentieren sowie entsprechend zu reagieren. Aus der Erfahrung des Biobankbetriebes heraus ergeben sich potenziell häufig auftretende Fehler, welche dadurch vermieden werden können, dass die Mitarbeiter über ebendiese potenziellen Fehler aufgeklärt und regelmäßig geschult werden. Dazu bedarf es einer detaillierten Dokumentation von Risiken und Fehlern, welche für die Zentrale Biobank Regensburg ausgearbeitet werden musste. Hierbei musste darauf geachtet werden, dass alle Vorkommnisse dokumentiert werden können sowie angestrebt wird, dass der Ursache auf den Grund gegangen und Lösungen zur Vermeidung des erneuten Auftretens gesucht werden. Die regelmäßige Überprüfung und Anpassung dieser Dokumentation ist auch in Zukunft nötig, da die kontinuierliche Überwachung von Fehlern eine wichtige Voraussetzung eines hochwertigen Qualitätsmanagements darstellt.
- *Qualitätskontrolle:* Proben sollen in der Zukunft dazu dienen, Forschungsarbeit zu unterstützen indem sie die Akquirierung passender Gewebeproben für bestimmte Fragestellungen erleichtern. Folglich schließt dies die Notwendigkeit hochwertigen Probenmaterials mit gut definierten Probeneigenschaften ein. In der Zentralen Biobank Regensburg wird durch die Nähe zum angrenzenden Institut für Pathologie eine detaillierte Aufarbeitung der Gewebeproben ermöglicht. Im Rahmen der Qualitätskontrolle soll vor der Abgabe von Proben an Dritte erneut die Probenqualität beurteilt werden. Dabei wird beachtet, ob das Gewebe nach der Langzeitlagerung in der Biobank weiterhin intakt erscheint und den bei Einlagerung beschriebenen Gewebeeigenschaften entspricht. Hierzu soll das Gewebe erneut mit den zu Beginn angefertigten Gefrierschnitten verglichen werden. Der Ablauf zur Durchführung der Qualitätskontrolle (wann, durch wen, anhand welcher Kriterien) musste für die Zentrale Biobank Regensburg ausgearbeitet und dokumentiert werden, da diese gesonderte Qualitätskontrolle vor der Auslagerung von Proben bisher nicht etabliert war. In Zukunft wird sich bei der Zunahme auszulagernder Proben für die Forschung zeigen, ob die bisherigen definierten Parameter zur Qualitätskontrolle ausreichen oder ob eine Erhebung weiterer Parameter zur Beschreibung von Probeneigenschaften notwendig wird.

- *Externe Dienstleistungen und Lieferanten:* Wenn bestimmte Dienstleistungen von externen Firmen bereitgestellt werden, muss die Zentrale Biobank Regensburg regelmäßig überprüfen, ob diese in entsprechender Qualität gemäß den Vorgaben der Biobank durchgeführt werden. Auch bei Lieferanten muss eine angemessene Überprüfung der erbrachten Leistungen sowie Mitteilung eventuell aufgetretener Beanstandungen erfolgen. Außerdem mussten für die Zentrale Biobank Regensburg Kriterien festgelegt werden, anhand derer neue Lieferanten oder Dienstleister ausgewählt werden. In vielen Fällen entsprechen Dienstleister und Lieferanten der Zentralen Biobank Regensburg denen des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg und es konnte somit auf die bereits bestehenden Verträge zurückgegriffen werden. Für Dienstleister, die ausschließlich in die Prozesse der Biobank eingeschlossen werden, mussten eigene Kriterien zur Auswahl ebendieser festgelegt werden (z.B. Termintreue, Erreichbarkeit, Reklamationsquoten, etc.). Eine Bewertung der Relevanz einzelner durch Dienstleister oder Lieferanten bereitgestellter Prozesse musste erfolgen sowie dokumentiert werden. Hierfür müssen besonders kritische Prozesse innerhalb der Biobank identifiziert werden und bei Einbeziehung Dritter in diese Prozesse, deren Tätigkeiten regelmäßig auf Erfüllung der gestellten Anforderungen hin überprüft werden. Eine regelmäßige Reevaluierung der Leistungen von Lieferanten und Dienstleistern muss zukünftig in die Abläufe der Zentralen Biobank Regensburg integriert werden.
- *Öffentlichkeitsarbeit:* Biobanken können ihren Zweck nur dann erfüllen, wenn eine Vielzahl verschiedener Proben zur Lagerung und späteren Nutzung durch Forscher bereitsteht. Zur Akquirierung möglichst vieler Proben und dazugehöriger Spenderdaten bedarf es der Mitwirkung der Allgemeinbevölkerung. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Aufklärung der Bevölkerung über die Ziele, Zwecke und Tätigkeiten von Biobanken. Nur wenn Menschen den enormen Nutzen ihrer Gewebespende für die Forschung der Zukunft nachvollziehen können, werden sie sich zur Unterstützung der Arbeit der Biobank bereiterklären. Um möglichst viele Menschen über ihre Arbeit zu informieren, gab es auch seitens der Zentralen Biobank Regensburg Anstrengungen zur Durchführung diverser Veranstaltungen, in deren Rahmen näher auf den Zweck einer Biobank eingegangen wurde. So wurde z.B. ein Benefiz-Konzert veranstaltet, in dessen Rahmen u.a. über Informationsmaterial – wie Flyer – über die Biobank und deren Tätigkeit aufgeklärt wurde. Mithilfe neu gewonnener Mitarbeiter innerhalb der Biobank sollen diese Bemühungen zur Öffentlichkeitswirksamkeit weiter ausgebaut werden.

Weitere Infrastruktur, Technik oder Maßnahmen nötig, um Umsetzung zu ermöglichen:

- *Notfallplan und Backups:* In der Zentralen Biobank Regensburg steht zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 2023) ein Langzeitlagerungssystem zur Verfügung. Hierbei erfolgt die Lagerung in der Gasphase von Flüssigstickstoff. Im Falle eines Notfalls im Sinne eines Ausfalls des Systems bedarf es eines gleichwertigen Backup-Systems, in welches die eingelagerten Proben schnellstmöglich überführt werden können. Die Anschaffung eines zweiten Langzeitlagerungssystems ähnlicher Qualität wäre mit einem enormen finanziellen Aufwand verbunden. Somit können die bisher eingelagerten Proben im Rahmen eines Notfalls zum jetzigen Zeitpunkt lediglich auf ein Lagersystem mit höherer Temperatur (z.B. einem elektrisch betriebenen Tiefkühlsystem) ausweichen, wobei die Auswirkungen auf die Integrität der Proben unklar wären. Die Beschaffung weiterer Gerätschaften und Infrastruktur ist zudem zur Erfüllung eines zweckmäßigen Notfallplanes erforderlich. So müssen Warnvorrichtungen für den Falle eines Feuers ausbruchs oder eines technischen Defekts des Langzeitlagersystems vorhanden sein. Auch zur Überwachung weiterer Umweltbedingungen (z.B. Luftfeuchtigkeit) bedarf es zusätzlicher Messeinrichtungen.
- *Planung von Audits bzw. einer Zertifizierung:* Da die Zentrale Biobank Regensburg eine Zertifizierung bzw. Akkreditierung anstrebt, bedarf es eines vollständigen Qualitätsmanagementhandbuchs sowie der Erfüllung der von einer unabhängigen Zertifizierungs- bzw. Akkreditierungsstelle gestellten Anforderungen. Audits können in diesem Zusammenhang der Überprüfung der Biobankprozesse auf Kongruenz mit den gestellten Anforderungen dienen. Die Durchführung solcher Audits erfolgt meist durch unabhängige Stellen, welche von der Biobank beauftragt werden müssten. Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung der Qualität der Biobank stellt die Teilnahme an Ringversuchen dar, welche ebenfalls einen sowohl finanziellen als auch organisatorischen Aufwand bedeuten. Um eine Zertifizierung bzw. Akkreditierung zu erreichen, bedarf es der Vervollständigung des Qualitätsmanagementhandbuchs sowie der Überprüfung der Qualität der Zentralen Biobank Regensburg durch Dritte.
- *Probenversand:* Um möglichst vielen Forschern Zugang zu den Proben der Biobank zu ermöglichen, bedarf es des zügigen und standardisierten internationalen Transports von Proben. Hierzu müssen diverse internationale Beförderungsrichtlinien Beachtung finden. Nicht zuletzt muss der Probenversand so gestaltet werden, dass eine negative Beeinflussung der Probenqualität nahezu ausgeschlossen wird. Um dies garantieren zu können, muss die Zentrale Biobank Regensburg weitere Transportmaterialien

beschaffen (z.B. Verpackungen, Kühlmittel, etc.). Auch die Etablierung eines Temperaturüberwachungssystems ist notwendig, um eine Schädigung der Proben durch Unterbrechung der Kühlkette während des Transports auszuschließen. Schlussfolgernd bedarf es der Beschaffung diverser Materialien und Gerätschaften, um die Anforderungen an einen sicheren und schnellen internationalen Transport erfüllen zu können.

- *Verbindung zu Klinik- bzw. Laborinformationssystemen:* Der größte Nutzen der gelagerten Gewebeproben erwächst aus der Kombination mit spenderbezogenen Informationen. Da die Zentrale Biobank Regensburg ihre Gewebeproben meist im Rahmen medizinischer Diagnostik oder Therapie erhält, sind Informationen über den Spender in den Klinikdatenbanken vorhanden. Die Zusammenführung der Informationen aus verschiedenen Abteilungen (z.B. stationärer Versorgung, Labor und Pathologie) garantiert den maximalen Informationsgewinn bezüglich eines Spenders und vermeidet zudem Fehler, die bei der manuellen Weitergabe von Informationen auftreten könnten. Da man zum Zeitpunkt der Einlagerung der Gewebeproben die Fragestellung zukünftiger Forschung, welche anhand der Proben durchgeführt wird, noch nicht kennt, ist es von großem Vorteil, möglichst viele Spenderinformationen zu gewinnen, welche nachfolgend von Bedeutung sein könnten. Auch um Krankheitsverläufe weiterverfolgen zu können, ist die Verbindung der Biobank zu klinikinternen Datenbanken von Vorteil. Deshalb strebt die Zentrale Biobank Regensburg die Verbindung ihrer eigenen Datenbank zu den Datenbanken des Universitätsklinikums Regensburg sowie dessen Institut für Laboratoriumsmedizin an. Dafür bedarf es der Etablierung eines sicheren und hochwertigen IT-Systems, welches sich zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 2023) in der Entwicklung befindet.
- *IT-Infrastruktur für Bilddaten und Whole Slide Imaging:* Ein großes Anliegen der Zentralen Biobank Regensburg ist es, ihren Nutzern nicht nur Gewebeproben, sondern auch die Ergebnisse der feingeweblichen Aufarbeitung durch Pathologen zugänglich zu machen. Hieraus erwächst ein noch größerer Informationsgewinn in Bezug auf die eingelagerten Proben und somit auch auf zukünftige Forschungsfragen. Um die gewonnenen Erkenntnisse mit den Nutzern teilen zu können, wird eine IT-Infrastruktur erarbeitet, die das Teilen von Bilddaten mit mehreren Parteien ermöglicht. Somit könnten auch die Nutzer der Biobank Zugriff auf die während der Gewebediagnostik entstandenen Bilddaten (z.B. in Form digitalisierter Gefrierschnitte) haben. Sowohl an der Digitalisierung von Bildern als auch an den Möglichkeiten der Weitergabe dieser

sensiblen Bild- und Probandaten wird weiterhin gearbeitet. Auch in diesem Bereich bedarf es zusätzlicher struktureller sowie finanzieller Aufwendungen.

- *Validierung bzw. Verifizierung:* Wenn ein neues Verfahren oder ein neues Gerät implementiert wird, muss eine Validierung stattfinden, um nachzuweisen, dass das Verfahren bzw. das Gerät imstande ist, die Parameter zu messen, die sie zu messen vorgibt. Auch bei größeren Änderungen bereits bestehender Abläufe sollte eine erneute Validierung stattfinden und dokumentiert werden. In einem Validierungsplan sollten alle Schritte geplant und nach ihrer Ausführung festgehalten werden. In der Zentralen Biobank Regensburg muss ein Validierungsverantwortlicher festgelegt werden, welcher alle Prüftätigkeiten plant und überwacht. Auch wenn bereits etablierte und validierte Verfahren ohne Veränderung eingeführt werden, sollte eine Überprüfung hinsichtlich der erwarteten Leistungsfähigkeit des Verfahrens erfolgen (diese nennt sich Verifizierung). Nicht zuletzt sollte in regelmäßigen Abständen eine Revalidierung bzw. -verifizierung erfolgen, welche ebenfalls überwacht und dokumentiert werden muss. Alle genannten Verantwortlichkeiten sind äußerst zeitaufwendig und erfordern eine entsprechende Expertise. Bei einigen Prozessen kann die Zentrale Biobank Regensburg auf die erfolgte Validierung bzw. Verifizierung durch das Institut für Pathologie der Universität Regensburg zurückgreifen. Für die Etablierung ihrer biobankinternen Prozesse und Gerätschaften muss jedoch ein eigener Plan erarbeitet werden, der im Rahmen der Einführung neuer Methoden oder Geräte umgesetzt wird. Hierfür müssen weitere Planungen seitens der Leitung der Biobank erfolgen, inwiefern es möglich ist, neue Abläufe bzw. Geräte selbst zu validieren bzw. wer dahingehend welche Verantwortungen tragen soll.
- *Öffentliche Datenbank für Wissenschaftler:* Die Zentrale Biobank Regensburg verfügt über eine Vielzahl von Gewebeproben verschiedensten Ursprungs. Um Wissenschaftlern einen Überblick über die verfügbaren Proben zu ermöglichen, ist die Einrichtung einer frei zugänglichen Datenbank vorgesehen. Hier können Wissenschaftler Proben sowie Spenderinformationen einsehen und prüfen, ob diese für ihr geplantes Forschungsvorhaben geeignet erscheinen. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 2023) besteht noch keine derartige Infrastruktur innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg, die einen Überblick über die Proben und zugehörigen Daten ermöglicht. Die Etablierung einer solchen Datenbank wird weitere strukturelle, personelle sowie finanzielle Aufwendungen erfordern.

- *Überwachung umweltbezogener Risiken:* Wie oben bereits erwähnt, wird die Überwachung umweltbezogener Risiken (z.B. extremer Wetterereignisse) ebenfalls gefordert. Zur Überwachung von Umgebungsparametern wäre die Beschaffung weiterer Gerätschaften notwendig, was einen weiteren finanziellen Aufwand bedeuten würde. Ebenso muss innerhalb der Biobank festgelegt werden, welche Parameter man messen wird und welche Schritte einzuleiten sind, wenn sich einer der Parameter außerhalb des Normbereiches befindet.
- *Harmonisierung aller Prozesse innerhalb einer Datenbank:* Für den optimalen Ablauf innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg wäre es wünschenswert, dass alle Prozesse, von der Entgegennahme einer Probe bis zur Auslagerung, sowie alle probenbezogenen Daten in einer einzigen Datenbank dokumentiert werden. Dadurch würde eine größtmögliche Datensicherheit erreicht und Fehler bei der manuellen Übertragung von Daten könnten vermieden werden. Bei einer zusätzlichen Verbindung zu anderen Datenbanken (z.B. Klinik- oder Laborinformationssystemen) könnte man zudem Datendopplungen vermeiden. Innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg wird an einer Schnittstelle zwischen dem Institut für Pathologie (welches die Proben entgegennimmt und bearbeitet) und der Biobank (welche die Proben lagert) gearbeitet. Ziel ist es, dass auch die Mitarbeiter des Instituts für Pathologie Zugang zur Datenbank der Biobank haben, sodass die Prozesse der Probenbearbeitung (z.B. Zeit- oder Temperaturangaben) direkt in der Datenbank eingegeben werden können. An der vollständigen Digitalisierung der Dokumentation wird weiterhin gearbeitet. Auch hier bedeutet die Einrichtung neuer IT-Infrastrukturen einen zusätzlichen strukturellen, personellen sowie finanziellen Aufwand.

Wie anhand der Ausführungen ersichtlich wird, bestehen Unterschiede zwischen den schriftlich niedergelegten Anforderungen an das Qualitätsmanagement bzw. an bestimmte Abläufe innerhalb einer Biobank und der tatsächlichen praktischen Umsetzbarkeit ebendieser. In den erarbeiteten SOPs werden Prozesse so beschrieben, dass sie internationalen Vorgaben und Standards bestmöglich gerecht werden. Nicht alle Anforderungen konnten bis zum Abschluss dieser Arbeit vollends umgesetzt werden. Bei vielen Prozessen wird zudem auch zukünftig eine Anpassung bestimmter Abläufe aufgrund neuer Erkenntnisse notwendig sein, da das wissenschaftliche Feld des Biobanking sich momentan dynamisch entwickelt.

3.1.2 Unterschiede in Vorgaben verschiedener Organisationen

Wie bereits ausgeführt, wurden acht verschiedene Publikationen herangezogen, um die bestmögliche Annäherung an die nach internationalen Standards geforderten Abläufe in der Zentralen Biobank Regensburg zu erreichen. Dabei fielen Unterschiede zwischen den einzelnen Publikationen auf, die nun genauer dargestellt werden sollen. Sowohl dahingehend, wie detailliert bestimmte Vorgaben gemacht werden, als auch in Bezug auf individuelle Parameter (z.B. Temperatur- oder Mengenvorgaben) ergaben sich Unterschiede. Die folgenden Tabellen zeigen die verschiedenen Vorgaben der einzelnen Publikationen in Bezug auf folgende Themenbereiche:

- Probenverarbeitung
- Probentransport vom Ort der Entnahme zur Pathologie
- Risikobewertung/Sicherheit
- Probenversand
- Backups im Notfall
- Kommunikation patientenrelevanter (Zufalls-)Befunde im Rahmen der Forschung
- Dokumentation präanalytischer Variablen
- Notfallplan.

Tabelle 1: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Probenverarbeitung. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Probenverarbeitung
OECD (77, 78)	Der Probenaufbereitung soll besondere Beachtung gewidmet werden, da sie grundlegend für den Erhalt der Probenqualität ist. Es sollen dokumentierte Standards und Prozeduren für alle Bearbeitungsschritte vorliegen, welche regelmäßig validiert und überarbeitet werden. Die Probenbearbeitung soll anhand der Vorgaben international anerkannter Standards und Normen erfolgen. Verbrauchsmaterialien sollen von hoher Qualität sein. Alle Bearbeitungsschritte sollen dokumentiert werden um Reproduzierbarkeit zu ermöglichen und alle wesentlichen Parameter der Bearbeitung aufzuzeichnen und zu überwachen. Die Anfertigung von Paraffineinbettungen wird empfohlen.
ISBER (79, 80)	Die Probenbearbeitung soll anhand validierter SOPs erfolgen. Die optimale Patientenversorgung und Diagnostik soll nie durch die Probenbearbeitung beeinträchtigt werden, weshalb die Überwachung durch einen Pathologen empfohlen wird. Pathologische Bestimmungen (z.B. Anteil normalen/tumorösen/fibrotischen/nekrotischen Gewebes) sowie bestimmte Parameter der Probenverarbeitung (z.B. Zeitangaben, Temperatur) sollen präzise dokumentiert werden. Wenn möglich, sollen mehrere Gewebeproben entnommen werden. Die Größe der angefertigten Aliquots soll so gewählt werden, dass zur nachfolgenden Nutzung so wenig Gefrier- und Auftauzyklen wie möglich benötigt werden. Die Anfertigung von Gefrierschnitten bzw. Formalinfixierungen wird zur Repräsentation der Gewebeeigenschaften empfohlen und kann nachfolgend zur Qualitätskontrolle genutzt werden. Bei der Bearbeitung der Proben soll eine Kontamination durch Kontakt verschiedener Gewebeproben bzw. Nutzung derselben Instrumente vermieden werden.

IARC (81)	Ein Pathologe soll die Probenverarbeitung überwachen und darüber entscheiden, ob, neben dem für die Diagnostik benötigten, auch ausreichend Gewebe zur Einlagerung in der Biobank vorhanden ist. Wenn möglich, sollen mindestens zwei Gewebeproben aus verschiedenen Regionen des Tumorgewebes entnommen werden. Wenn auch gesundes Gewebe entnommen wird, soll dieses mindestens 10 Millimeter vom erkrankten Gewebe entfernt liegen. Für verschiedene Gewebe sollen unterschiedliche Skalpelle genutzt werden. Als minimales Volumen einer einzelnen Probe werden etwa 0,5 cm³ empfohlen. Die beste Substanz zum raschen Kühlen der Gewebeproben bis zur endgültigen Lagerung sei Isopentan, welches bis zu seinem Gefrierpunkt (-160°C) heruntergekühlt wurde. Formalin- oder Alkoholfixierungen sowie Paraffineinbettung seien die geeignetsten Methoden für morphologische Analysen. Zur Qualitätskontrolle sollen bei der initialen Gewebebearbeitung an einem Gefrierschnitt folgende Informationen dokumentiert werden: Name des bearbeitenden Pathologen, Angaben zur Tumorentität, Prozentangaben zu Tumor-, Bindegewebs- und inflammatorischen Zellen sowie Anteil der durch Nekrose beeinträchtigten Oberfläche.
MMI (82)	Die Zeitangaben bezüglich der Probenbearbeitung sollen gut lesbar dokumentiert werden. Bei der Sammlung von Gewebeproben soll zudem die Ischämiezeit berücksichtigt und dokumentiert werden. Es wird empfohlen, dass ein Pathologe die Probenbearbeitung betreut und sicherstellt, dass adäquates Gewebe für die Diagnostik entnommen wurde, bevor Gewebe zur Einlagerung in der Biobank entnommen wird. In detaillierten SOPs werden die DNA-, RNA- sowie Proteinextraktion aus gefrorenem Gewebe beschrieben.
NCI (83)	Gewebeproben sollen nach der Entnahme schnellstmöglich weiterverarbeitet werden. Angaben zu Ischämiezeit, Fixierungsmittel und Temperatur sollen detailliert dokumentiert werden. Die Größe und Menge der Aliquots soll vor der Probenbearbeitung genau bedacht werden, um später unnötige Auftauzyklen zu vermeiden. Besonders wichtig ist, dass bei der Auswahl und Bearbeitung der Gewebeproben ein Pathologe involviert ist, um passendes Gewebe auszuwählen und sicherzustellen, dass ausreichend Gewebe für die primäre Diagnostik zur Verfügung steht. Im Beispiel für eine detaillierte SOP

	zur Probenverarbeitung bis zur Kühlung werden folgende Vorgaben gemacht: die kalte Ischämiezeit soll unter 20 Minuten und nicht mehr als eine Stunde betragen, die finalen Aliquots sollen nicht dicker als 0,4 cm sein, die Kühlung soll optimalerweise in der Gasphase von Flüssigstickstoff und bei unter -70°C erfolgen.
ISO (84)	Es sollen detaillierte Prozessbeschreibungen vorliegen. Alle kritischen Aktivitäten innerhalb eines bestimmten Prozesses müssen identifiziert und dokumentiert werden. Datum sowie Uhrzeit kritischer Lebenszyklusphasen (z.B. Beginn oder Dauer der Probenbearbeitung, Einfrierzeit) müssen gemäß ISO 8601 dokumentiert werden. Methoden für die Probenbearbeitung sollen mittels evidenzbasierter Methoden (z.B. internationaler Standards) oder je nach Vereinbarung mit dem Empfänger bzw. Nutzer definiert werden.

Tabelle 2: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Probentransport vom Ort der Entnahme zur Pathologie. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Probentransport vom Ort der Entnahme zur Pathologie
OECD (77, 78)	Die Transportbedingungen sollen dokumentiert werden. Es wird empfohlen, eine maximal akzeptierte Transportzeit festzulegen (abhängig vom Material).
ISBER (79, 80)	Transporttemperaturen zwischen 2 und 8°C (auf Trockeneis) werden empfohlen, wenn die Proben nicht direkt verarbeitet werden. Hierbei soll stets bedacht werden, welche Untersuchungen später an den Proben ausgeführt werden sollen. Wenn Proben direkt nach der Entnahme schockgefroren werden sollen, soll dies mithilfe von Flüssigstickstoff oder Trockeneis erfolgen. Wenn lediglich die Konservierung der Gewebemorphologie, nicht aber die Vitalität der Zellen, von Bedeutung ist, kann die Kühlung mittels gefrorenem Isopentan oder Isobutan erfolgen. Die dauerhafte Überwachung sowie Dokumentation der Kühlkette wird empfohlen.
IARC (81)	Die Proben sollen bestenfalls nach 30 Minuten, höchstens nach zwei Stunden, nach der Entnahme konserviert werden. Wenn nicht gefrorenes Frischgewebe für die weitere Probenbearbeitung nötig ist, soll dies in einem Container auf Trockeneis so schnell wie möglich transportiert werden. Eine weitere, weniger zeitintensive, Methode sei das Verpacken des Gewebes in einem Vakuumbehälter. Gewebe, welches für anderweitige Aufbereitungen (z.B. molekulare Analysen) vorgesehen ist, soll schnellstmöglich in der Gasphase von Flüssigstickstoff schockgefroren werden.
MMI (82)	Die Probenkonservierung innerhalb einer Stunde nach Entnahme wird empfohlen, aber auch eine Zeitspanne bis zu zwei Stunden nach Entnahme wird akzeptiert. Der Transport von Frischgewebe soll in einem verschlossenen und sterilen Gefäß auf Eis bei 4°C erfolgen.

NCI (83)	Die Lagerung bis zur weiteren Verarbeitung soll in einem sterilen verschlossenen Gefäß auf Eis erfolgen. Die kalte Ischämiezeit soll bestenfalls unter 20 Minuten, nicht aber mehr als eine Stunde betragen. Für jedes Aliquot soll die kalte Ischämiezeit dokumentiert werden.
ISO (84)	Der Transport von Gewebe zur Biobank muss dokumentiert sowie kritische Prozessschritte mit potentiell negativem Einfluss auf die Probenintegrität (z.B. Temperatur) definiert, überwacht und ebenfalls dokumentiert werden.

Tabelle 3: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Risikobewertung/Sicherheit. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Risikobewertung/Sicherheit
OECD (77, 78)	Eine Risikobewertung soll entsprechend des gelagerten Materials vorliegen und festhalten, inwiefern ein Potential für die Gefährdung von Personal, Öffentlichkeit oder der Umwelt besteht. Die Risikobewertung soll regelmäßig überprüft und aktualisiert werden. Eine Einteilung des Risikos bezüglich der Biosicherheit in „vernachlässigbar oder niedrig“, „moderat“ und „hoch“ wird empfohlen. Je nach Zuordnung zu einem der Risikolevel sollen die biologischen Materialien ggf. in zusätzlich gesicherten Bereichen mit eingeschränkter Zugangsberechtigung bearbeitet werden.
ISBER (79, 80)	Die Erstellung eines Sicherheitsplanes mit Evaluation und bestmöglicher Vermeidung potenzieller Risiken für die Gesundheit der Mitarbeiter wird empfohlen. Das Personal soll bezüglich bestehender Risiken geschult werden. Proben sollen stets als biologisches Gefahrgut gesehen werden. Inhalte eines sowohl biologischen als auch chemischen Hygieneplanes werden beschrieben. Anhand einer Risikobewertung bezüglich der Einrichtung, Region sowie Ressourcen sollen benötigte Backup-Systeme ermittelt werden.
IARC (81)	Es soll ein allgemeiner Sicherheitsmanagementplan zur Identifizierung und Vermeidung von Sicherheitsrisiken erstellt werden. Eine Bewertung hinsichtlich der Risiken für Biosicherheit soll erfolgen und, wenn nötig, räumliche Trennungen sowie Zugangsbeschränkungen nach sich ziehen. Bestandteile einer individuellen Schutzausrüstung werden im Einzelnen beleuchtet.
MMI (82)	Keine Vorgaben.

NCI (83)	Proben sollen stets als biologisches Gefahrgut gesehen werden. Auf regelmäßiges Händewaschen und Tragen von Gesichtsschutz sowie Handschuhen beim Umgang mit den Proben ist zu achten. Das Personal soll hinsichtlich einer angemessenen Risikobewertung und Einhaltung von Sicherheitsmaßnahmen geschult werden. Risiken und andere Belange der Biosicherheit sollen identifiziert werden, sodass angemessene Kontrollen stattfinden können. Schriftliche Arbeitsanweisungen sollen Prozesse detailliert beschreiben und regelmäßig überarbeitet werden, um Sicherheitsrisiken zu minimieren.
ISO (84)	Maßnahmen zum Umgang mit Risiken und Chancen sollen erstellt, umgesetzt und dokumentiert werden. Optionen im Umgang mit Risiken sind: Gefahrenidentifizierung und -vermeidung, Eingehen von Risiken zur Chancenwahrnehmung, Beseitigung der Risikoquelle, Ändern der Wahrscheinlichkeit oder der Konsequenzen, Risikoteilung oder Beibehaltung des Risikos durch eine fundierte Entscheidung. Umweltbedingungen, die die Qualität der biologischen Ressourcen und/oder die Sicherheit des Personals beeinträchtigen, sollen definiert, kontrolliert, gemessen und aufgezeichnet werden.

Tabelle 4: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Probenversand. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Probenversand
OECD (77, 78)	Biologische Materialien sollen entsprechend aktueller Vorschriften der Post, der IATA (International Air Transport Association) sowie des ADR (europäisches Abkommen für den Gefahrguttransport) verpackt und versendet werden. Auch die WHO-Richtlinie (World Health Organization) für Verpackung und Transport infektiöser Substanzen soll beachtet werden. Ebenso sollen Bestimmungen bezüglich Quarantäne und Biosicherheit Beachtung finden. Das Personal soll entsprechend geschult werden.
ISBER (79, 80)	Der Probenversand soll gemäß nationalen Standards und der IATA-Richtlinie erfolgen. Verantwortliches Personal soll in regelmäßigen Abständen zum richtigen Probenversand geschult werden. Während des Transports soll die Temperatur der Proben, wenn möglich, dauerhaft überwacht und dokumentiert werden. Für Temperaturen von -20°C werden Gel Packs, für -70°C Trockeneis und für -150°C oder weniger Flüssigstickstoff empfohlen. Es soll ausreichend Kühlmittel eingeplant werden, um eine Verzögerung von 24 Stunden abdecken zu können. Probentransporte sollen so geplant werden, dass sie nicht an einem Wochenende oder Feiertag am Zielort ankommen. Der Absender ist für die Auswahl eines geeigneten Verpackungsmaterials verantwortlich und soll sich vergewissern, dass das jeweilige Material auf den vorgesehenen Verwendungszweck geprüft wurde und dafür geeignet ist. Eine initiale Testsendung soll insbesondere bei sehr wertvollen Proben in Betracht gezogen werden. Der Absender soll der Sendung eine Liste beifügen, in der alle versendeten Materialien aufgeführt werden. Eine Sendungsverfolgung mittels Sendungsnummer wird empfohlen. Bei Empfang der Proben soll die Sendung auf Vollständigkeit überprüft und diese schriftlich bestätigt werden.

IARC (81)	Als wichtige Richtlinien, welche beim Transport von Gewebeproben Beachtung finden sollen, werden die des IATA, des UNECE (Komitee von Experten für Transport von Gefahrgütern der Vereinten Nationen) sowie des ICAO (International Civil Aviation Organization) genannt. Personal, welches den Versand von Gefahrgütern vorbereitet, soll entsprechend geschult werden, wobei diese Schulungen alle zwei Jahre aufgefrischt werden sollen. Die genaue Beschriftung der Versandmaterialien (z.B. Kennzeichnung der Infektionskategorie) und die Bestandteile der benötigten Dreifachverpackung werden erläutert. Für den Transport bei 8°C bis -20°C sollen Gel Packs, bei -78,5°C Trockeneis und bei -150°C Flüssigstickstoff verwendet werden. Es soll ausreichend Kühlmittel eingeplant werden, um eine Verzögerung von 24 Stunden abdecken zu können. Die Nutzung eines Temperaturmonitorings während des Transports wird empfohlen. Bei der Vorbereitung eines Probenversands gelte es folgende Parameter zu bedenken: Transportart, -dauer und -entfernung, Klima, Jahreszeit, Vorschriften, Anzahl der Proben und deren beabsichtigte Nutzung.
MMI (82)	Das Verpacken und Transportieren von Proben soll mit allen geltenden Vorschriften übereinstimmen. Für den genauen Inhalt der Vorschriften wird auf die ISBER Best Practice Guidelines, die WHO-Richtlinie für Verpackung und Transport infektiöser Substanzen und die IATA verwiesen. Das Personal soll adäquat für den Umgang mit Probensendungen geschult werden.
NCI (83)	Es gilt die Temperatur während des Transports, die Transportdauer, -art und -entfernung, das Klima, die Jahreszeit, geltende Vorschriften, die Gewebeart und deren beabsichtigte Nutzung zu berücksichtigen. Zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Temperatur können Isolierungen, Gel Packs, Trockeneis oder Flüssigstickstoff genutzt werden. Für Temperaturen von -70°C soll man Trockeneis, für -150°C oder weniger Flüssigstickstoff zur Kühlung verwenden. Es soll ausreichend Kühlmittel eingeplant werden, um eine Verzögerung von 24 Stunden abdecken zu können. Die Temperatur soll während des Transports dauerhaft gemessen werden. Beim Versenden empfindlicher Proben wird ein initialer Testversand (z.B. von Eiswasser) empfohlen, um die Eignung von Kühlmitteln und gegebenenfalls erscheinende Hindernisse zu eruieren. Ein Transportprotokoll soll folgende Angaben enthalten: Versandnummer, Empfänger, Versanddatum, Name des

	Kuriers, Sendungsnummer zur Nachverfolgung, Probenbeschreibung, Anzahl der Proben, Zustand bei Ankunft, Studienname und -nummer (wenn vorhanden), Name des Forschungsleiters sowie Unterschrift des Empfängers. Eine Liste, welche den genauen Inhalt des Transports beschreibt, soll beigelegt werden. Zur Information über Versandvorschriften werden die ISBER Best Practices und die IATA-Richtlinien angegeben. Das Personal soll regelmäßig bezüglich angemessenen Probenversands geschult werden.
ISO (84)	Verfahren für Versand und Empfang von biologischem Material sollen festgelegt, dokumentiert und umgesetzt werden. Dabei soll auf angemessene Bedingungen geachtet werden, welche die Probenintegrität dauerhaft aufrechterhält. Elemente, die für die Integrität des jeweiligen Materials relevant sind, sollen bei jedem Versand überwacht werden (z.B. Transportart, Transportdauer, Temperatur während des Transports und bei Empfang, Feuchtigkeit, Licht). Abweichungen von den Vorgaben (z.B. Minimum-/Maximumtemperatur) sollen detailliert dokumentiert werden. Nur kompetentes Personal darf den Versand vorbereiten.

Tabelle 5: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Backups im Notfall. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Backups im Notfall
OECD (77, 78)	Ein leerer funktionsfähiger Freezer soll für den Fall eines Freezerausfalls bereitstehen. Der Betrieb einer zweiten Lagerstätte zur Lagerung eines Duplikates jeder Gewebeprobe wird empfohlen. Diese Lagerstätte soll sich bestenfalls in einem entfernten Gebäude bzw. einem anderen Ort befinden. Backups von Daten sollen regelmäßig erstellt werden. Wünschenswert sei die Speicherung von Daten außerhalb der Biobank.
ISBER (79, 80)	Backup-Kühlsysteme sollen je nach Einrichtungsgröße einsatzbereit zur Verfügung stehen (z.B. Backup-Lager in der Größe der größten einzelnen Lagereinheit). Wenn Proben im Falle eines Notfalls in andere Einrichtungen transportiert werden müssen, sollen alle benötigten Transportmaterialien zur Verpackung und Kühlung vorhanden sein. Eine Backup-Stromquelle (am ehesten Treibstoffgeneratoren) soll zur Verfügung stehen, welche u.a. die Kühlsysteme und die Notbeleuchtung versorgt und regelmäßig getestet wird. Dabei soll ein mehrtägiger Betrieb durch Nachfüllen von Treibstoff möglich sein. Hierzu gilt es, zu entsprechenden Versorgern Kontakt aufzunehmen und sicherzustellen, dass bei Eintritt eines Notfalls eine schnelle Treibstofflieferung erfolgt. Wenn die Biobank innerhalb einer größeren Institution (z.B. Krankenhaus) liegt, sollen die Kühlsysteme an das bestehende Notstromsystem angeschlossen werden. Die Testung dieser Systeme soll dann von den verantwortlichen Mitarbeitern der übergeordneten Institution durchgeführt werden. Von den genutzten Datenbanken sollen ebenfalls regelmäßig Backups erstellt werden, welche wiederum regelmäßig dahingehend geprüft werden sollen, ob die Daten wiederherstellbar sind. Eine Speicherung von Backup-Daten sowie zusätzliche Lagerung von Proben außerhalb der Biobank sei wünschenswert.

IARC (81)	Bei Verwendung mechanischer Freezer sollen etwa 10% der gesamten Freezerkapazität leer und gekühlt bereitstehen, um im Falle eines Notfalls als Backup zu dienen. Bei Nutzung von Flüssigstickstoff-Freezern sind weniger als 10% als Backup ausreichend, da sie als weniger fehleranfällig gelten. Ein automatisches Backup-Energiesystem für Stromausfälle soll bereitstehen (meist Dieselgeneratoren, ausreichend Treibstoff für einen mehrtägigen Betrieb soll vorrätig sein). Auch das IT-System soll über ein Backup-System zur Datensicherung verfügen, wobei gesicherte Daten auch außerhalb der Biobank gespeichert werden sollen. Wenn möglich, wird empfohlen, die Probensammlung in zwei Aliquotsets aufzuteilen und diese jeweils an unterschiedlichen Orten zu lagern, welche sich bestenfalls in ihrer geografischen Lage sowie ihren Betriebsmitteln (Strom, Stickstoff, etc.) unterscheiden.
MMI (82)	Ein Backup-System für Notfälle soll bereitstehen (z.B. eine alternative Stromquelle, die bei Bedarf automatisch aktiviert wird).
NCI (83)	Ein Backup-Kühlsystem mit einer Größe von etwa 10% der gesamten Lagerkapazität wird empfohlen. Ebenso soll ein Backup-System für den Fall eines Stromausfalls bereitstehen, welches regelmäßig getestet wird.
ISO (84)	Ein kurzfristig umsetzbarer Backup-Plan soll im Falle eines Notfalls vorhanden sein, um die Langzeitlagerbedingungen aufrechterhalten und Daten sichern zu können.

Tabelle 6: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Kommunikation patientenrelevanter (Zufalls-)Befunde im Rahmen der Forschung. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Kommunikation patientenrelevanter (Zufalls-) Befunde im Rahmen der Forschung
OECD (77, 78)	Probenspender sollen über ihr Recht aufgeklärt werden, im Falle von Zufallsbefunden im Rahmen der Forschung, welche ihre individuelle Gesundheit betreffen, erneut kontaktiert und dahingehend informiert zu werden. Dabei soll deutlich gemacht werden, welche Konsequenzen das Mitteilen der Forschungsergebnisse haben kann und ebenso ist darauf hinzuweisen, dass ein Recht auf Nichtwissen besteht. Die Biobank soll klare Vorschriften besitzen, in welchem Falle eine erneute Kontaktaufnahme erforderlich und wie diese durchzuführen ist. Dabei soll darauf geachtet werden, dass die Kontaktaufnahme nicht zu belastend für den Probenspender ist und von Vertretern oder Beauftragten der Biobank ausgeführt wird (ggf. auch vom Arzt des Spenders), welche für den objektiven Umgang mit derlei sensiblen Angelegenheiten geschult wurden. Nicht-validierte Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung sollen den Spendern nicht mitgeteilt werden. Die Entscheidung des Probenspenders, ob eine erneute Kontaktaufnahme gewünscht ist, soll seitens der Biobank dokumentiert werden. Für detailliertere Informationen bezüglich der Rückmeldung von Zufallsbefunden wird auf die OECD „Recommendation on Quality Assurance in Molecular Genetic Testing“ aus dem Jahr 2007 verwiesen.
ISBER (79, 80)	Eine Biobank muss über eine Richtlinie zur Kommunikation von Forschungsergebnissen verfügen und den Probenspender dahingehend aufklären, ob und wann eine derartige Rückmeldung durchgeführt wird. Diese Richtlinie soll Informationen darüber beinhalten, welche (wenn überhaupt) Ergebnisse an wen rückgemeldet werden und was zu tun ist, wenn über den

	vereinbarten Kontakt niemand erreichbar ist. Falls eine Kommunikation bezüglich von Forschungsergebnissen stattfinden soll, soll der Probenspender darüber aufgeklärt werden, welche potentiellen Auswirkungen eine solche Rückmeldung haben kann (z.B. in Bezug auf Einkommenssicherung, Versicherung, Anstellungsverhältnis, psychosoziale Aspekte oder Familiendynamik).
IARC (81)	Der Probenspender soll das Recht haben, darüber zu entscheiden, ob er über Zufallsbefunde informiert werden möchte oder nicht. Es soll festgelegt werden, wer und auf welche Art und Weise in einem solchen Falle Kontakt zum Spender aufnimmt. Zufallsbefunde sollen nur dann kommuniziert werden, wenn diese wissenschaftlich valide sind, klinische Signifikanz haben und behandelbar bzw. diagnostizierbar sind. Zudem soll beachtet werden, inwiefern die technischen sowie logistischen Möglichkeiten für die Biobank bestehen, eine Re-Identifizierung des Spenders sowie erneute Kontaktaufnahme zu ermöglichen. Es wird explizit daraufhin hingewiesen, dass dies ein wichtiges und viel diskutiertes Thema sei, welches im Rahmen des Dokumentes nicht in voller Gänze dargestellt werden könne.
MMI (82)	Der Probenspender soll dahingehend informiert werden, ob und wie ihm individuelle Zufallsbefunde im Rahmen der Forschung mitgeteilt werden.
NCI (83)	Die Biobank soll den Spender darüber informieren, ob individuelle Forschungsergebnisse an den Spender bzw. dessen Arzt rückgemeldet, ob diese in die Krankenakte übernommen werden und wie eine derartige Rückmeldung vonstattengeht. Dabei soll es stets möglich sein, die Möglichkeit der Rückmeldung auszuschließen. Bei Zufallsbefunden im Rahmen der Forschung soll darauf geachtet werden, ob die erhobenen Befunde analytisch validiert, medizinisch relevant und behandelbar sind.
ISO (84)	Keine Vorgaben.

Tabelle 7: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Dokumentation präanalytischer Variablen. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Dokumentation präanalytischer Variablen
OECD (77, 78)	Bevor mit der Sammlung biologischen Materials begonnen wird, soll ein minimaler und ein empfohlener Datensatz festgelegt werden, der probenspezifische Informationen beinhaltet. Biologisches Material, welches die Biobank erhält, soll mindestens folgende Informationen beinhalten: Name/Anschrift des Einsenders, Einwilligungserklärung des Spenders, Geschlecht und Alter des Spenders, Diagnose, Herkunft des Gewebes, Zustand des Gewebes (beeinträchtigt, Zeichen der vermuteten Diagnose, Tumorgewebe), Entnahmezeitpunkt, Gewebeart, genutzte Fixierungs-, Kühl- oder andere Mittel, Lagerbedingungen sowie Infektiosität. Zusätzlich empfohlene proben- bzw. spenderspezifische Informationen sind folgende: Detailinformationen zur Diagnose, präzise Charakterisierung der Probe (z.B. Anteil von Tumorgewebe), Zeit bis zur Kühlung, Informationen bezüglich Therapie bzw. Medikation, assoziierte klinische Daten (z.B. Laborparameter, molekulare Daten) oder Lifestyle-Informationen. Zusätzlich sollen die Daten stets anhand der aktuellsten Informationen (z.B. klinischen Daten) auf den neuesten Stand gebracht werden.
ISBER (79, 80)	Es soll ein Formblatt entwickelt werden, welches die wichtigsten präanalytischen Variablen mit Einfluss auf die Probenqualität nennt, sodass diese kontinuierlich dokumentiert werden können. Hierzu zählen Spenderinformationen (Alter, Geschlecht, Ethnie, Beruf, etc.), Diagnose, Medikation, Gewebeinformationen (Art, Herkunft, pathologische Diagnose), Entnahmeart und -zeitpunkt. Zur Dokumentation solcher Variablen sowie der Vereinfachung eines Datenaustausches werden die Nutzung von BRISQ (Biospecimen Reporting for Improved Study Quality) oder SPREC (Standard PREanalytical Code) empfohlen. Bearbeitungsbedingungen mit Einfluss auf

	die Probenqualität sollen genau überwacht und dokumentiert werden. Dazu zählen u.a. Ischämiezeiten oder die Zeitdauer bis zur Verarbeitung/Fixierung/Kühlung des Gewebes.
IARC (81)	Ein minimaler Datensatz, welcher für jede Probe erhoben wird, soll ermittelt werden. Empfehlungen für einen minimalen Datensatz enthalten u.a. folgende zu dokumentierende Informationen: Alter und Geschlecht des Spenders, Gewebeart/-herkunft, Zustand des Gewebes (normal/erkrankt/Vitalität), Zeitpunkt und Art der Gewebeentnahme, Diagnose, genutztes Material im Rahmen der Gewebeentnahme (Fixierungs-/Kühlmittel, Transportgefäß, Temperatur), Zeitdauer zwischen Entnahme und Verarbeitung und warme/kalte Ischämiezeit. Zur Dokumentation dieser Variablen wird die Nutzung von Kodierungssystemen wie BRISQ, SPREC oder MIABIS (Minimum Information about Biobank Data Sharing) empfohlen. Weitere spenderbezogene Informationen können, je nach beabsichtigtem Nutzen der Proben, folgende sein: demografische Informationen, Familienhistorie, Umweltbedingungen, Lifestyle, klinische Daten, medizinische Vorgeschichte, Therapie, Outcome sowie molekulare bzw. genetische Charakterisierung.
MMI (82)	Zeitangaben (z.B. Zeitdauer von Entnahme bis Fixierung bzw. Kühlung) sollen detailliert dokumentiert werden. Weitere zu dokumentierende Informationen bezüglich der Proben sollen dem studienspezifischen Protokoll entsprechen.
NCI (83)	Folgende präanalytische Variablen haben Einfluss auf die Probenintegrität und sollten dokumentiert werden: allgemeine Gesundheit des Probenspenders, Art der genutzten Anästhesie, vor der Probenentnahme konsumierte Lebensmittel, Medikation, Entnahmezeitpunkt/-art/-ort, Menstruationszyklus, Gewebeart/-herkunft, kalte/warme Ischämiezeit, genutzte Fixierungs-/Kühlmittel nach der Entnahme, Temperatur sowie Lagerung nach der Entnahme. Als Möglichkeit zur Dokumentation der Variablen wird BRISQ genannt. Ein Beispiel für einen minimalen Datensatz wird vorgegeben und enthält u.a. folgende Variablen: Informationen zum Spender (Alter, Geschlecht, Ethnie, Rauchen, Alkoholkonsum, Beruf, Größe, Gewicht), Diagnose, Therapie, Familienanamnese, Informationen zum Gewebe (Histologie, Größe, Grading, TNM-Status), Biomarker, Outcome, Entnahmemethode, Komorbiditäten.

ISO (84)	Die Biobank soll Zugriff auf Daten haben, die mit dem biologischen Material verknüpft sind. Wenn möglich, sollen Informationen dokumentiert und gespeichert werden, die die Gebrauchstauglichkeit des Biomaterials beeinflussen können (z.B. Zeitangaben, Entnahmeort, Spender, Diagnosen, Therapien, biometrische/epidemiologische/demografische Daten, Lifestyle-Informationen, Entnahmemethode, Transport-/Lagergefäß, Zusätze/Fixierungsmittel, Infektiosität). Es soll schriftlich dokumentiert werden, wenn die Biobank nicht für die Entnahme des Gewebes verantwortlich ist.
----------	---

Tabelle 8: Ausführungen einzelner internationaler Standards zum Parameter Notfallplan. OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking

Publikation	Vorgaben bezüglich Notfallplan
OECD (77, 78)	Es soll ein Plan vorhanden sein, der das Personal im Umgang mit Verstößen gegen notwendige Sicherheitsbestimmungen sowie zu ergreifenden Maßnahmen anleitet. Das Personal soll regelmäßig dahingehend geschult werden. Eine Liste aller im Notfall zu benachrichtigenden Personen soll verfügbar sein.
ISBER (79, 80)	Ein schriftlicher Notfallplan für diverse Notfallszenarien soll erarbeitet und mindestens jährlich getestet werden. Jeder verantwortliche Mitarbeiter soll eine Kopie dieses Plans erhalten. Mitarbeiter sollen jährlich darin geschult werden, wie sie auf Alarmer reagieren und diese dokumentieren sollen. Die Mitarbeiter mit der größten Expertise sollen mit der Bearbeitung von Alarmen beauftragt werden. Ihre Telefonnummern sollen gut sichtbar angebracht werden. Die Sauerstoffkonzentration in Lagerräumen, in denen mit Flüssigstickstoff gearbeitet wird, soll überwacht werden. Wenn der Sauerstoffgehalt unter 19,5% fällt, soll ein automatischer Alarm ausgelöst werden, welcher gleichzeitig eine automatische Lüftungsanlage aktiviert. SOPs sollen die genauen Abläufe im Falle eines Notfalls (z.B. bezüglich der Stickstoffzufuhr bzw. -füllmenge, der Lagertemperatur, des Sauerstoffgehaltes oder der Stromversorgung) beschreiben. Jeder Alarm und jede Abweichung sowie die resultierenden Maßnahmen sollen schriftlich dokumentiert und der Leitung der Biobank unverzüglich mitgeteilt werden. Die Funktionalität aller Alarmsysteme soll regelmäßig geprüft und dokumentiert werden. In welchen Abständen diese Überprüfung stattfinden soll, sei abhängig von dem jeweiligen Ausrüstungsgegenstand (z.B. Alarm für die Stromversorgung monatlich und den für die Stickstofffüllmenge jährlich testen). Das Anbringen laminierter Checklisten mit Hinweisen zu

	durchzuführenden Maßnahmen an den jeweiligen alarmgesicherten Geräten wird empfohlen. Diese sollen an einem Freezer z.B. Anleitungen zu folgenden Schritten beinhalten: Außenseite des Geräts auf Kondensationszeichen prüfen, manuelles Überprüfen der Flüssigstickstofffüllmenge und der Temperatur im Inneren des Gerätes sowie Prüfen der Gasleitungen oder Ventile.
IARC (81)	Alle Lagereinrichtungen sollen mit passenden Überwachungs- sowie Alarmsystemen ausgestattet sein. Es soll sichergestellt sein, dass kompetente Mitarbeiter 24 Stunden am Tag und an 7 Tagen der Woche zügig auf Alarme reagieren können. Listen mit Namen und Telefonnummern zu benachrichtigender Mitarbeiter sollen aushängen. Jede Biobank soll über einen Notfallplan zum Schutz von Proben sowie Daten verfügen. Hierbei gebe es keine one-size-fits-all-Lösung, vielmehr müsse jede Biobank in Anbetracht ihrer Anforderungen eigene Strategien für Notfälle entwickeln. Der beste Notfallplan sei das Lagern von duplizierten Aliquots bzw. Daten an anderer Stelle mit einer eigenen Infrastruktur, welche unabhängig von der des ersten Lagers ist. Ereignisse, welche zu einem Notfall führen können, sollen bedacht, deren Eintrittswahrscheinlichkeit abgeschätzt sowie zu ergreifende Maßnahmen geplant werden. Dazu zählen Naturereignisse (z.B. Erdbeben, Wirbelstürme, Fluten, Feuer, Flugzeugabstürze, extreme Temperaturen und Feuchtigkeit) oder menschengemachte Ereignisse (z.B. Ausfall eines einzelnen oder mehrerer Freezer, Stromausfälle, Ausfall der Klimaanlage oder nicht betretbare Räumlichkeiten durch ein Gasleck). Es sollen jedoch nur die Elemente Beachtung finden, welche die Biobank in ihrem individuellen Fall tatsächlich betreffen könnten. Ein vollständiger Notfallplan soll folgendes beinhalten: Kategorisierung von Proben nach ihrer Priorität (sodass im Notfall Proben mit hoher Priorität zuerst verlagert werden), Evaluation der maximal akzeptablen Ausfallzeit der Biobank, Festlegung einer akzeptierten Verlustmenge (Anzahl Proben inklusive ihrer Daten), Risikoanalyse bezüglich potentieller Notfälle sowie deren Wahrscheinlichkeit und Einfluss auf die Biobank, Maßnahmen zur Reaktion auf ebendiese Notfälle, Kalkulation bezüglich zu erwartender Reaktionszeiten sowie eine Festlegung auf maximale Reaktionszeiten bezüglich individueller Ereignisse, Benennung verantwortlicher Mitarbeiter, Ausführung von simulierten Notfallszenarien um Abläufe zu trainieren, Beschreibung von Probentransportmöglichkeiten

	ohne negativen Einfluss auf die Probenqualität, Auflistung von Backups und detaillierte SOPs mit Handlungsanweisungen zu jedem individuellen Notfallereignis. Der Notfallplan soll jährlich überprüft und so umfassend wie möglich getestet werden.
MMI (82)	Das Vorgehen im Falle von Alarmen soll festgelegt und regelmäßig getestet werden. Alarmsysteme sollen z.B. über den Defekt eines Freezers informieren. Jedem eingetretenen Unfall oder Notfall soll eine intensive Nachbesprechung folgen, um mögliche präventive Maßnahmen zu identifizieren und Notfallmaßnahmen zu verbessern.
NCI (83)	Ein Notfallplan soll das Vorgehen für Fälle beschreiben, bei denen z.B. der akzeptierte Temperaturbereich eines Freezers überschritten wird. Automatische Alarmsysteme sollen die Funktion der Lagersysteme durchgängig überwachen und bei Eintritt eines Fehlers Mitarbeiter der Biobank warnen. Schriftliche SOPs sollen das Vorgehen in Notfallsituationen, bei Freezerausfällen und Wetternotlagen beschreiben. Die vorgeschriebenen Abläufe sollen regelmäßig getestet und Mitarbeiter darin geschult werden. In Notfällen zu kontaktierende Mitarbeiter sowie deren Telefonnummern sollen dokumentiert werden.
ISO (84)	Die Biobank soll einen Notfallplan etablieren, um die für ihre Funktionsfähigkeit benötigten Umgebungsbedingungen gemäß bestehender Gefahren aufrechterhalten zu können. Beispiele sind Notfallpläne für natürliche oder menschengemachte Gefahren wie Stromausfall, extreme Wetterbedingungen, Erdbeben oder Sabotage. Die Notfallausrüstung soll dahingehend geprüft werden, ob sie einen Einfluss auf die Qualität der zu lagernden Biomaterialien hat. Verfahren für die Entsorgung bzw. den Transport biologischer Materialien im Notfall sollen vorhanden sein.

3.1.3 Detailgrad der Ausführungen genannter Publikationen im Vergleich

Wie unter 3.1.2 ersichtlich, werden von den acht Publikationen teils unterschiedliche Vorgaben zu bestimmten Parametern und Standards in Bezug auf Biobanking gemacht. Bei der Umsetzung eben solcher Vorgaben in die Arbeit einer regionalen Biobank sind möglichst detaillierte Anweisungen vorteilhaft. Nur so kann eine plausible internationale Standardisierung erreicht werden, da ein zu großer Spielraum in der Umsetzung undetaillierter Vorgaben in wiederum sehr unterschiedlichen Standards einzelner Biobanken resultieren würde (und damit in unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Bearbeitung von Biomaterialien, also dem genauen Gegenteil einer Standardisierung). In Diagramm 2 erfolgt die Darstellung der einzelnen Publikationen in einer Rangfolge entsprechend des Detailgrades ihrer individuellen Vorgaben.

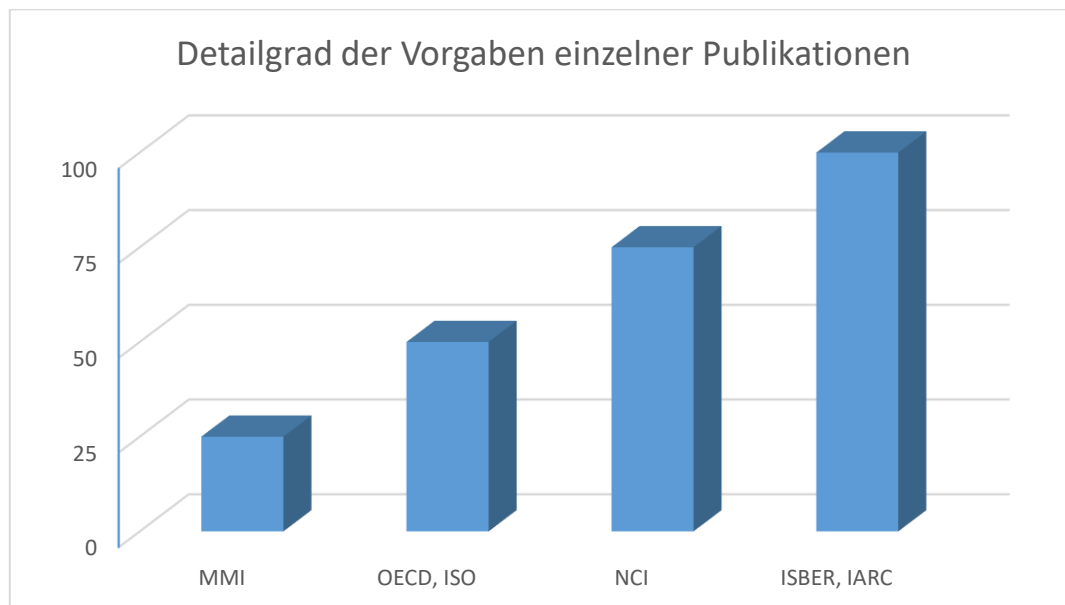


Diagramm 2: Einteilung einzelner Publikationen zur Standardisierung des Biobanking anhand des Detailgrades ihrer Vorgaben. 0: Fehlen detaillierter Ausführungen; 25: geringer Detailgrad; 50: mäßiger Detailgrad; 75: guter Detailgrad; 100: sehr guter Detailgrad; MMI: MMI Guidelines for Standardised Biobanking; OECD: OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres und OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases; ISO: ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General Requirements for Biobanking; NCI: NCI Best Practices for Biospecimen Resources; ISBER: ISBER Best Practices: Recommendations for Repositories Fourth Edition und ISBER Best Practices Addendum 1: Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens; IARC: IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research.

Es erfolgte die Einteilung des Detailgrades in vier verschiedene Kategorien: geringer, mäßiger, guter und sehr guter Detailgrad. Hierzu wurden die einzelnen Veröffentlichungen hinsichtlich ihrer Vorgaben bewertet, wobei insbesondere darauf geachtet wurde, inwiefern detaillierte Vorgaben zu einzelnen Parametern gemacht wurden. Im Falle des Probenversands werden diese Unterschiede deutlich: Die MMI Guidelines for Standardised Biobanking (82) verweisen lediglich auf andere geltende Vorschriften, während die OECD Guidelines (77, 78) sowie die ISO-Norm 20387:2018 (84) weitere zu dokumentierende Parameter benennt (ohne jedoch optimale Grenzwerte zu definieren). Die NCI Best Practices for Biospecimen Resources (83) geben noch detailliertere Informationen zu Einflussfaktoren, die während eines Transports zu beachten sind sowie zu den im Transportschein zu dokumentierenden Informationen. Zusätzlich werden hier optimale Kühlmittel für die Lagerung in bestimmten Temperaturbereichen empfohlen. Die genauesten Festlegungen bestimmter Parameter und Grenzwerte erfolgen jedoch in den ISBER Best Practices (79, 80) sowie den IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research (81). Hier werden optimale Kühlmittel, Bestandteile einer Probensendung sowie optimale Verpackungsmaterialien benannt. Ebenso erfolgt die Empfehlung zum dauerhaften Temperaturmonitoring während eines Probentransports.

Ein weiteres Beispiel bieten die Vorgaben bezüglich zu dokumentierender präanalytischer Variablen. Hier reichen die Vorgaben von der reinen Empfehlung zur Dokumentation eben dieser Variablen (MMI Guidelines (82)) bis zur Definition der einzelnen Kriterien, welche beachtet werden sollten (NCI Best Practices (83), ISBER Best Practices (79, 80) und IARC Common Minimum Technical Standards and Protocols (81)).

Anhand dieser Beispiele wird deutlich, dass zwischen den einzelnen Veröffentlichungen teils erhebliche Unterschiede im Detailgrad der Empfehlungen bestehen. Für den Anwender und Nutzer ergeben sich dahingehend, bei weniger detaillierten Vorgaben, deutlich größere Spielräume in der Ausgestaltung eigener Standards. Jedoch besteht dabei im Umkehrschluss ebenso die Gefahr, wichtige Arbeitsschritte nicht richtig auszuführen oder relevante Variablen, welche nicht speziell benannt wurden, nicht zu beachten bzw. zu dokumentieren. Möglichst detaillierte Vorgaben bieten dem Anwender eine präzise Anleitung bei der Implementierung der Vorgaben, jedoch besteht dabei unter Umständen zu wenig Spielraum für den einzelnen Nutzer bzw. die Gefahr, dass die Vorgaben aufgrund unzähliger Variablen kaum umsetzbar werden.

3.2 Praktische Umsetzung internationaler Vorgaben und Standards am Beispiel der Zentralen Biobank Regensburg

In den vorhergehenden Abschnitten wurden diverse Unterschiede der herangezogenen Publikationen aufgezeigt, welche es bei der Umsetzung internationaler Standards zu beachten gilt. Diese Unterschiede reichten vom Schwierigkeitsgrad der Umsetzung bis zu Unterschieden in der detaillierten Ausarbeitung bestimmter Anforderungen bzw. Nennung verschiedener Variablen oder Grenzwerte an sich. Die Erarbeitung eines eigenen Standards in der Zentralen Biobank Regensburg sollte auf einer möglichst breiten wissenschaftlichen Basis erfolgen, weshalb möglichst viele internationale Vorgaben berücksichtigt wurden. Logischerweise ergeben sich Differenzen bei der Betrachtung verschiedener Publikationen. Nichtsdestotrotz wurden die acht Veröffentlichungen gleichermaßen herangezogen, um einen optimalen Standard für eine individuelle Biobank, hier beispielhaft für die Zentrale Biobank Regensburg, zu erarbeiten. Hierbei musste stets Beachtung finden, welche Vorgaben mehr oder weniger einfach in die bereits bestehenden Strukturen eingegliedert werden konnten und für welche es tiefgreifenderer Veränderungen bedurfte.

Zunächst wurden Standards für Vorgänge erarbeitet, welche bereits den internationalen Vorgaben entsprachen. So erfolgte zum Beispiel die Beschreibung der einzelnen Arbeitsschritte auf dem Weg der Gewebeproben von der Entnahme vom Spender bis zur endgültigen Einlagerung in der Biobank. Erst im Anschluss daran wurden Standards für Prozesse erstellt, für deren optimale Umsetzung weitere Ressourcen bzw. personeller Aufwand nötig sind. Unterschiede in den Vorgaben internationaler Standards wurden zusammengetragen und verglichen, wobei schlussendlich eine Entscheidung dahingehend getroffen werden musste, welche Arbeitsschritte in welcher Art zur Erlangung der bestmöglichen Probenqualität ausgeführt werden sollen. Diese Entscheidungen können nur vor dem Hintergrund der jeweiligen Struktur, Größe und finanziellen Ressourcen einer Biobank getroffen werden. So kann zum Beispiel laut der internationalen Vorgaben ein weiteres Kühlsystem als Backup gefordert werden (und dies auch in den lokalen Standards festgehalten werden). Die Anschaffung eines solchen zusätzlichen Kühlsystems ist jedoch weder schnell noch günstig möglich. Somit wird es einige Zeit in Anspruch nehmen, bis alle Standards und Vorgaben tatsächlich in die Praxis umgesetzt werden.

Darüber hinaus galt es zu beachten, dass der Gewebearm der Zentralen Biobank Regensburg Teil einer übergeordneten Institution – des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg – ist und damit Prozesse, welche in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie stattfinden, nicht ohne Weiteres verändert werden konnten. An mancher Stelle widersprachen sich die internationalen Standards im Bereich des Biobanking und die Standards, welche hinsichtlich der pathologischen Beurteilung von Gewebeproben wichtig sind. In solchen Fällen musste ein Mittelweg gefunden werden, um beiden Ansprüchen – der hochwertigen pathologischen Verarbeitung des Materials einerseits und der qualitativ hochwertigen Nutzbarmachung der Gewebeproben im Bereich der Biobank andererseits – gerecht werden zu können. Ein Beispiel dafür stellt der Weg der Gewebeprobe von der Entnahmestelle in das Institut für Pathologie dar. Wenn man allein die internationalen Vorgaben zur bestmöglichen Aufrechterhaltung der Probenintegrität im Rahmen des Biobanking beachtet, müsste das Gewebe direkt nach der Entnahme auf Eis konserviert werden. Dies ist jedoch aufgrund der vordergründigen Nutzung der Gewebeproben im Rahmen der pathologischen Diagnostik – und aktuell erst nachfolgenden Nutzung im Rahmen des Biobanking – nicht möglich, da eine rasche pathologische Diagnostik an Frischgewebe (und nicht an gefrorenem Gewebe) durchgeführt wird. In solchen Fällen galt es, einen individuellen Standard zu erstellen, der sich nach beiden Bedürfnissen richtet und trotzdem eine möglichst optimale Probenqualität sicherstellt. So wird in diesem konkreten Beispiel ein zeitnaher ungekühlter Transport der Gewebeproben in das Institut für Pathologie angestrebt, wobei die ebenso rasche Weiterverarbeitung und Einlagerung von Gewebeproben in der Biobank festgelegt wurde, um eine negative Beeinträchtigung zu vermeiden.

Zusammenfassend erfolgte die Etablierung eigener Standards angelehnt an internationale Vorgaben, aber unter der Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten. In manchen Fällen wurde die Anpassung der internationalen Vorgaben nötig, um diese in die Struktur einer bereits bestehenden individuellen Biobank einfügen zu können. Insgesamt erwies sich die Etablierung internationaler Standards in einer regionalen Biobank als machbar, obgleich dies ein fortlaufender, langwieriger und mitunter kostenintensiver Prozess ist. Das Heranziehen verschiedener internationaler Publikationen zur Erarbeitung eines individuellen Standards erscheint hierbei sinnvoll, da die einzelnen Vorgaben unterschiedlich detailliert ausgeführt werden und die Schwerpunkte der vermittelten Informationen verschieden gesetzt sind.

4 Diskussion

Die Nutzung von Biobanken bietet ein enormes Potential, um Forschung und personalisierte Medizin voranzutreiben und zu vereinfachen. Um dieses Potential tatsächlich vollkommen ausschöpfen zu können, bedarf es standardisierter Abläufe innerhalb der Biobanken, da nur so eine Vergleichbarkeit der Forschung unter Nutzung von Biobankproben gewährleistet ist. Mehrere internationale Organisationen haben sich daher mit dem Thema der Standardisierung befasst, um einen Leitfaden bei der Etablierung neuer bzw. Struktur in den Arbeitsabläufen bestehender Biobanken zu bieten. Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit mehrere internationale Publikationen zur Erstellung eines individuellen Standards herangezogen wurden, wurden Unterschiede zwischen den einzelnen Empfehlungen deutlich. So zeigte sich, dass sich die Ausführungen in ihrem Detailgrad deutlich unterscheiden. Während in einer Publikation detaillierte Vorgaben mit eindeutigen Grenzwerten gemacht werden (z.B. die genaue Benennung einer Zeitspanne und empfohlenen Transporttemperatur bis zur Einlagerung in der Biobank), gibt eine andere nur einen Rahmen vor, in dem sich die einzelnen Arbeitsschritte zu bewegen haben und welche Parameter zu beachten bzw. zu dokumentieren sind (z.B. die Empfehlung, die erstrebenswerten Temperaturbereiche während des Transports in die Biobank zu definieren und zu dokumentieren, ohne jedoch einen geeigneten Bereich vorzugeben). Für den Anwender sind detailliertere Vorgaben zur Erarbeitung eigener Standards von Vorteil, da sich die Prozesse leichter danach ausrichten lassen. Jedoch setzen derart detaillierte Vorgaben eine erhebliche Menge an wissenschaftlicher Arbeit voraus, da für jede einzelne Variable (z.B. die Transporttemperatur) der Einfluss auf Gewebeproben erforscht werden muss, um genaue Empfehlungen ausgeben zu können. Da Biobanking ein junges wissenschaftliches Feld darstellt, ist davon auszugehen, dass viele Erkenntnisse zum richtigen Umgang mit Gewebeproben und dem bestmöglichen Erhalt der Probenintegrität zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorliegen. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes scheint es nur logisch, dass nicht für jeden Prozess innerhalb einer Biobank eine detaillierte Vorgabe aller Abläufe vorliegen kann. Darüber hinaus bieten weniger enge Grenzen im Rahmen der Vorgaben einen größeren Spielraum bei der Umsetzung eben dieser für den Anwender. Die Gefahr bei der zu starken Eingrenzung von Prozessabläufen bzw. Parametern auf bestimmte Grenzwerte ist schließlich auch immer, eine Erfüllung der Vorgaben unmöglich zu machen. Für den Anwender kann der Betrieb einer Biobank bei zu vielen Voraussetzungen zur Erfüllung der Standards im negativsten Falle unrealisierbar werden. So sind z.B. Festlegungen auf bestimmte Verpackungs- oder Transportmaterialien, die Notwendigkeit zusätzlicher Backup-Systeme

oder die Forderung zusätzlicher Überwachungssysteme für Umgebungsbedingungen mit teils enormem finanziellem sowie organisatorischem Aufwand verbunden. Dies könnte im Extremfall darin resultieren, dass es nur großen Institutionen möglich ist, eine Biobank im Rahmen vorgegebener internationaler Standards zu betreiben. Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass Unterschiede in der Umsetzbarkeit einzelner Vorgaben bestehen. Diese sind teilweise nur unter erheblichem zeitlichem sowie personellem Aufwand in die Praxis übertragbar. Die Etablierung einer Biobank, welche an den aktuellen internationalen Standards ausgerichtet ist, erscheint ohne Einsatz eines Qualitätsmanagementbeauftragten bzw. Projektmanagers fast unmöglich. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn man bedenkt, dass die internationalen Vorgaben aufgrund zahlreicher neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, welche im Bereich Biobanking in den nächsten Jahrzehnten zu erwarten sind, einer steten Veränderung sowie Anpassung unterliegen.

Insgesamt ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile mit zunehmendem Detailgrad der Vorgaben zur Standardisierung. Bei bestimmten Parametern, welche großen Einfluss auf die Probenintegrität haben (z.B. Transporttemperatur und -dauer), erscheinen enge Grenzwerte sinnvoll, um eine hohe Probenqualität zu gewährleisten. Wenngleich eine Studie den Nachweis erbrachte, dass bestimmte Blutparameter (u.a. CDT, Insulin, IGF-1, freies T4, IL-6) sich unter verschiedenen Bedingungen (z.B. Dauer bis zur Verarbeitung oder Kühlung) kaum veränderten (96), bedarf es auch weiterhin wissenschaftlicher Studien, um den tatsächlichen Einfluss bestimmter Variablen auf die Probenintegrität zu erforschen. So ist der Einfluss bestimmter präanalytischer Parameter auf die Probenqualität, wie z.B. das während der Operation zur Gewebeentnahme genutzte Narkosemittel oder die Ernährung des Spenders, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt. Falls noch keine genauen Grenzwerte für bestimmte Parameter definiert werden können, ist es sinnvoll, zumindest die Überwachung und Dokumentation der entsprechenden Parameter zu empfehlen. Es erscheint wünschenswert, nicht jeden Prozessablauf bis ins kleinste Detail vorzuschreiben, da dadurch die Gefahr besteht, dass der Betrieb einer Biobank aufgrund des enormen organisatorischen Aufwandes sowie mangelnder finanzieller oder personeller Mittel unmöglich wird.

Wie in Kapitel 3.1.2 dargestellt, finden sich in verschiedenen internationalen Publikationen teils unterschiedliche Vorgaben. Diese betreffen nicht nur den Detailgrad der Aussagen, sondern geben in manchen Fällen sogar unterschiedliche Parameter bzw. Grenzwerte vor. Laut der MMI Guidelines (82) sollten 4° Celsius als Transporttemperatur auf dem Weg zur Biobank angestrebt werden, laut der ISBER Best Practices (79) kann die Spannbreite der Transporttemperatur

jedoch zwischen 2 bis 8° Celsius liegen. Wieder andere Publikationen, wie z.B. die ISO-Norm 20387:2018 (84) geben keinerlei Empfehlungen hinsichtlich eines bestimmten Temperaturbereiches.

Ein weiterer Unterschied findet sich bezüglich der maximalen Zeitdauer von der Gewebeentnahme bis zur Konservierung. Laut IARC Common Minimum Technical Standards (81) sollen die Proben bestenfalls nach 30 Minuten, höchstens jedoch nach zwei Stunden, konserviert werden. Die MMI Guidelines (82) fordern eine Konservierung innerhalb einer Stunde, wobei auch hier eine Zeitspanne von maximal zwei Stunden akzeptiert wird. Laut der NCI Best Practices (83) sollte die kalte Ischämiezeit (also die Zeit, nachdem das Gewebe endgültig aus dem Spenderorganismus entfernt wurde) sogar unter 20 Minuten betragen. Hierbei wird eine Stunde als maximal zu akzeptierende Dauer angegeben. Wieder andere Publikationen treffen keinerlei Aussagen bezüglich der anzustrebenden Verarbeitungszeit, so z.B. die OECD Guidelines (77) oder die ISO-Norm 20387:2018 (84).

Auch in Bezug auf Backup-Systeme existieren unterschiedliche Empfehlungen. Während die NCI Best Practices (83) und die IARC Common Minimum Technical Standards (81) eine Backup-Kapazität von ca. 10% der gesamten Lagerkapazität empfehlen, raten die OECD Guidelines (77) sogar zum Betrieb einer zweiten Lagerstätte zur Aufbewahrung eines Duplikates jeder Gewebeprobe. Wiederum gibt es seitens der ISO-Norm 20387:2018 (84) keine prozentualen Empfehlungen hinsichtlich einer Backup-Kapazität, lediglich die Empfehlung für einen kurzfristig umsetzbaren Backup-Plan.

In Anbetracht der verschiedenen Angaben stellt sich die Frage, nach welchen Vorgaben sich der Anwender am ehesten zu richten hat, also ob eine der genannten Publikationen die „höchste Güte“ und damit die größte Relevanz aufweist. Ist dies nicht der Fall, bleibt zu klären, welche der Vorgaben im Rahmen einer möglichen Zertifizierung bzw. Akkreditierung einer Biobank erfüllt werden müssen. Mittlerweile erfolgt die Akkreditierung von Biobanken anhand des aktuellen ISO-Standards 20387:2018 (84). Bei diesem sind die Vorgaben, wie oben aufgezeigt, jedoch eher wenig detailliert. Bei vielen Parametern wird lediglich die Dokumentation gefordert, es werden jedoch keine Grenzwerte vorgegeben. Einerseits ermöglicht dies einen größeren Spielraum bei der Festlegung auf bestimmte Grenzwerte, andererseits stellt sich die Frage, ob die gleichmäßige Verarbeitung von Biobankproben an verschiedenen Standorten damit nachweisbar ist. Eine standardisierte Entnahme, Verarbeitung und Lagerung der Proben ist der Grundbaustein für alle darauffolgenden Schritte, weshalb diese in allen Biobanken möglichst vereinheitlicht werden sollten. Wenn nun aber keine Festlegung auf bestimmte Grenzwerte erfolgt, oder diese, wie oben beschrieben, voneinander abweichen, ist fraglich,

welchen Einfluss verschiedene Bearbeitungs-, Transport- oder Lagerungsmethoden auf die Biomaterialien haben und ob dies einen Effekt auf die spätere wissenschaftliche Arbeit hat. Insgesamt wäre eine Harmonisierung der verschiedenen Angaben in einem neuen, international gültigen Standard wünschenswert.

Eine weitere Frage besteht dahingehend, wie mit Biomaterialien umgegangen wird, welche bis zum jetzigen Zeitpunkt – also im Vorfeld einer Zertifizierung bzw. Akkreditierung – gesammelt wurden. Weltweit lagern hunderttausende Proben in verschiedensten Biobanken, wobei davon auszugehen ist, dass diese nicht auf dieselbe Weise gesammelt und verarbeitet wurden, da es bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen verbindlichen einheitlichen Standard gab. Folglich stellt sich die Frage, ob diese Proben trotzdem in zukünftige Forschung eingeschlossen werden sollten. Wie bereits mehrfach erwähnt, ist es für eine valide Forschung von enormer Bedeutung, dass das Probenmaterial vergleichbar ist, also auf ähnliche Art und Weise behandelt wurde. Da dies auf die Vielzahl an Materialien wahrscheinlich nicht zutrifft bzw. nicht nachgewiesen werden kann, stellt sich die Frage, wie diese Materialien trotzdem verwendet werden können. Dahingehend wäre die Etablierung bestimmter Qualitätskriterien denkbar. So könnte man z.B. bei Gewebeproben vor der Weitergabe von Proben eine erneute Untersuchung des Materials hinsichtlich seiner Integrität vornehmen (beispielsweise in Form von DNA- oder RNA-Extraktion oder anderer histopathologischer Untersuchungen). Bei Blutproben wäre eine Untersuchung hinsichtlich der Zellmenge und -bestandteile denkbar. Dies würde voraussetzen, dass ähnliche Untersuchungen vor der Einlagerung des Materials durchgeführt und dokumentiert wurden. Anhand derer könnte man die Ergebnisse vor der Einlagerung und nach Entnahme vergleichen und Schlüsse dahingehend ziehen, ob das Material während der Einlagerung negativ beeinflusst wurde bzw. eine Veränderung von Materialeigenschaften vorliegt. Dies könnte demnach eine Qualitätskontrolle für Materialien darstellen, welche nicht nach Vorgaben eines gewissen Standards gesammelt wurden und eine unverändert hohe Qualität der Proben nachweisen. Bezüglich dieser Frage erfolgte (aufgrund fehlender Literatur zur Beantwortung der Frage) eine Kontaktaufnahme per E-Mail zum GBN, wobei folgende Aussage zum Umgang mit Biomaterialien, welche im Vorfeld einer Zertifizierung/Akkreditierung gesammelt wurden, getroffen wurde (N. Nguyen, persönliche Kommunikation, nhutuyen.nguyen@charite.de, E-Mail vom 03.02.2025):

*„[...] Es werden nur solche Proben herausgegeben, die die Kriterien der Biobank-Nutzer*innen erfüllen. Falls sogenannte "Altproben" basierend auf diesen Kriterien weiterhin*

*für die Biobank-Nutzer*innen in Frage kommen, werden diese für die Forschung zur Verfügung gestellt. [...] Im Rahmen der Proben- und Datenherausgabe wird den Biobank-Nutzer*innen ein Bericht/Probenzertifikat ausgestellt. Dieser Bericht enthält zu jeder herausgegebenen Probe die zugehörigen Daten und relevante Informationen, die vorab mit den Biobank-Nutzer*innen abgestimmt werden. [...]“*

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass im Vorfeld einer Zertifizierung bzw. Akkreditierung eingelagerte Proben durch ein Probenzertifikat, welches bei Herausgabe ausgehändigt wird, die Qualität der Materialien bestenfalls widerspiegeln sollte. Falls die Biobank z.B. mit dem Anforderer bestimmte Qualitätskriterien festlegt, denen das Biomaterial für eine aussagekräftige Forschung genügen muss, kann ein eben solches Probenzertifikat den Nachweis erbringen, dass Untersuchungen durchgeführt wurden, die die geforderte Probenqualität sicherstellen. Dies wäre eine Möglichkeit für Wissenschaftler, sich der ausreichenden Qualität der Proben für ihre vorgesehenen Untersuchungen zu vergewissern (unabhängig davon, wie die Materialien im Rahmen der Verarbeitung behandelt wurden). Die Notwendigkeit einer guten und offenen Kommunikation einer Biobank hinsichtlich der Maßnahmen zur Qualitätssicherung und Standardisierung wurde bereits in Studien deutlich, wo Wissenschaftler angaben, dass eine hohe Probenqualität die Voraussetzung dafür darstellt, dass sie externe Biobanken nutzen bzw. keine Zweifel an den eigenen Forschungsergebnissen aufkommen (16, 17, 97).

Als weiterer Punkt schließt sich die Frage an, ob Material, welches konform einer bestimmten Leitlinie bzw. eines Standards gesammelt wurde, eine entsprechende Kennzeichnung erhalten sollte. Mittlerweile werden Akkreditierungen anhand der ISO-Norm 20387:2018 durchgeführt. Wenn Biobanken gemäß der ISO-Norm arbeiten und eine Akkreditierung erhalten, wertet dies das Ansehen der Biobank deutlich auf, da sie dadurch eine qualitativ hochwertige Arbeit nachweist (98). Damit dies auch nach außen sichtbar wird, erscheint die Einführung von einer Art Siegel oder Label sinnvoll, welches auch nach außen verdeutlicht, welches Probenmaterial konform eines international gültigen Standards akquiriert wurde. Auch für Wissenschaftler, die die Biomaterialien im Rahmen ihrer Forschung nutzen wollen, wäre es damit einfacher, Proben hoher Qualität zu erkennen. In Deutschland erfolgen entsprechende Akkreditierungen über die Deutsche Akkreditierungsstelle, kurz DAkkS (99). Über diese erhält eine Institution nach erfolgter Akkreditierung ein Akkreditierungssymbol (100). Auf Anfrage an die Deutsche Akkreditierungsstelle per E-Mail ließ sich zusätzlich Folgendes zur Frage nach einer

Kennzeichnung in Erfahrung bringen (A. Gabler, persönliche Kommunikation, mail-fb3.4@dakks.de, E-Mail vom 23.01.2025):

„[...] Bei den Biobanken gilt die gleiche Regelung wie bei anderen Konformitätsbewertungsstellen (Prüflabore, Medizinische Labore, etc.) auch, dass erst ab dem Zeitpunkt der Erteilung der Akkreditierung mittels Bescheid, Leistungen als akkreditiert bezeichnet werden dürfen. Da die DAkkS keine Kenntnis hat, wie die Proben vor der Akkreditierung entnommen, gelagert und ggf. im Rahmen der Qualitätssicherung geprüft wurden, kann für diese keine Kennzeichnung erfolgen, dass die Lagerung, etc. unter akkreditierten Bedingungen erfolgt ist. [...]“

Vom GBN ließ sich, ebenfalls per E-Mail, hierzu erfahren (N. Nguyen, persönliche Kommunikation, nhutuyen.nguyen@charite.de, E-Mail vom 03.02.2025):

*„[...] Im Rahmen der Proben- und Datenherausgabe wird den Biobank-Nutzer*innen ein Bericht/Probenzertifikat ausgestellt. Dieser Bericht enthält zu jeder herausgegebenen Probe die zugehörigen Daten und relevante Informationen, die vorab mit den Biobank-Nutzer*innen abgestimmt werden. Nur solche Proben und Daten, die gemäß ISO 20387 die akkreditierten Biobank-Prozesse durchlaufen haben, erhalten entsprechend das DAkkS-Siegel auf dem zugehörigen Bericht/Probenzertifikat. Es gibt allerdings zu beachten: der Geltungsbereich der Akkreditierung muss nicht gesamten Biobank-Workflow von Sammlung bis Herausgabe umfassen, jedoch mindestens Empfang, Lagerung, Versand/Transport und Herausgabe/Verteilung. [...]“*

Mit Einführung des Akkreditierungssymbols der DAkkS ist es somit deutschen Biobanken nun möglich, ihre Konformität mit den Vorgaben der aktuellen ISO-Norm auch nach außen erkennbar zu machen. Nunmehr stellt sich erst recht die Frage, was mit den Proben geschieht, die nicht konform eines gewissen Standards gesammelt wurden. Gegebenenfalls sind diese von ebenso hoher Qualität, können aber rückwirkend keinen Nachweis dahingehend erbringen, dass sie gemäß des heute gültigen Standards akquiriert wurden. Dies würde einer ungerechtfertigten Abwertung dieser Proben gleichkommen. Insgesamt erscheint es also (wie oben bereits erwähnt) sinnvoll zu sein, für Proben, welche vor Einführung eines solchen Labels gesammelt wurden, eine Qualitätskontrolle einzuführen, um diese ebenso für zukünftige Forschung nutzbar zu machen.

Nicht unerwähnt soll bleiben (wenngleich im Rahmen der vorliegenden Arbeit hierauf nicht näher eingegangen werden kann), dass eine entsprechende Akkreditierung erhebliche finanzielle Hürden mit sich bringt. Auch deshalb erscheint es von enormer Bedeutung zu sein, dass Biobanken Maßnahmen erarbeiten, um die Qualität ihrer Arbeit nach außen zu präsentieren und Prozesse nachvollziehbar zu machen (insbesondere dann, wenn eine Akkreditierung aus finanziellen Gründen noch nicht möglich ist, die Biobank aber bereits nach ISO-Standard arbeitet). In Zukunft sollte mehr Augenmerk auf die finanzielle Stabilität und Nachhaltigkeit von Biobanken gelegt werden.

Zum heutigen Zeitpunkt wurde bereits eine Vielzahl von Studien anhand von Biobankproben durchgeführt. Nun bleibt auch hier zu diskutieren, wie valide die Forschungsergebnisse dieser Studien sind, da die genutzten Materialien und deren Bearbeitung keinem einheitlichen internationalen Standard entsprechen (zumindest dann nicht, wenn sie durch verschiedene Institutionen gesammelt wurden). Bis vor wenigen Jahren bestand schlichtweg keine Einigkeit dahingehend, welche Vorgehensweise international als Standard zur Verarbeitung von Biobankmaterialien angesehen wird. Es bleibt also fraglich, ob die Qualität der genutzten Materialien vergleichbar und die Forschungsergebnisse damit ebenfalls gültig sind oder nicht. Darüber hinaus stellt sich die Frage, wer dafür verantwortlich sein sollte, zu überprüfen, ob die eingesetzten Materialien gemäß eines internationalen Standards verarbeitet wurden und damit Vergleichbarkeit gewährleistet ist. Mithilfe der nun möglichen Akkreditierung könnte dies sichergestellt werden. Die im Vorfeld einer Akkreditierung akquirierten Materialien müssten jedoch bezüglich ihrer Verarbeitung gesondert bewertet werden (am ehesten entsprechend der obigen Ausführungen zum Thema Probenzertifikat) – insbesondere dann, wenn im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit Proben aus verschiedenen Biobanken genutzt werden sollen, wobei jede Biobank einen eigenen Arbeitsstandard aufweist. Dieser Vergleich von Materialien ist kaum den Nutzern zuzumuten, da dies einen enormen zeitlichen sowie finanziellen Aufwand bedeuten würde. Auch hier müsste eine Festlegung auf bestimmte Qualitätskriterien (z.B. Anteil vitalen Gewebes oder Nachweis einer bestimmten Menge DNA bzw. RNA) erfolgen, um von einer gleich hochwertigen Qualität der Materialien auszugehen. Dahingehend wäre eine Veröffentlichung von SOPs sinnvoll, um Bearbeitungsprozesse nachvollziehbarer zu machen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte geklärt werden, inwiefern es möglich ist, internationale Standards in einer regionalen Biobank umzusetzen. Hier wurde deutlich, dass die Vorgaben prinzipiell umsetzbar, aber mit enormem organisatorischem, finanziellem und personellem

Aufwand verbunden sind. Die Zentrale Biobank Regensburg ist eine flächenmäßig und personell gesehen kleine Biobank, welche sich unter dem Dach des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg gründete. In diesem Rahmen steht stets nur ein begrenztes Budget für die Anschaffung neuer Materialien oder Einstellung neuer Mitarbeiter zur Verfügung. Folglich ist das Erreichen einer Zertifizierung bzw. Akkreditierung ein langwieriger Prozess, da Neuanschaffungen bzw. Prozessveränderungen durch mehrere Instanzen bewilligt werden müssen. Hier stellt sich insbesondere für kleinere Institutionen die Frage, inwiefern der vor allem personelle Aufwand zum Erreichen einer Zertifizierung bzw. Akkreditierung finanziell abgebildet werden kann. Die Etablierung eines ISO-konformen Standards ist ohne Einsatz eines Qualitätsmanagementbeauftragten bzw. Projektmanagers kaum denkbar. Dieser muss den Anpassungsprozess hauptverantwortlich leiten, Prozesse optimieren und diese bei Anpassung des internationalen Standards entsprechend verändern. Darüber hinaus bedarf es einer Vielzahl professioneller Mitarbeiter, welche regelmäßig im Umgang mit Biomaterialien geschult werden. Auch die Etablierung einer IT-Infrastruktur einer Biobank stellt eine enorme Herausforderung dar. Gerade in Bezug auf die Weitergabe von Proben und Daten bedarf es eines Expertenteams zur Sicherstellung aller datenschutzrechtlichen Vorgaben. Dieses wäre ebenfalls für die Etablierung und den Betrieb einer öffentlich zugänglichen Datenbank nötig. Schließlich stellen die geforderten räumlichen sowie materiellen Voraussetzungen zum Erreichen der ISO-Konformität eine finanzielle Herausforderung für kleinere Biobanken dar. Allein die Beschaffung eines zusätzlichen Kühlsystems als Backup in Notfällen oder eines Temperaturmonitoringsystems für Proben Transporte dürften die finanziellen Möglichkeiten mancher Einrichtung übersteigen. Hier besteht weiterer Klärungsbedarf bezüglich der Finanzierbarkeit und ob der nötige Aufwand zum Erreichen einer Zertifizierung bzw. Akkreditierung in Zukunft im Budget einer Biobank abgebildet werden kann.

Schlussfolgernd bestehen weiterhin offene Fragen bezüglich der Standardisierung von Abläufen in Biobanken. Es bleibt fraglich, ob eine Zertifizierung bzw. Akkreditierung allein als Qualitätskriterium für Biobanken ausreicht oder ob es darüber hinaus eine Art Label oder Siegel geben sollte, welches qualitativ hochwertige Proben auszeichnet. Ein Beispiel für ein derartiges Label stellt SPREC, der Standard PREanalytical Code, dar (101). In diesem werden präanalytische Variablen (z.B. Probentyp, kalte und warme Ischämiezeit, Fixierungsmittel sowie Lagerungsbedingungen) mithilfe eines Buchstabencodes für jede einzelne Probe dokumentiert, sodass sowohl Biobanken als auch Wissenschaftlern ein schneller Überblick über die wichtigsten präanalytischen Variablen und Prozesse gewährt wird (102). Dies vereinfacht

laut Nussbeck et al. die Vergleichbarkeit der Qualität von Biomaterialien und verbessert die Möglichkeiten zur Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Institutionen (103). In Zukunft wäre eine Kombination verschiedener Qualitätssiegel, also einer Zertifizierung auf der einen und eines weiteren Labels, wie z.B. dem SPREC, auf der anderen Seite, vorstellbar. Dadurch würden einerseits die Prozesse innerhalb einer Biobank gemäß internationaler Standards zertifiziert, andererseits aber auch die Qualität einer einzelnen Probe nach außen repräsentiert. Die Repräsentation einer Biobank nach außen mithilfe eines Qualitätssiegels erscheint durchaus sinnvoll, da die Kongruenz mit internationalen Standards unabdingbar ist für eine hochwertige und reliable Forschung anhand der Biomaterialien. Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis qualitativ hochwertiger und standardisierter Abläufe innerhalb einer Biobank wäre, Wissenschaftlern die genutzten SOPs zugänglich zu machen. Damit wären die Abläufe innerhalb einer Biobank nachvollziehbar und laut verschiedener Publikationen würde dies eine zusätzliche Möglichkeit bieten, die Probenverarbeitung verschiedener Biobanken miteinander zu vergleichen sowie diese z.B. im Methodik-Teil wissenschaftlicher Arbeiten aufzuführen (76, 104).

Ebenfalls für die Zukunft zu bedenken ist der rasche Fortschritt und wachsende Erkenntnisgewinn im Bereich des Biobanking. So wird es z.B. in den nächsten Jahren immer neue Erkenntnisse zum Einfluss präanalytischer Variablen auf die Probenqualität geben. Auch die Lagerbedingungen werden durch die Verwendung von Biobankproben in Forschungsprojekten immer wieder analysiert, wodurch im Verlauf eine Einschätzung hinsichtlich der optimalen Lagerbedingungen möglich wird. Anhand derartiger neugewonnener Informationen wird es zu einer fortlaufenden Anpassung internationaler Leitlinien und Standards kommen, was gegebenenfalls im Nachgang eine Anpassung von Prozessen innerhalb einzelner Biobanken notwendig macht. Es bleibt zu klären, wie in diesem Falle mit bereits gelagertem Material umzugehen ist. Falls ein Standard verändert werden muss, existieren zwangsläufig Proben, die nicht gemäß des aktuellen Standards gewonnen wurden. Fraglich ist, ob diese dann trotzdem weiterhin als qualitativ hochwertig angesehen werden können oder nicht. Falls nicht, würden tiefgreifende Anpassungen von Standards mit teils erheblichen finanziellen Einbußen für manche Institutionen einhergehen. Dahingehend müsste folglich ein Weg gefunden werden, um Biomaterialien auch mit neuen Erkenntnissen und angepassten Prozessen weiterhin nutzbar zu machen bzw. zu erhalten.

5 Zusammenfassung

Laut des TIME-Magazins zählten Biobanken bereits im Jahr 2009 zu den 10 Ideen, die die Welt verändern (46). Seitdem rückte die Idee, Biomaterialien zu sammeln und in Zukunft nutzbar zu machen, immer weiter in den Fokus von Wissenschaft, Forschung und Medizin. Das Besondere am Konzept der Biobank ist, dass in ihr nicht nur Proben gesammelt, sondern gleichsam Informationen über den Probenspender gespeichert werden. Die eingelagerten Materialien werden aufgrund dessen umso wertvoller, da unzählige Informationen mit den einzelnen Proben verknüpft werden können. Biobanken stellen zudem eine wichtige Investition in die Zukunft dar, da mit ihrer Hilfe Materialien für die Forschung der nächsten Jahre oder gar Jahrzehnte gesammelt und gelagert werden. Und das, obwohl man die Fragestellungen zum Zeitpunkt der Probenakquirierung noch gar nicht kennt. Dies setzt voraus, dass die gesammelten Proben von hoher Qualität sind, da nur so sichergestellt werden kann, dass die Biomarker, Zellen oder Gewebebestandteile, die untersucht werden sollen, sich nicht während des Probenverarbeitungsprozesses in ihrer Integrität erheblich verändert haben und dadurch Forschungsergebnisse ungewollt beeinflussen. Doch was ist der beste Weg, um eine negative Beeinflussung der Probenqualität bestmöglich zu vermeiden? Dieser Frage gehen seit Jahren viele internationale Organisationen nach. Ziel ist es dabei, eine standardisierte Vorgehensweise bei der Probensammlung, -verarbeitung und -weitergabe zu etablieren, um eine international einheitlich hohe Probenqualität sicherzustellen, damit folglich eine reliable und valide Forschung resultieren kann. Nur dann kann das enorme Potential, welches in Biobanken steckt, gänzlich ausgeschöpft werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mithilfe mehrerer internationaler Publikationen und Vorgaben eine standardisierte Vorgehensweise in einer individuellen Biobank – der Zentralen Biobank Regensburg – etabliert sowie diese in einem Qualitätsmanagementhandbuch dokumentiert. Dies stellt die Grundvoraussetzung für eine angestrebte Zertifizierung bzw. Akkreditierung dar und ist ein unabdingbarer Schritt, wenn das Probenmaterial für zukünftige Forschung nutzbar gemacht werden soll. Anhand von acht internationalen Standards bzw. Richtlinien wurde ein eigener Standard für die Arbeitsabläufe innerhalb der Zentralen Biobank Regensburg erstellt. Bei der Ausarbeitung ergaben sich diverse Herausforderungen – vom Schwierigkeitsgrad der Umsetzung einzelner Vorgaben über die Frage der Finanzierbarkeit bzw. benötigter personeller Ressourcen bis hin zur Frage, wie mit Unterschieden in den Vorgaben verschiedener Standards umgegangen werden soll. Darüber hinaus zeigte sich, dass manche der Publikationen sehr detaillierte Vorgaben zu bestimmten Grenzwerten machten, wobei andere einen größeren

Spielraum bei der Festlegung bzw. Umsetzung ließen. Insgesamt war es möglich, einen eigenen Standard in einer regionalen Biobank zu etablieren, wobei internationale Vorgaben möglichst gut umgesetzt wurden. Manche der Forderungen können jedoch erst im Verlauf erfüllt werden, da sie eine enorme finanzielle Aufwendung voraussetzen (z.B. Beschaffung eines Temperaturmonitoringsystems oder eines zusätzlichen Kühlsystems als Backup für Notfälle). Es konnte gezeigt werden, dass die Verpflichtung zur standardisierten Arbeitsweise innerhalb einer Biobank von enormer Bedeutung ist, wobei weiterhin offene Fragen hinsichtlich der Probenbehandlung zum bestmöglichen Erhalt der Probenintegrität bestehen. So werden auch in Zukunft weitere Studien nötig sein, um z.B. den Einfluss bestimmter präanalytischer Faktoren (wie der Prämedikation einer Narkose oder der Ernährung des Probenspenders) auf einzelne Gewebe und Materialien zu ergründen. Alle dahingehend neu erworbenen Erkenntnisse müssen anschließend wiederum Eingang in die Standards finden, sodass hier auch in Zukunft eine dynamische Anpassung des Workflows notwendig sein wird. Zertifizierungen bzw. Qualitätslabel scheinen für Biobanken unabdingbar zu sein, um ihre hochwertige und standardisierte Arbeitsweise nach außen präsentieren zu können. Bei regelmäßiger Wiederholung bzw. Überprüfung von Zertifizierungen bzw. Akkreditierungen kann sichergestellt werden, dass neue Erkenntnisse bzw. Standards Eingang in den alltäglichen Workflow einer einzelnen Biobank finden. Am Ende steht das Ziel, so gut wie möglich ausschließen zu können, dass eine Veränderung der Probenbeschaffenheit durch die Verarbeitung im Rahmen der Probensammlung zustande gekommen ist. Nur so können Biobanken ihrem unschätzbaren Wert gerecht werden und die Wissenschaft der Zukunft vereinfachen. Das Potential innovativer Biobankforschung ist unwiderruflich vorhanden. Dieses vollends auszuschöpfen, wird in den kommenden Jahren weiterer Anstrengungen bedürfen.

6 Anhang – zwei Beispiele für neu erstellte Arbeitsanweisungen der Zentralen Biobank Regensburg



Institut für Pathologie
Universität Regensburg



German
Biobank Node
bbmri.de



Zentrale Biobank Regensburg	Kryoasservierung von Frischgewebe	Leitung der Zentralen Biobank Regensburg
 Zentrale Biobank Regensburg		Arbeitsanweisung

1. Geltungsbereich

Zentrale Biobank Regensburg mit den Schnittstellen zum Institut für Pathologie der Universität Regensburg

2. Anwendungsbereich

Diese Arbeitsanweisung beschreibt die Vorgehensweise bei der Entnahme von Frischgewebe durch Mitarbeiter der Gewebekbank im Institut für Pathologie der Universität Regensburg. Die Sammlung von Gewebe im Institut für Pathologie erfolgt nur dann, wenn die Diagnostik nicht beeinträchtigt wird.

3. Zuständigkeiten

Die Gewebeentnahme im Institut für Pathologie erfolgt ausschließlich durch einen Facharzt für Pathologie oder einen erfahrenen Arzt in Weiterbildung unter Anleitung eines Facharztes. Ein Mitarbeiter der Biobank sorgt dafür, dass das Gewebe in möglichst kurzem Zeitabstand sachgemäß schockgefroren und der Stickstoffbehälter im Eingangslabor bedarfsgerecht aufgefüllt wird.

Die Daten, die bei der Frischgewebsasservierung erhoben werden, werden von einem Mitarbeiter der Gewebekbank zeitnah in der dafür vorgesehenen Datenbank archiviert.

4. Begriffe und Abkürzungen

siehe Dokument „Begriffe und Abkürzungen“

5. Allgemein

Durch die Entnahme einer Frischgewebeprobe für die Gewebekbank darf in keinem Fall die im Rahmen der Patientenversorgung erforderliche diagnostische Beurteilung des Gewebes beeinträchtigt werden.

Die Probenannahme und Benachrichtigung eines ärztlichen Mitarbeiters erfolgt gemäß der Arbeitsanweisung Annahme von Frischgewebe.

6. Durchführung

Die Gewebeentnahme für die Biobank sollte unmittelbar nach dem die Diagnostik betreffenden Ablauf stattfinden.

Der ärztliche Mitarbeiter prüft, ob, zusätzlich zum Gewebe für die Diagnostik, auch welches für die Gewebebank entnommen werden kann. Ist Material für eine Gewebeentnahme vorgesehen, erscheint aber für eine Gewebeentnahme (z. B. wegen der Größe, der Randsituation, etc.) nicht geeignet, wird auf eine Gewebeentnahme verzichtet. Das Kürzel des bearbeitenden Mitarbeiters und ggf. des hinzugezogenen Facharztes sowie die Gründe für die Nichtentnahme von Gewebe für die Biobank werden entsprechend auf dem Probenbegleitschein der Gewebebank im Feld „Kommentar“ vermerkt.

Es erfolgt die makroskopische Beschreibung des Präparates inklusive des Herdbefundes: Tumor-/ Läsionsgröße, Lokalisation und sonstige Besonderheiten (Infiltrationstiefe, Kapselbezug, Abstand zur Resektionsfläche, etc.) auf dem Einsendeschein des Instituts für Pathologie.

Ist eine Gewebeentnahme für die Gewebebank möglich, ist wie folgt vorzugehen:

Bei der Frischgewebeentnahme sollte durch sauberes Arbeiten einer Kontamination des zu asservierenden Gewebes durch Fremd-DNA/-RNA vorgebeugt werden (saubere Unterlage, Einwegskalpell, etc.).

Falls möglich, wird vom zuständigen Arzt sowohl vom Tumor- bzw. Läsions- als auch vom Normalgewebe eine ausreichend große Probe (jeweils mind. 2,5x2x1 cm) entnommen. Je nach Größe des entnommenen Gewebes werden daraus jeweils bis zu 5 Proben hergestellt (siehe Skizze unten).

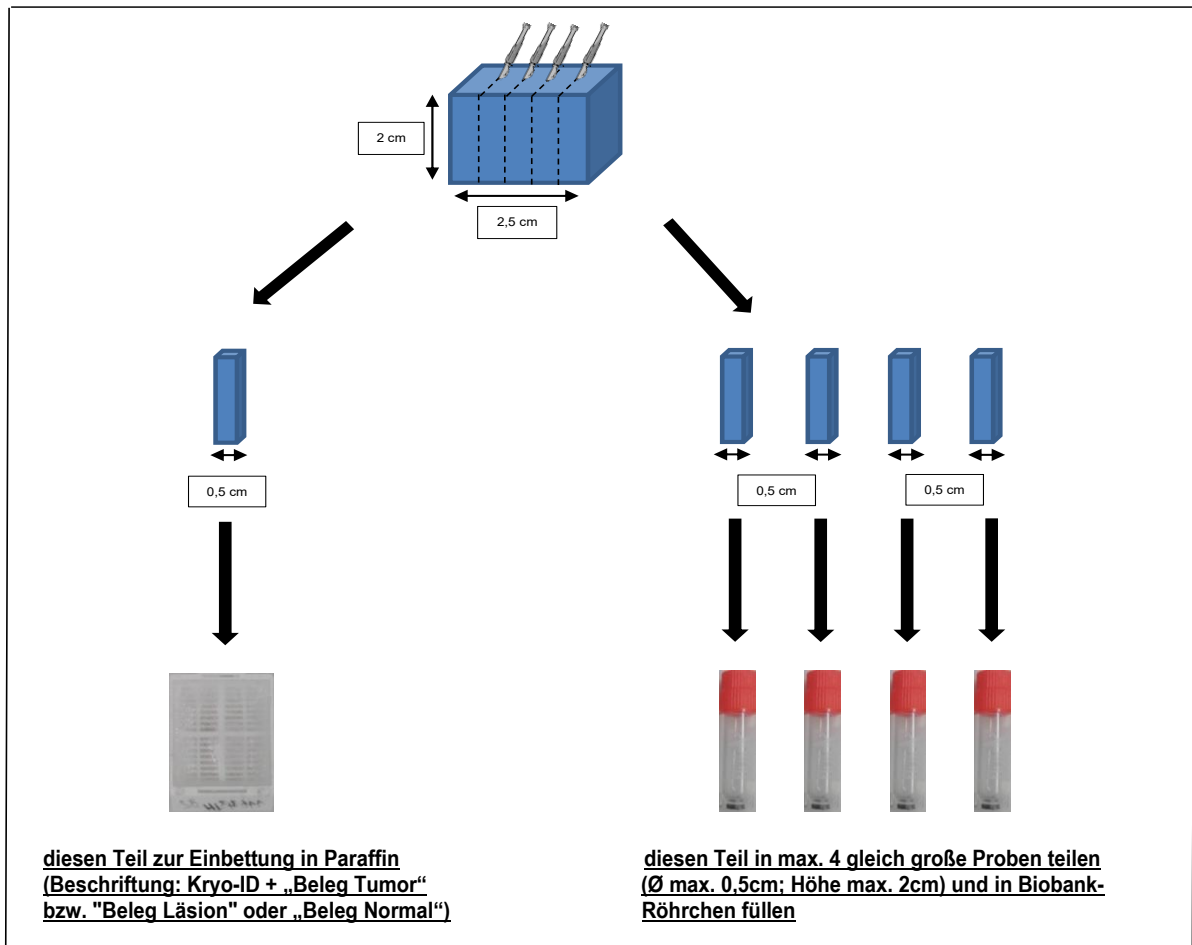
Eine dieser Proben wird als Belegmaterial formalinfixiert und in Paraffin eingebettet (siehe AA Histologie allgemein, QM-Handbuch des Instituts für Pathologie). Das eingekapselte Material wird mit der zugehörigen Kryo-ID und dem Zusatz „Beleg“ beschriftet (je nach Gewebeart entweder „Beleg Tumor“ bzw. „Beleg Läsion“ oder „Beleg Normal“).

Nach Fertigstellung und Aushärtung der Paraffinblöcke wird aus jedem dieser Blöcke jeweils ein HE-Schnittpräparat angefertigt (siehe AA Gewebeschnitte, QM-Handbuch des Instituts für Pathologie). Die Objektträger werden ebenfalls mit der Kryo-ID und dem Zusatz „Beleg“ beschriftet.

Die angefertigten Belegschnitte werden durch einen ärztlichen Mitarbeiter der Pathologie mit den diagnostischen HE-Schnitten des jeweiligen Patienten abgeglichen. Dabei wird geprüft, ob das Belegmaterial einen repräsentativen Teil des Gewebes darstellt und ähnliche histologische Eigenschaften wie das diagnostische Material aufweist. Dies ist Teil des morphologischen Qualitätsmanagements und wird in der AA Qualitätskontrolle detailliert beschrieben.

Für die Biobank werden aus dem entsprechenden Gewebe bis zu 4 Gewebsblöcke mit einer Größe von ca. 2x0,5x0,5 cm unter möglichst sauberen Bedingungen entnommen (jeweils 4 für Tumor-/ Läsionsgewebe und Normalgewebe). Bei der Asservierung von Tumorgewebe ist besonders darauf zu achten, dass ausschließlich vitales Tumorgewebe erfasst wird und dieses möglichst frei von Nekrosen oder Blutungen ist.

Die entnommenen Gewebeproben werden in die vorgesehenen Probenröhrchen gegeben (eine Probe pro Röhrchen).



Die Anzahl der entnommenen Proben sowie die zugehörigen Barcodes der verwendeten Probenröhrchen werden auf dem Probenbegleitschein und in der Datenbanksoftware der Gewebebank dokumentiert.

Bei Entnahme von Frischgewebe für die Gewebebank werden im Abschnitt „pathologisch-anatomische Angaben“ auf dem Probenbegleitschein folgende Daten vermerkt:

- Uhrzeit der Probenannahme
- Uhrzeit des Einfrierens im Flüssigstickstoff
- Probenanzahl
- evtl. Kommentar
- das Kürzel des asservierenden ärztlichen Mitarbeiters.

Nach Beendigung der Probenentnahme aus dem Frischgewebe werden die befüllten Röhrchen in flüssigen Stickstoff gegeben (siehe AA Stickstoff, QM-Handbuch des Instituts für Pathologie). Der entsprechende Dewar wird jeden Morgen von Mitarbeitern der Gewebebank frisch befüllt und ins Eingangslabor der Pathologie gebracht. Ein Mitarbeiter der Gewebebank bringt die Probenröhrchen im Dewar sowie den Probenbegleitschein in regelmäßigen Abständen in die Biobank. Dort erfolgt die Langzeitlagerung der Gewebeproben im SmartFreezer in der Gasphase von Flüssigstickstoff.

7. Mitgeltende Unterlagen

QM-Handbuch des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg

8. Querverweise

AA Annahme von Frischgewebe
AA Qualitätskontrolle

9. Anlagen

Anlage 01: Probenbegleitschein

Erstellt:		Datum und Unterschrift:
Geprüft:		Datum und Unterschrift:
Freigegeben:		Datum und Unterschrift:

Zentrale Biobank Regensburg	Probentransport	Leitung der Zentralen Biobank Regensburg
 Zentrale Biobank Regensburg		Arbeitsanweisung

1. Geltungsbereich

Zentrale Biobank Regensburg mit den Schnittstellen zum Institut für Pathologie der Universität Regensburg

2. Anwendungsbereich

Diese Arbeitsanweisung regelt die Abläufe für den Transport von Biomaterialien vom Einsender zur Zentralen Biobank Regensburg.

3. Zuständigkeiten

Der Einsender ist für das ordnungsgemäße Versenden der Biomaterialien gemäß dieser SOP verantwortlich.

Die Annahme der Materialien erfolgt durch einen Mitarbeiter des Eingangslabors des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg.

4. Begriffe und Abkürzungen

siehe Dokument „Begriffe und Abkürzungen“

5. Allgemein

Wenn Gewebe für eine Einlagerung in der Gewebebank vorgesehen ist, wird es nach der Entnahme so schnell wie möglich in das Institut für Pathologie am Uniklinikum Regensburg gebracht, da eine lange Transportzeit ohne Kühlung die Qualität der Biomaterialien negativ beeinflusst. Eine anzustrebende Zeitspanne, die zwischen der Entnahme und der Bearbeitung sowie Kühlung des Gewebes liegt, sind 30 Minuten. Wenn Gewebe von extern (also außerhalb des Uniklinikums Regensburg) zur Einlagerung in das Institut für Pathologie gesendet wird, ist eine Zeitspanne von maximal 45 Minuten von der Entnahme bis zur Bearbeitung und Kühlung anzustreben.

Nach der Entnahme wird das Gewebe nativ, also ohne Zugabe jeglichen Fixierungsmittels, in ein verschließbares Transportgefäß gegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass das Gefäß mit einem Patientenaufkleber versehen wird.

Grundlegend ist bei allen Schritten auf die Einhaltung hygienischer Grundregeln (z.B. Tragen von Handschuhen) zu achten um die Probenqualität nicht negativ zu beeinflussen.

6. Durchführung

6.1 Transport des Gewebes innerhalb des Universitätsklinikums Regensburg

Direkt im Anschluss an die Gewebeentnahme wird von einem Mitarbeiter des OP-Saals ein Mitarbeiter der Gewebebank telefonisch über die Entnahme informiert. Der Mitarbeiter der Gewebebank begibt sich unverzüglich zur genannten OP-Schleuse und holt das Gefäß mit dem entnommenen Gewebe sowie alle dazugehörigen Dokumente, wie den Probenbegleitschein (siehe Anlage 01), ab. Der Zeitpunkt der Übergabe wird auf dem Probenbegleitschein unter „Zeitpunkt Übergabe an Mitarbeiter Biobank“ dokumentiert. Der Transport des Gewebes erfolgt ohne Kühlung bei Raumtemperatur.

Der Mitarbeiter der Gewebebank bringt das Gewebe so schnell wie möglich in das Eingangslabor des Instituts für Pathologie und übergibt es den dortigen Mitarbeitern zur weiteren Bearbeitung.

6.2 Transport des Gewebes von einer externen Klinik in das Institut für Pathologie Regensburg

Direkt im Anschluss an die Gewebeentnahme wird vom Einsender ein Transportunternehmen verständigt, welches das Gewebe so schnell wie möglich ins Institut für Pathologie bringt. Die Uhrzeit der Übergabe des Gewebes an den Fahrer des Transportunternehmens wird auf dem Probenbegleitschein (siehe Anlage 01) unter „Zeitpunkt Übergabe an Taxi“ dokumentiert. Das Gefäß mit dem einzusendenden Gewebe, der Probenbegleitschein und eventuell weitere benötigte Unterlagen werden an den Fahrer übergeben. Der Transport des Gewebes erfolgt ohne Kühlung bei Raumtemperatur.

Der Fahrer des Transportunternehmens übergibt das Gefäß mit dem Gewebe sowie den Probenbegleitschein an den Mitarbeiter der Pforte im Institut für Pathologie. Dieser bringt die Proben unverzüglich in das Eingangslabor des Instituts für Pathologie zur weiteren Bearbeitung.

6.3 Annahme des Gewebes im Institut für Pathologie

Die Mitarbeiter des Eingangslabors überprüfen die Sendung gemäß der AA Probeneingangsprüfung (siehe QM-Handbuch des Instituts für Pathologie) und kontaktieren den Einsender bei offenen Fragen. Die Zeit des Eingangs des Gewebes im Institut für Pathologie wird auf dem Probenbegleitschein unter „Zeitpunkt der Probenannahme“ dokumentiert. Damit ist die Dauer des Transports nachvollziehbar.

7. Mitgeltende Unterlagen

QM-Handbuch des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg

8. Anlagen

Anlage 01: Probenbegleitschein

Erstellt:		Datum und Unterschrift:
Geprüft:		Datum und Unterschrift:
Freigegeben:		Datum und Unterschrift:

7 Literatur

1. Zwart H. Human Genome Project: History and Assessment. In: International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences: Elsevier; 2015. S. 311–7.
2. Heinrich PC, Löffler G, Petrides PE. Löffler, Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9., vollst. überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 2014. (Springer-Lehrbuch).
3. Collins Francis S. Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project. The New England Journal of Medicine 1999; 1999:28–37.
4. Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung: Stellungnahme 2004.
5. Hewitt R, Hainaut P. Biobanking in a fast moving world: an international perspective. J Natl Cancer Inst Monographs 2011; 2011(42):50–1. doi: 10.1093/jncimonographs/lgr005.
6. Walter Pytlik. Biobanken – Schatztruhen für die biomedizinische Forschung 2012.
7. Paskal W, Paskal AM, Dębski T, Gryziak M, Jaworowski J. Aspects of Modern Biobank Activity - Comprehensive Review. Pathol Oncol Res 2018; 24(4):771–85. doi: 10.1007/s12253-018-0418-4.
8. Souza YG de, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. AIDS 2013; 27(3):303–12. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835c1244.
9. Christoph Revermann AS. Biobanken für die humanmedizinische Forschung und Anwendung: Endbericht zum TA-Projekt 2006.
10. BÄK. Medizinische, ethische und rechtliche Aspekte von Biobanken 2017.
11. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Biobanken: Gewinnung, Aufbewahrung u. Nutzung von menschlichem biolog. Material: Medizinisch-ethische Richtlinien u. Empfehlungen 2006.
12. Harris JR, Burton P, Knoppers BM, Lindpaintner K, Bledsoe M, Brookes AJ et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. Eur J Hum Genet 2012; 20(11):1105–11. doi: 10.1038/ejhg.2012.96.
13. Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, Incoronato M, Bevilacqua P, Messina F et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. J Transl Med 2019; 17(1):172. doi: 10.1186/s12967-019-1922-3.
14. Artene S-A, Ciurea ME, Purcaru SO, Tache DE, Tataranu LG, Lupu M et al. Biobanking in a constantly developing medical world. ScientificWorldJournal 2013; 2013:343275. doi: 10.1155/2013/343275.
15. Liaño F, Am Torres. Biobancos: una nueva herramienta para la investigación clínica. Nefrologia 2009; 29(3):193–5. doi: 10.3265/Nefrologia.2009.29.3.5327.en.full.
16. Lawrence E, Sims J, Gander A, Garibaldi JM, Fuller B, Davidson B et al. The Barriers and Motivators to Using Human Tissues for Research: The Views of UK-Based Biomedical Researchers. Biopreserv Biobank 2020; 18(4):266–73. doi: 10.1089/bio.2019.0138.
17. Klingler C, Jagwitz-Biegnitz M von, Baber R, Becker K-F, Dahl E, Eibner C et al. Stakeholder engagement to ensure the sustainability of biobanks: a survey of potential users of biobank services. Eur J Hum Genet 2022; 30(12):1344–54. doi: 10.1038/s41431-021-00905-x.
18. Watson PH. Biobank classification: communicating biorepository diversity. Biopreserv Biobank 2014; 12(3):163–4. doi: 10.1089/bio.2014.1231.

19. Rush A, Christiansen JH, Farrell JP, Goode SM, Scott RJ, Spring KJ et al. Biobank classification in an Australian setting. *Biopreserv Biobank* 2015; 13(3):212–8. doi: 10.1089/bio.2015.0007.
20. Watson PH, Barnes RO. A proposed schema for classifying human research biobanks. *Biopreserv Biobank* 2011; 9(4):327–33. doi: 10.1089/bio.2011.0020.
21. Lieb W, Strathmann EA, Röder C, Jacobs G, Gaede KI, Richter G et al. Population-Based Biobanking. *Genes (Basel)* 2024; 15(1). doi: 10.3390/genes15010066.
22. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med* 2015; 12(3):e1001779. doi: 10.1371/journal.pmed.1001779.
23. About UK Biobank | UK Biobank [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.ukbiobank.ac.uk/about-biobank-uk/>.
24. Asslaber M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2007; 6(3):193–201. doi: 10.1093/bfgp/elm023.
25. Biobank der Stiftung PATH [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://path-biobank.org/index.php/de/>.
26. Waldmann A, Anzeneder T, Katalinic A. Patients and Methods of the PATH Biobank - A Resource for Breast Cancer Research. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(4):361–9. doi: 10.1055/s-0033-1360263.
27. Meslin and Goodman. *Biobanks and Electronic Health Records: Ethical and Policy Challenges in the Genomic Age* 2009.
28. Zika E, Paci D, Braun A, Rijkers-Defrasne S, Deschênes M, Fortier I et al. A European survey on biobanks: trends and issues. *Public Health Genomics* 2011; 14(2):96–103. doi: 10.1159/000296278.
29. Henderson GE, Cadigan RJ, Edwards TP, Conlon I, Nelson AG, Evans JP et al. Characterizing biobank organizations in the U.S.: results from a national survey. *Genome Med* 2013; 5(1):3. doi: 10.1186/gm407.
30. Huth V, Specht C, Illig T, Hummel M. Biobanken - Katalysatoren der biomedizinischen Forschung. *PM QM - Fachzeitschrift für pharmazeutische Medizin und Qualitätsmanagement* 2020; (2):115–8.
31. Shickle D, Griffin M, El-Arifi K. Inter- and intra-biobank networks: classification of biobanks. *Pathobiology* 2010; 77(4):181–90. doi: 10.1159/000292651.
32. Deutscher Ethikrat. *Humanbiobanken für die Forschung: Stellungnahme* 2010.
33. German Biobank Node: BBMRI-ERIC [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bbmri.de/ueber-gbn/bbmri-eric/>.
34. Home | BBMRI-ERIC: Making New Treatments Possible [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <http://www.bbmri-eric.eu/>.
35. Holub P, Swertz M, Reihs R, van Enckevort D, Müller H, Litton J-E. BBMRI-ERIC Directory: 515 Biobanks with Over 60 Million Biological Samples. *Biopreserv Biobank* 2016; 14(6):559–62. doi: 10.1089/bio.2016.0088.
36. BBMRI-ERIC Directory [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://directory.bbmri-eric.eu/ERIC/directory/#/catalogue>.

37. German Biobank Node: Wer wir sind [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bbmri.de/ueber-gbn/wer-wir-sind/>.
38. German Biobank Node: German Biobank Alliance [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bbmri.de/ueber-gbn/german-biobank-alliance/>.
39. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. German Biobank Alliance wächst weiter; 2019 [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/103470/German-Biobank-Alliance-waechst-weiter>.
40. SampleLocator [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://samplelocator.bbmri.de/>.
41. 2021_GBA-Infografik-DE-PPT [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.bbmri.de/fileadmin/user_upload/PDFs/2021_GBA-Infografik-DE-PPT.pdf.
42. TMF - DBR - Userportal. TMF - DBR - Userportal > Über uns [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.tmf-ev.de/unsere-arbeit/projekte/biobanken-register>.
43. TMF - Arbeitsgruppe Biobanken [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.tmf-ev.de/unsere-arbeit/arbeitsgruppen/arbeitsgruppe-biobanken>.
44. Semler SC. Deutsches Biobanken-Register und bisheriger Aufbau einer Biobanking-Community-Plattform 2012.
45. ISBER. Getting to know ISBER [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.isber.org/page/About>.
46. 10 Ideas Changing the World Right Now - TIME; 2009 [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1884779_1884782_1884766,00.html.
47. NAKO-Info-Flyer-10-seitig-2016 2016.
48. NAKO-TN-Broschüre-2018-Level-1 2018.
49. NAKO Studienablauf [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://nako.de/studie/studienablauf/>.
50. NAKO-Update-2019-01 2019.
51. Fick E-M, Anzeneder T, Katalinic A, Waldmann A. Bisphosphonates and their Role in Therapy for Breast Cancer - Results from the PATH Biobank. Geburtshilfe Frauenheilkd 2013; 73(5):412–21. doi: 10.1055/s-0032-1328502.
52. Johanna Wagner, Maria Anna Rapsomaniki, Stéphane Chevrier, Tobias Anzeneder, Claus Langwieder, August Dykgers et al. A Single-Cell Atlas of the Tumor and Immune Ecosystem of Human Breast Cancer 2019.
53. Hullam G, Antal P, Petschner P, Gonda X, Bagdy G, Deakin B et al. The UKB envirome of depression: from interactions to synergistic effects. Sci Rep 2019; 9(1):9723. doi: 10.1038/s41598-019-46001-5.
54. Ayers LW, Silver S, McGrath MS, Orenstein JM. The AIDS and Cancer Specimen Resource: role in HIV/AIDS scientific discovery. Infect Agents Cancer 2007; 2:7. doi: 10.1186/1750-9378-2-7.
55. Inventory Explorer [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://acsr1.com/inventory-explorer/>.

56. Salemi M, Lamers SL, Yu S, Oliveira T de, Fitch WM, McGrath MS. Phylodynamic analysis of human immunodeficiency virus type 1 in distinct brain compartments provides a model for the neuropathogenesis of AIDS. *J Virol* 2005; 79(17):11343–52. doi: 10.1128/JVI.79.17.11343-11352.2005.
57. Mitchell D. Krathwohl, Timothy W. Schacker, Jodi L. Anderson. Abnormal Presence of Semimature Dendritic Cells That Induce Regulatory T Cells in HIV-Infected Subjects 2006.
58. Hewitt RE. Biobanking: the foundation of personalized medicine. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(1):112–9. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834161b8.
59. Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. *EPMA J* 2015; 7:4. doi: 10.1186/s13167-016-0053-7.
60. Marko-Varga G. BioBanking as the central tool for translational medicine CTM issue 2013. *Clin Transl Med* 2013; 2(1):4. doi: 10.1186/2001-1326-2-4.
61. Olson JE, Bielinski SJ, Ryu E, Winkler EM, Takahashi PY, Pathak J et al. Biobanks and personalized medicine. *Clin Genet* 2014; 86(1):50–5. doi: 10.1111/cge.12370.
62. Stock G, Sydow S. Personalisierte Medizin. Paradigmenwechsel in der Arzneimittelforschung und -therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(11):1495–501. doi: 10.1007/s00103-013-1820-4.
63. Woopen C. Personalisierte Medizin - der Patient als Nutznießer oder Opfer? 2012 [Stand: 13.12.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ethikrat.org/jahrestagungen/personalisierte-medizin-der-patient-als-nutzniesser-oder-opfer/>.
64. Policiuc L, Buse M, Gulei D, Zimta AA, Braicu C, Irimie AI et al. The foundation of personalized medicine is the establishment of biobanks and their standardization. *JBUON* 2018:550–60.
65. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag. Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem.
66. Dr. Ernst-Dieter Jarasch. Mit molekularer Diagnostik zur Biomarker-basierten personalisierten Therapie 2018.
67. The Age of Personalized Medicine. Verfügbar unter: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_age_of_pmc_factsheet.pdf.
68. Cleeren E, van der Heyden J, Brand A, van Oyen H. Public health in the genomic era: will Public Health Genomics contribute to major changes in the prevention of common diseases? *Arch Public Health* 2011; 69(1):8. doi: 10.1186/0778-7367-69-8.
69. DIRECT - Diabetes Research on Patient Stratification [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://directdiabetes.org/>.
70. DIRECT Patient Information Sheet: Version 5.0 2012.
71. Vaught JB, Henderson MK, Compton CC. Biospecimens and biorepositories: from afterthought to science. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(2):253–5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1179.
72. Vaught J. Biobanking Comes of Age: The Transition to Biospecimen Science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; 56:211–28. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103246.

73. Moore HM, Compton CC, Alper J, Vaught JB. International approaches to advancing biospecimen science. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(5):729–32. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0021.
74. Bonizzi G, Capra M, Cassi C, Taliento G, Pala O, Sajjadi E et al. Biobank for Translational Medicine: Standard Operating Procedures for Optimal Sample Management. *J Vis Exp* 2022; (189). doi: 10.3791/63950.
75. Vaught J. Developments in biospecimen research. *Br Med Bull* 2015; 114(1):29–38. doi: 10.1093/bmb/ldv012.
76. LaBaer J, Miceli JF, Freedman LP. What's in a sample? Increasing transparency in biospecimen procurement methods. *Nat Methods* 2018; 15(5):303–4. doi: 10.1038/nmeth.4684.
77. OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres 2007.
78. OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases 2009.
79. ISBER. Best Practices for Repositories: Fourth Edition 2018.
80. ISBER. Best Practices: Recommendations for repositories: Addendum 1: Liquid nitrogen-based cryogenic storage of specimens 2019.
81. Maimuna Mendy, Elodie Caboux, Rita T. Lawlor, Jessica Wright, Christopher P. Wild. Common minimum technical standards and protocols for biobanks dedicated to cancer research 2017.
82. Molecular Medicine Ireland. MMI Guidelines for Standardised Biobanking 2010.
83. National Cancer Institute. NCI Best practices for biospecimen resources 2016.
84. ISO. ISO 20387:2018.
85. German Biobank Node: QM-Manual [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bbmri.de/service/produkte/qm-manual/>.
86. ISO. ISO in brief_EN_2018.
87. ISO. ISO - About us [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.iso.org/about-us.html>.
88. Bilodeau A. Discover the OECD - Better policies for better lives.
89. OECD. Members and partners; 2025 [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.oecd.org/en/about/members-partners.html>.
90. Campbell LD, Astrin JJ, DeSouza Y, Giri J, Patel AA, Rawley-Payne M et al. The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process. *Biopreserv Biobank* 2018; 16(1):3–6. doi: 10.1089/bio.2018.0001.
91. IARC-brochure_05-2024_EN 2023 [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2024/05/brochure-IARC-2023-12pages-EN_2024.pdf.
92. IARC BIOBANK: Home [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://ibb.iarc.fr/>.
93. University College Dublin - Molecular Medicine Ireland. Verfügbar unter: <https://www.ucd.ie/t4cms/UCD--MMI.pdf>.
94. National Cancer Institute. About NCI - Overview and Mission [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-nci/overview>.

95. German Biobank Node: QM-Manual [Stand: 04.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bbmri.de/biobanking/qualitaetsmanagement/qm-manual/>.
96. Mechanic L, Mendez A, Merrill L, Rogers J, Layton M, Todd D et al. Planned variation in preanalytical conditions to evaluate biospecimen stability in the National Children's Study (NCS). *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(12):2287–94. doi: 10.1515/ccm-2013-0454.
97. Massett HA, Atkinson NL, Weber D, Myles R, Ryan C, Grady M et al. Assessing the need for a standardized cancer HUMAN Biobank (caHUB): findings from a national survey with cancer researchers. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2011; 2011(42):8–15. doi: 10.1093/jncimonographs/lgr007.
98. Blasio P de, Biunno I. New Challenges for Biobanks: Accreditation to the New ISO 20387:2018 Standard Specific for Biobanks. *BioTech (Basel)* 2021; 10(3). doi: 10.3390/biotech10030013.
99. Deutsche Akkreditierungsstelle - Home; 2025 [Stand: 08.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.dakks.de/de/home.html>.
100. Akkreditierungssymbol - DAkkS - Deutsche Akkreditierungsstelle; 2025 [Stand: 08.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.dakks.de/de/akkreditierungssymbol.html>.
101. Betsou F, Bilbao R, Case J, Chuaqui R, Clements JA, Souza Y de et al. Standard PREanalytical Code version 3.0. *Biopreserv Biobank* 2018. doi: 10.1089/bio.2017.0109.
102. Betsou F, Lehmann S, Ashton G, Barnes M, Benson EE, Coppola D et al. Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical code. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(4):1004–11. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1268.
103. Nussbeck SY, Benson EE, Betsou F, Guadagni F, Lehmann S, Umbach N. Is there a protocol for using the SPREC? *Biopreserv Biobank* 2013; 11(5):260–6. doi: 10.1089/bio.2013.1152.
104. Annaratone L, Palma G de, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch* 2021; 479(2):233–46. doi: 10.1007/s00428-021-03151-0.

8 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christoph Brochhausen-Delius für die Überlassung des Themas, den kontinuierlichen Input mit Verbesserungsvorschlägen und Themenschwerpunkten sowie die Betreuung im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Ich denke gern an die freundliche und vertrauensvolle Zusammenarbeit zurück.

Ebenso danke ich dem gesamten Team des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg, welches mich in die Abläufe innerhalb des Instituts eingeführt hat und mir bei Bedarf stets mit wertvollen Tipps zur Seite stand. Besonderer Dank gilt hierbei den Mitarbeitern der Biobank sowie der Elektronenmikroskopie, da diese mich bei Fragen immer unterstützt und motiviert haben.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie, die mir über den langen und nicht immer einfachen Weg bis zum Studium der Humanmedizin stets unterstützend, motivierend und liebevoll zur Seite stand. Ganz besonderer Dank gilt hierbei meinem Ehemann Matthias, der mir seit Jahren den Rücken für berufliche Herausforderungen freihält, mir mit gutem Rat und einem Lächeln beisteht und mir die Kraft gibt, Hindernisse jeglicher Art zu meistern.

Zuletzt sollen selbstverständlich die Patienten und Patientinnen nicht unerwähnt bleiben, die sich bereiterklärt haben, Gewebe in der Biobank einzulagern und somit die eigentliche Arbeit der Zentralen Biobank der Universität Regensburg zu ermöglichen. Ohne mutige Patient/innen, die sich für innovative medizinische Methoden einsetzen, wären wissenschaftliche Arbeiten wie diese unmöglich.

Vielen Dank!