

Masterarbeit

**Molekulare Onkologie -
Voraussetzungen für den Aufbau und die Integration
einer Molekularpathologie
(Projektplanung für ein Labor im niedergelassenen Bereich)**

eingereicht von
Katharina Wagner

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science (MSc) an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt im Rahmen des
Universitätslehrgangs Master of Science Medizinische Genetik
(Am Institut für Humangenetik)

unter der Anleitung von Betreuerin Frau Prof. Horejsi

Mauerbach, 04. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	1
DANKSAGUNG	2
ZUSAMMENFASSUNG	3
ABSTRACT	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG	10
2. DEFINITION MOLEKULARPATHOLOGIE	11
2.1 ONKOGENESE	11
2.1.1 Onkogene	12
2.1.2 Tumorsuppressorgene	12
2.2 BEDEUTUNG VON MOLEKULARPATHOLOGISCHEN ANALYSEN FÜR DIAGNOSE, THERAPIE UND PROGNOSE	12
2.3 MOLEKULARPATHOLOGISCHES METHODENSPEKTRUM	13
2.3.1 Immunhistochemie	14
2.3.2 PCR	14
2.3.3 Real-Time PCR (RT-PCR)	15
2.3.4 Droplet Digital PCR (ddPCR)	15
2.3.5 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)	15
2.3.6 Array-based Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH) /	16
Single Nucleotide Polymorphism-Array (SNP-Array)	16
2.3.7 Fragmentanalyse (Genescan)	16
2.3.8 Sanger Sequenzierung	16
2.3.9 Pyrosesequenzierung	17
2.3.10 Next Generation Sequencing (NGS)	17
2.3.11 Nachweis der Mikrosatelliteninstabilität	18
2.3.12 In-Situ-Hybridisierung (ISH)/ Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH)	18
3. AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND	19
3.1 KOMPETENZENTREN	19
3.2 TUMORBOARD	19
3.3 WHOLE EXOME SEQUENCING (WES)/WHOLE GENOME SEQUENCING (WGS)/WHOLE TRANSCRIPTOME SEQUENCING (WTS)	20
3.4 EPIGENETIK	20
3.5 LIQUID BIOPSY	21
3.6 ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI)	21
4. METHODIK	22
4.1 PUBMED/RESEARCH GATE/GOOGLE SCHOLAR/ONLINE-FACHZEITSCHRIFTEN BZW. FACHZEITSCHRIFTEN/MEDIZINISCHE FOREN/MEDIZINISCHE LEXIKA: LITERATURANALYSE	22
4.2 LEITLINIEN UND KORRESPONDIERENDE QUELLEN	23
4.3 KASSENVERTRÄGE	23
4.4 GENTECHNIKGESETZ (GTG)	24
4.5 EXPERTENINTERVIEW	24

4.5.1	Expertenauswahl (Sampling).....	27
4.5.2	Rekrutierung der Experten/Expertinnen und Setting	28
4.5.3	Auswertung der Daten	28
4.5.4	Qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring.....	28
4.5.4.1	Materialauswahl.....	30
4.5.4.2	Festlegung der Analyserichtung.....	32
4.5.4.3	Strukturierende Inhaltsanalyse.....	34
4.5.4.4	Kategoriesysteme.....	34
4.5.4.5	Gütekriterien.....	35
4.5.4.6	Ethische Grundsätze.....	36
5.	VORAUSSETZUNGEN FÜR DEN AUFBAU EINER MOLEKULARPATHOLOGIE	37
5.1	RECHTLICHER RAHMEN (GTG).....	37
5.1.1	Einteilung der Analysetypen nach GTG § 65.....	37
5.1.2	Anforderung an Leiter/Leiterin der Einrichtung und Laborleitung nach §68a GTG.....	38
5.1.3	Zulassung der Einrichtung nach §68 und Eintrag in das Genanalyseregister gemäß §79 GTG.....	40
5.1.4	Zusammenfassung der rechtlichen Voraussetzungen laut Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) unter Einbezug des GTG [38].....	42
5.2	KASSENVERTRÄGE (NIEDERGELASSENER BEREICH).....	44
5.3	ANFORDERUNGEN AN DIE QUALITÄTSSICHERUNG	44
5.4	UNTERSUCHUNGSPORTFOLIO	46
5.5	RÄUMLICHE VORAUSSETZUNGEN	48
5.5.1	Prä-PCR-Bereich	49
5.5.2	Post-PCR-Bereich.....	49
5.6	LABORAUSTATTUNG	49
5.6.1	Personal.....	49
5.6.2	Hardware und Verbrauchsmaterialien.....	50
5.6.3	Software	50
5.7	DOKUMENTATION DER ANALYSENERGEBNISSE.....	51
5.8	BEFUNDE.....	51
5.9	DATENSCHUTZ.....	52
5.9.1	Computergestützte Daten.....	53
5.9.2	Nicht computergestützte Daten.....	54
5.9.3	Geheimhaltungspflicht	54
5.10	UNTERSUCHUNGSANORDNUNG, GENETISCHE BERATUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG	54
6.	PROJEKTPLANUNG FÜR DEN AUFBAU UND DIE INTEGRATION EINER MOLEKULARPATHOLOGIE FÜR EIN LABOR	
	IM NIEDERGELASSENEN BEREICH	56
6.1.	GRUNDLEGENDE KRITERIEN ZUR GERÄTEAUSWAHL.....	56
6.1.1	Automatisierte Nukleinsäure-Isolierung.....	57
6.1.2	Thermocycler.....	58
6.1.3	RT-PCR Thermocycler	58
6.1.4	Sequenziergerät	59
6.1.5	NGS-Plattform	59
6.1.6	BioAnalyzer.....	60
6.1.7	Gelelektrophoresekammer mit Fotodokumentation versus automatisierte Analyse von PCR-Produkten.....	61
6.1.8	Nanodrop (Spektralphotometer) und Qubit (Fluorometer)	62
6.1.9	Droplet Digital PCR System	63
6.1.10	Sicherheitswerkbank	63
6.1.11	Doppelkopf-Mikroskop, Zentrifugen, Pipetten, Kleingeräte/weitere Ausrüstung, Lagerungsmöglichkeiten	64
6.2	EXEMPLARISCHE FESTLEGUNG EINES UNTERSUCHUNGSPORTFOLIOS UND METHODENSPEKTRUMS.....	65

6.3 IDEALISIERTES LABOR-SETUP (RÄUMLICHKEITEN UND TECHNISCHE AUSSTATTUNG)	68
6.3.1 Schleuse.....	68
6.3.2 Präanalytik 1 (Prä-PCR)	69
6.3.3 Präanalytik 2 (Prä-PCR)	69
6.3.4 PCR-Setup (Prä-PCR).....	70
6.3.5 NGS (Post-PCR).....	71
6.3.6 Amplifikation mit unterschiedlichen Methoden (Post-PCR).....	72
6.3.7 Detektion der Amplifikation (Post-PCR).....	73
6.3.8 Reinigung und Lagerung.....	73
6.3.9 Auswertung	74
6.3.10 Personalplanung.....	74
6.4 BEISPIELHAFTE KOSTENAUFSTELLUNG (LABORGERÄTE)	75
6.5 GESCHÄTZTER ZEITLICHER RAHMEN FÜR DIE LABORETABLIERUNG	79
7. BEDARFERHEBUNG UND ANFORDERUNGEN AN EIN MOLEKULARPATHOLOGISCHES LABOR MITTELS	
EXPERTENINTERVIEWS	80
7.1 RELEVANZ DER MOLEKULARPATHOLOGIE	80
7.2 MOLEKULARPATHOLOGIE IM NIEDERGELASSENEN BEREICH	82
7.3 MOLEKULARPATHOLOGIE AN ZENTREN/INSTITUTEN.....	83
7.4 ENTWICKLUNGSPROGNOSE FÜR MOLEKULARPATHOLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	84
7 DISKUSSION.....	85
8 CONCLUSIO	88
LITERATURVERZEICHNIS	90
ANHANG	110
[1] FRAGEBOGEN EXPERTENINTERVIEW	110
[2] EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG EXPERTENINTERVIEW	113
[3] PREISINFORMATION FIRMA BIORAD (SCREENSHOT: E-MAIL).....	115

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Mauerbach, am 04. Juni 2022

Katharina Wagner, eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mir während meiner Masterarbeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Hervorheben möchte ich meine Studienkollegin Tamara Kalchbrenner, die mir durch Ihre praktische Erfahrung wertvolle Tipps geben konnte.

Für die hervorragende Betreuung von universitärer Seite bedanke ich mich außerordentlich bei Frau Prof. Horejsi.

Besonderer Dank gebührt meinem Mann, der mich die gesamte Studienzeit hindurch unterstützt und mir eine unbeschwerte Studienzeit ermöglicht hat.

Mauerbach, am 04. Juni 2022

Katharina Wagner, eh

Zusammenfassung

Hintergrund

In den letzten zwei Jahrzehnten schritt die Entwicklung der molekulargenetischen Diagnostik unaufhaltsam voran. In diesem Zusammenhang hat die Molekularpathologie rasant an Bedeutung für Diagnose, Therapie und Prognose gewonnen. Der therapeutische Ansatz geht vermehrt von einer „one-fits-all“ in Richtung individualisierte, zielgerichtete Therapie. Die jährliche Zunahme von Krebserkrankungen, die Komplexität bzw. Heterogenität der einzelnen Entitäten, Zugänglichkeit der Tumore und Diagnosezeitpunkt stellen eine große Herausforderung dar. Aus diesem Grund rückt die Etablierung eigener Molekularpathologien auch im niedergelassenen Bereich zunehmend in den Fokus. Die doch sehr breite und aufwendige molekulare Diagnostik, die bis jetzt meist zentralisiert an den Universitäten und deren spezialisierten Instituten in Österreich durchgeführt wird, fordert zunehmend mehr Raum in der Onkologie/Pathologie. Die Logistik, der zeitliche Aspekt, das zunehmende Probenaufkommen und die Priorisierung einzelner Proben werfen die Frage auf wie sich die Laborlandschaft in Österreich diesbezüglich zukünftig entwickeln wird.

Methode

Mittels Literaturrecherche und Experteninterviews wurden zur Erörterung der Voraussetzungen für die Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich folgende Themenbereiche erschlossen: Rechtlicher Rahmen, mögliches Labor-Setup, diagnostisches Angebot, Relevanz der Molekularpathologie, aktuelle Diagnostiklandschaft, Chancen und Probleme für Molekularpathologien im niedergelassenen Bereich versus Zentren/Institute, Prognose für Laborlandschaft und Bedarfserhebung für ein molekularpathologisches Labor.

Schlussfolgerung

Der Bedarf an molekularpathologischen Analysen steigt zunehmend an (Inzidenz/ Prävalenz, neue Therapie Targets). Ohne Veränderungen im Erstattungswesen bleibt die Etablierung von molekularpathologischen Laboren im extramuralen Bereich und damit die Entlastung im intramuralen Sektor schwierig. Zukünftig wird die Zentralisierung (Fusionen, Kooperationen) vermutlich weiter voranschreiten.

Schlagwörter:

Molekularpathologie – Niedergelassener Bereich – Laboraufbau – genetische Diagnostik

Abstract

Background

In the last two decades, the development of molecular genetic diagnostics has progressed inexorably. In this context, molecular pathology has rapidly gained importance for diagnosis, therapy and prognosis. The therapeutic approach is increasingly moving from a "one-fits-all" towards individualized, targeted therapy. The annual increase in cancer cases, the complexity and heterogeneity of the individual entities, accessibility of the tumors and the time of diagnosis represent a major challenge. For this reason, the establishment of molecular pathologies in private practice is increasingly coming into focus. The very broad and complex molecular diagnostics, which until now have mostly been carried out centrally at the universities and their specialized institutes in Austria, are increasingly demanding more space in oncology/pathology. The logistics, the time aspect, the increasing number of samples and the prioritization of individual samples raise the question of how the laboratory landscape in Austria will develop in this regard in the future.

Methods

By means of literature research and expert interviews, the following topics were developed in order to discuss the requirements for establishing molecular pathology in the private sector: Legal framework, possible laboratory setup, diagnostic services, relevance of molecular pathology, current diagnostic landscape, opportunities and problems for molecular pathologies in the private sector versus centers/institutes, prognosis for laboratory landscape and needs assessment for a molecular pathological laboratory.

Conclusion

The need for molecular pathological analyzes is increasing (incidence/prevalence, new therapy targets). Without changes in the reimbursement system, the establishment of molecular pathology laboratories in the extramural area and thus the relief in the intramural sector will remain difficult. In the future, centralization (mergers, cooperation) will probably continue.

Key Words

Molecular pathology – private sector – laboratory set up – genetic diagnostics

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Mutationsmuster in verschiedenen Tumorentitäten
Abbildung 2	Schematische Darstellung zur molekularpathologischen Diagnostik
Abbildung 3	Krebserkrankungen in Österreich: 1) Prävalenz, 2) Inzidenz und Mortalität 2015 – 2019
Abbildung 4	Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht (2019)
Abbildung 5	Ausgewählte prädiktive Biomarker (Mutationen) und deren Häufigkeiten bei den entsprechenden soliden Tumoren
Abbildung 6	Mögliches Labor-Set Up für molekularpathologische Analysen
Abbildung 7	Schematische Darstellung "Projektplanung: Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich"
Abbildung 8	Exemplarische Darstellung der einzelnen Schritte der Extraktion genomischer DNA
Abbildung 9	Technologische Entwicklung der Sequenzierungen
Abbildung 10	Häufig genutzte NGS-Plattformen im Vergleich; Stand 2015
Abbildung 11	Schematischer Aufbau einer Gelelektrophorese
Abbildung 12	Beispielhafte Fotodokumentationseinheit im stand-alone Format der Firma NIPPON Genetics Europe
Abbildung 13	Idealisierte Raumplanung entsprechend dem exemplarischen diagnostischen Angebot
Abbildung 14	Zeitlicher Rahmenplan zur Etablierung eines molekularpathologischen Labors
Abbildung 15	Prognostische Einschätzung der Krebsprävalenz bis 2030 in Österreich

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AI	Artificial Intelligence
AKH	Allgemeines Krankenhaus
AML	Akute myeloische Leukämie
Array-CGH	Array-based Comparative Genomic Hybridization
ATP	Adenosintriphosphat
BMSGPK	Bundesministerium für Gesundheit, Soziales, Pflege und Konsumentenschutz
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cfDNA	cell free DNA
cfmiRNA	cell free mitochondrial RNA
CISH	Chromogen-In-Situ-Hybridisierung
CML	Chronische myeloische Leukämie
CNV(s)	Copy Number Variation(s)
CTC(s)	Circulating Tumor Cell(s)
ddPCR	Droplet Digital PCR
DGHODEutsche	Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
d.h.	das heißt
DNA	Deoxyribonucleic Acid
dNTP(s)	desoxy-NukleosidTriPhosphat(e)
ddNTP(s)	didesoxy-NukleosidTriPhosphat(e)
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
FFPET	Formalin-Fixed Paraffin embedded Tissue (Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe)
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
ggf.	gegebenenfalls
GIST	Gastrointestinal Stromal Tumor
GTG	Gentechnikgesetz
HRD	Homologous recombination deficiency

INDEL(S)	Zusammenfassende Bezeichnung für Insertionen und Deletionen im Genom mit ähnlichem Effekt
inkl.	inklusive
ISH	In-Situ-Hybridisierung
IT	Informationstechnologie
IVD	In-vitro-Diagnostik
kb	Kilobasen
LIMS	Laborinformations- und Managementsystem
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mind.	mindestens
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MNV(s)	Multi Nucleotide Variant(s)
MP	Molekularpathologie
MPN(s)	Myeloproliferative Neoplasie(n)
MRD	Minimal Residual Disease
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MUW	Medizinische Universität Wien
NGS	Next Generation Sequencing
OU	Online-Umfrage
ÖGH	Österreichische Gesellschaft für Humangenetik
PCR	Polymerase Chain Reaction/ Polymerasekettenreaktion
qPCR	quantitative PCR
RNA	Ribonucleic Acid
RT-PCR	Real Time PCR
s.	siehe
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNP-Array	Single Nucleotide Polymorphism-Array
SNV(s)	Single Nucleotide Variant(s)
sog.	sogenannte(s)
SOP(s)	Standard Operating Procedure(s)/ Standardarbeitsanweisung(en)
TKI(s)	Tyrosinkinase-Inhibitor(en)
u.a.	unter anderem/unter anderen
usw.	und so weiter
u.U.	unter Umständen

u.v.m.	und vieles mehr
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WAGG	Wissenschaftlicher Ausschuss für Genanalyse und Gentherapie der Gentechnikkommission
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
WTS	Whole Transcriptome Sequencing
z. B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Grundprinzipien eines leitfadengestützten Interviews
Tabelle 2	Stärken und Schwächen/Risiken eines Experteninterviews
Tabelle 3	Kennzeichen der persönlich ausgewählten Experten/Expertinnen (MP)
Tabelle 4	Teilnehmer/Teilnehmerinnen an der anonymen Online-Umfrage (OU)
Tabelle 5	Gütekriterien gemäß Mayring
Tabelle 6	Exemplarische Mutationsanalysen für einzelne Tumorentitäten (PANEL-Diagnostik)
Tabelle 7	Exemplarisches Untersuchungsportfolio im Bereich von hämatologischen Neoplasien
Tabelle 8	Exemplarisches Diagnosespektrum für Stoffwechselerkrankungen und im Rahmen der Chimärismusanalyse
Tabelle 9	Beispielhafte Kostenaufstellung (Laborgeräte) anhand eigener Recherche
Tabelle 10	Kategorienbildung

1. Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist die Erfolgsgeschichte der Hämatonkologie. Während anfangs das mittlere Überleben für Patienten bei ca. vier Jahren lag, verbesserte sich die Prognose mit Einführung sogenannter Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) drastisch. Mit zunehmender Weiterentwicklung dieser zielgerichteten Therapie und der molekulargenetischen Diagnostik ist heutzutage eine vergleichsweise normale Lebenserwartung möglich. Aktuelle Studien belegen sogar die Möglichkeit einer therapiefreien Remission unter bestimmten diagnostischen Voraussetzungen.

Einen vergleichbaren Verlauf wünscht man sich selbstverständlich in allen Bereichen der Onkologie. Die Komplexität bzw. Heterogenität der unterschiedlichen Erkrankungen, Zugänglichkeit der Tumoren und Diagnosezeitpunkt spielen dabei eine entscheidende Rolle und machen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit auf jeder Ebene unabdingbar.

Gerade aus diesem Grund gewinnt die Etablierung eigener Molekularpathologien auch im niedergelassenen Bereich zunehmend an Bedeutung. Die doch sehr breite und aufwändige molekulare Diagnostik, die bis jetzt meist sehr zentralisiert an den Universitäten und deren spezialisierten Instituten in Österreich durchgeführt wird, fordert zunehmend mehr Raum in der Onkologie. Die Logistik, der zeitliche Aspekt, das zunehmende Probenaufkommen und die Priorisierung einzelner Proben machen eine Umstrukturierung der Laborlandschaft in Österreich für die Zukunft unabdingbar. Im Rahmen meiner Masterarbeit werde ich die Aufgaben einer Molekularpathologie, ihre Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Prognose und einen exemplarischen Aufbau einer Molekularpathologie mit den entsprechenden Voraussetzungen für den niedergelassenen Bereich darstellen.

2. Definition Molekularpathologie

„Die Molekularpathologie umfasst die Durchführung molekularbiologischer Untersuchungsmethoden (z. B. Polymerasekettenreaktion, Sequenzierung, u.a.) an einem vom Pathologen nach dem entsprechenden mikroskopischen Bild ausgewählten Zell- und Gewebematerial“ [1].

2.1 Onkogenese

Eine neoplastische Zelltransformation ist durch genetische und epigenetische Veränderungen bedingt. Die genaue Anzahl ist dabei unbekannt und von Tumor zu Tumor variabel. Das Spektrum der Veränderungen beinhaltet Punktmutationen, numerische und strukturelle chromosomale Anomalien, Verluste, Zugewinne und Rearrangements.

Charakterisierung von Tumorzellen nach molekularbiologischen Gesichtspunkten [2]:

- Selbstversorgung mit Wachstumssignalen
- Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen
- Umgehung der Apoptose
- Unbegrenzte replikative Potential
- Fortwährende Angiogenese
- Gewebsinvasion und Metastasierung.

Gegenwärtig zählen ebenfalls die folgenden Aspekte zu den charakterisierenden Eigenschaften von Tumorzellen [3]:

- Genomische Instabilität und Mutationen
- Tumorfördernde Entzündung
- Spezifische Veränderungen des Energie- und Intermediärstoffwechsels
- Veränderte Immunantwort

Diese Charakteristika treten aufgrund von Veränderungen in bestimmten Genen auf. Zu diesen Genen zählen die Protoonkogene und die Tumorsuppressorgene.

2.1.1 Onkogene

Protoonkogene haben einen positiv regulierenden Effekt auf beispielsweise das Wachstum und die Proliferation von Tumorzellen. Sie kodieren für verschiedene Proteine wie Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Signaltransduktoren, Proteinkinasen oder Transkriptionsfaktoren. Somatische Mutationen der Protoonkogene aktivieren diese zu Onkogenen (dominante Wirkung). Diese Aktivierung kann zur unkontrollierten Proliferation (z. B. *KIT*, *RAS*-Gene) führen. So können durch entsprechende Mutationen veränderte Proteineigenschaften oder auch eine übermäßige Produktion eines Onkoproteins entstehen. Eine monoallelische Mutation ist ausreichend für die Stimulation der Zellteilung im Gegensatz zu den Tumorsuppressorgenen.

2.1.2 Tumorsuppressorgene

Eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen erfolgt normalerweise aufgrund einer biallelischen Veränderung. Eine Kombination von Punktmutationen, Genverlusten durch Chromosomenaberrationen oder einen epigenetischen Mechanismus, wie DNA-Hypermethylierung, können dafür verantwortlich sein [4]. Bei sporadischen Tumoren treten die Veränderungen in beiden Allelen unabhängig voneinander auf.

Bei familiären Formen wird ein mutiertes Allel von einem Elternteil ererbt, das zunächst rezessiv wirkt. Gemäß der „Two-Hit-Hypothese“, erst wenn das verbleibende intakte Allel durch eine zweite – somatische – Mutation inaktiviert wird, kommt es zur Tumorentstehung. Häufig inaktivierte Tumorsuppressorgene in Tumoren sind z. B. *TP53*, *BRCA1* und 2.

2.2 Bedeutung von molekularpathologischen Analysen für Diagnose, Therapie und Prognose

Der therapeutische Ansatz geht zunehmend von einer „one-fits-all“ in Richtung individualisierte, zielgerichtete onkologische Therapie. In diesem Zusammenhang hat die Molekularpathologie rasant an Bedeutung gewonnen [5, 6, 7].

Für jede Tumorentität und deren Subtypen existieren prädikative, prognostische und diagnostische Indikationen für molekularpathologische Analysen. Die daraus gewonnenen Daten wiederum müssen im Gesamtkontext mit der Klinik gebracht werden, um eine möglichst erfolgversprechende Therapie zu gewährleisten.

2.3 Molekularpathologisches Methodenspektrum

In den letzten zwei Jahrzehnten schritt die Entwicklung der molekulargenetischen Diagnostik unaufhaltsam voran. Gerade die neuen Technologien ermöglichen eine umfassende genetische Analyse mit hoher Sensitivität.

Durch die hohe Heterogenität und Komplexität in der Onkologie (vgl. Abb. 1 und 2 im Folgenden), ergibt sich ein individuelles methodisches Spektrum der genetischen Analysemethoden.

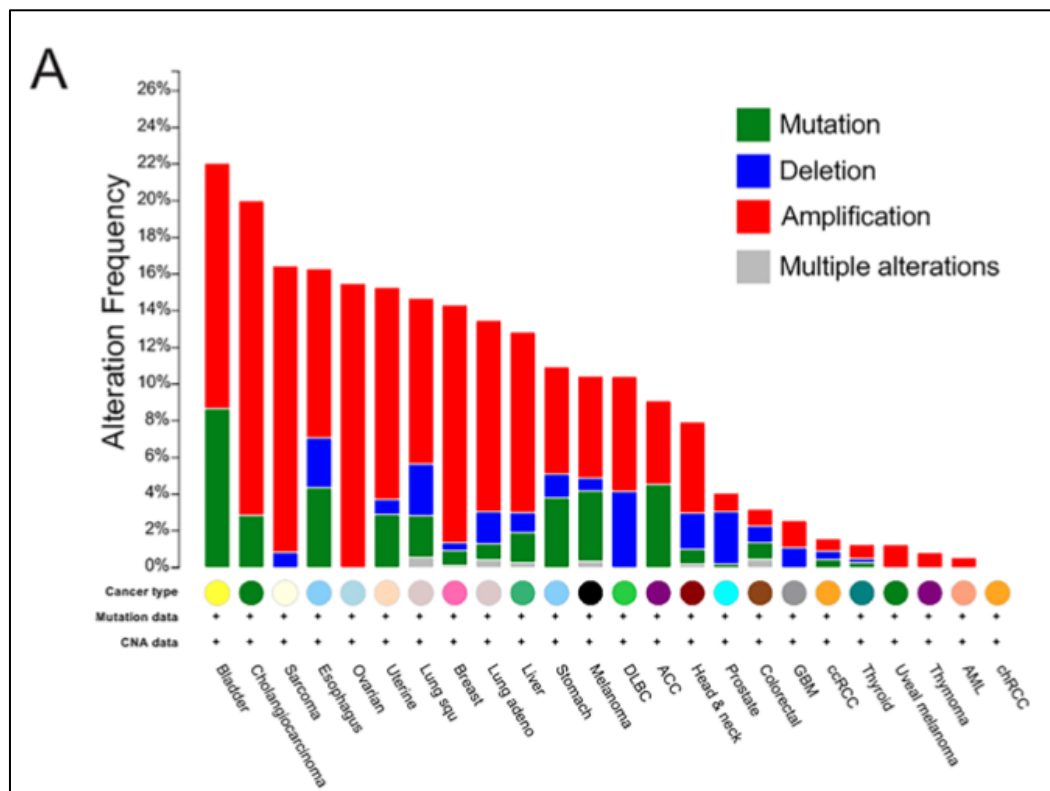


Abbildung 1: Mutationsmuster in verschiedenen Tumorentitäten [8]

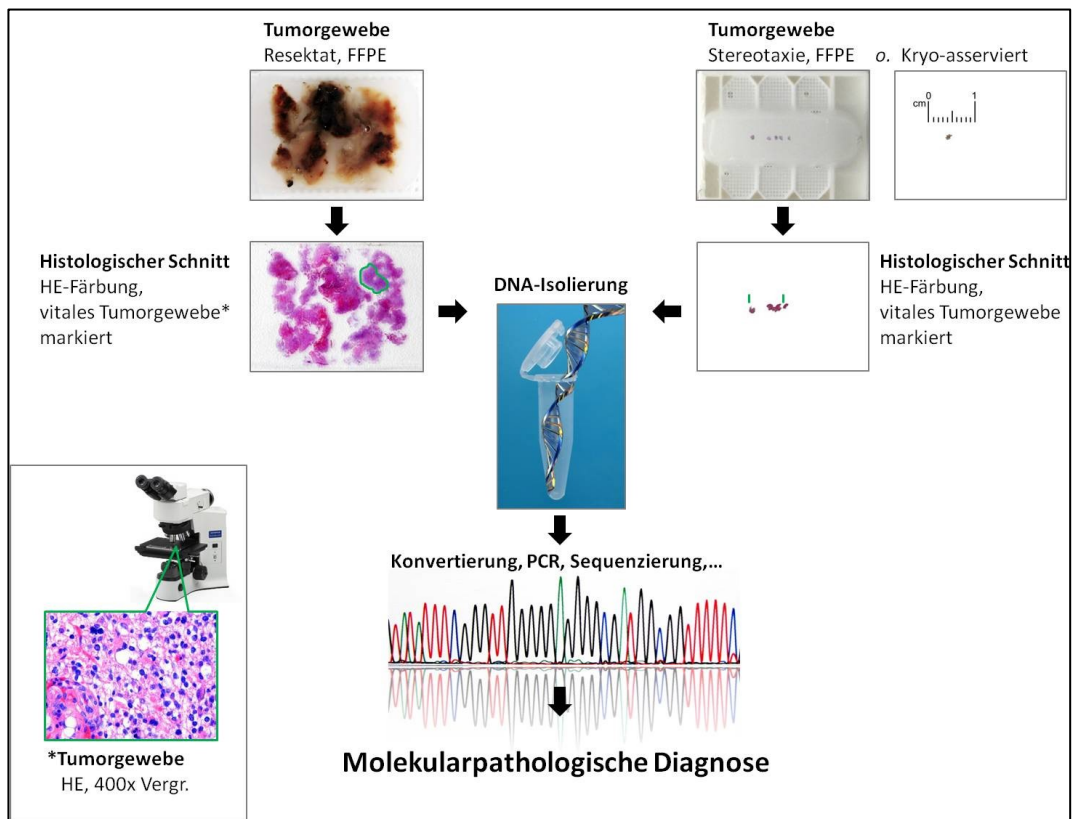


Abbildung 2: Schematische Darstellung zur molekularen pathologischen Diagnostik [1]

2.3.1 Immunhistochemie

Immunhistochemie dient der Untersuchung von Geweben. Dabei werden häufig Zell- oder Gewebestrukturen mit an Antikörper gekoppelten Farbstoffen sichtbar gemacht. In der Onkologie dient diese Technik der Identifikation von Tumoren bzw. therapeutischen Markern. Durch das Expressionsmuster der Oberflächenantigene kann das Gewebe dem Ursprungsgewebe bzw. dem Drug Target zugewiesen werden [9].

2.3.2 PCR

Die PCR bildet den Grundpfeiler der molekulargenetischen Diagnostik und bildet auch die Basis für weiterentwickelte Methoden bzw. Technologien.

Die PCR dient der selektiven in vitro Amplifikation eines DNA-Abschnittes. Die Spezifität wird durch den Einsatz von individuell synthetisierten Oligonukleotidprimern bestimmt. Diese sequenzspezifischen, komplementären Primer flankieren die zu amplifizierende Target-DNA. In repetitiven Zyklen bestehend aus Denaturierung, Primer-Annealing und Elongation, erfolgt temperaturabhängig die Amplifikation der Target-DNA. Mittels eines Farbstoffes und Gelelektrophorese lässt sich das PCR-Produkt sichtbar machen und mit

Hilfe eines Größenstandards identifizieren. Mit dieser Methode lassen sich geringe DNA-Mengen effektiv vervielfältigen und nachweisen [10].

2.3.3 Real-Time PCR (RT-PCR)

Bei der RT-PCR wird mittels Fluoreszenzfarbstoffe die Zunahme von PCR-Produkten in Echtzeit verfolgt. Häufig wird sie für quantitative Analysen verwendet (qPCR). Durch unterschiedliche fluoreszenzmarkierte Sonden, die in jedem Zyklus mittels Laser erfasst werden, lässt sich ein quantitatives Verhältnis zwischen Mutation und Wildtyp ermitteln. Die RT-PCR dient dem schnellen Nachweis bzw. Ausschluss einzelner Mutationen [10].

2.3.4 Droplet Digital PCR (ddPCR)

Die ddPCR (absolute Quantifizierung von DNA bzw. RNA) ist eine weiterführende Entwicklung der quantitativen PCR. Durch den Ansatz der Einzelmolekül-Technologie (Vereinzelung auf möglichst nur ein Zielmolekül pro Reaktionskammer mittels Tröpfchen einer Wasser-Öl-Emulsion) wird die Quantifizierung von bisher nur sehr schwer zugänglichen Zielen bzw. Zielgenen möglich.

Detektion seltener Transkripte, sehr niedriger Pathogenlevels, somatischer Varianten, Onkogene, Quantifizierung von NGS Libraries, Validierung von Sequenziererergebnissen und Analyse von Methylierungsmuster sowie CNVs in genomischer und mitochondrialer DNA können mit dieser Methode erreicht werden [11].

2.3.5 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)

Die MLPA dient der Detektion von Dosisunterschieden von bis zu 50 verschiedenen Nukleinsäurefragmenten in einem Ansatz. Die Menge der sequenzspezifisch hybridisierten und ligierten Oligonukleotide ist dabei proportional zur Kopienzahl der Ziel-Sequenz. Die Amplifikationsprodukte werden anschließend durch Kapillarelektrophorese nach Größe getrennt. Dosisunterschiede sind durch Reduktion oder Vergrößerung der Peakhöhen und -flächen erkennbar. Mittels MLPA lassen sich größere Deletionen und Duplikationen (ganze Exons bzw. Gene) nachweisen. Es sind aber nicht für alle Fragestellungen kommerziell verfügbare Kits erhältlich, kleinere Deletionen oder Duplikationen lassen sich mit anderen Methoden besser identifizieren [10].

2.3.6 Array-based Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH) /

Single Nucleotide Polymorphism-Array (SNP-Array)

Bei der Array-CGH handelt es sich um eine Analyse, bei der eine simultane Hybridisierung von fluoreszenzmarkierter Patienten- und Kontroll-DNA auf einem Trägerchip mit DNA-Fragmenten (z. B. Oligonukleotiden) erfolgt. Mittels dieser Methode lassen sich Kopienzahlveränderungen der DNA nachweisen, die aufgrund ihrer Größe in der konventionellen Chromosomenanalyse nicht erkannt werden können. Es kann genomweit ein Verlust von genomischen Bereichen (Deletion) und Hinzugewinn (Duplikation) detektiert werden. Die Veränderungen können in ihrer Größe sehr variabel sein und einige hundert bis mehrere Millionen Basenpaare umfassen. Methodisch bedingt können balancierte Chromosomenveränderungen (z. B. Inversionen) nicht erfasst werden.

Durch die SNP-Array-Technologie werden zusätzlich zur Detektion von Copy Number Variations (CNVs) auch die Detektion von Kopienzahl-neutralen Veränderungen, sogenannter Loss-of-Heterozygosity/uniparentale Disomien ermöglicht. Veränderungen die kleiner als 100 kb sind, können nicht immer zuverlässig erfasst werden [10].

2.3.7 Fragmentanalyse (Genescan)

Die Fragmentanalyse (Genescan) ist ein fluoreszenzbasiertes Analyseverfahren, das der Längenbestimmung von Nukleinsäuresequenzen dient. Dadurch lassen sich mit dieser Methode hochauflösend Größenunterschiede von PCR-Produkten, z. B. aufgrund von Insertionen, Deletionen, Fusionsgenen oder Duplikationen, darstellen.

Diese Methode ist ebenfalls dazu geeignet, um ein quantitatives Verhältnis zwischen Mutation und Wildtyp-Allel zu bestimmen [12].

2.3.8 Sanger Sequenzierung

Die Sanger Sequenzierung ist eine Methode, um die Nukleotid-Abfolge zu bestimmen, die nach dem Prinzip der PCR funktioniert. Zusätzlich zu den desoxy-Nukleotidtriphosphaten (dNTPs) werden in der Reaktion farbig gelabelte, didesoxy-NTPs (ddNTPs) eingesetzt (ddNTPs an 2'- und 3'- Position desoxygeniert). Nach dem Zufallsprinzip baut die Polymerase ein dNTP oder ein ddNTP ein. Nach Einbau eines ddNTPs kann aufgrund der fehlenden 3'-OH Gruppe ein weiterer Einbau von Nukleotiden nicht mehr stattfinden, die Synthese bricht ab (→ Bezeichnung Kettenabbruchmethode). Statistisch findet an jeder Stelle ein Kettenabbruch statt. Die Produkte werden der Größe nach (elektrophoretisch)

aufgetrennt und es wird mittels Laser die Farbe des eingebauten, gelabelten ddNTPs bestimmt. Daraus lässt sich die Basenabfolge (Sequenz) ableiten. Diese Methode ist für die Untersuchung einzelner Exons bzw. kleinerer Gene geeignet. Punktmutationen und kleinere Deletionen/Duplikationen können detektiert werden, allerdings ist die Sensitivität für niedriggradige Mosaik nicht ausreichend. Größere (mehrere Exons betreffende) Veränderungen können nicht immer zweifelsfrei identifiziert werden [10].

2.3.9 Pyrosesequenzierung

Bei der Pyrosesequenzierung werden die DNA-Basen an Pyrophosphat gebunden, einzeln zugesetzt. Findet eine Basenpaarung statt, wird das Pyrophosphat frei, das mithilfe einer enzymatischen Reaktion zu Adenosintriphosphat (ATP) umgewandelt wird. In einem Luciferin-Luciferase-System wird Licht erzeugt, das über einen Detektor erfasst wird. Als Nachweis gezielter, einzelner Mutationen, „Hot Spots“ und von Mosaiken ist diese Methode geeignet [10].

2.3.10 Next Generation Sequencing (NGS)

NGS ist eine verbesserte Technologie zur DNA-Sequenzierung. Durch „parallele Hochdurchsatzanalyse von zahllosen Erbgutabschnitten zur Detektion von Sequenzanomalien“ [5], wird eine hohe Sensitivität erreicht und die simultane Analyse von unterschiedlichen Genen steigert die Effektivität der Methode. Mosaik, schwerer erreichbares und/oder begrenztes Material wie Biopsien, oder Verlaufsuntersuchungen während einer Therapie, bei denen eine Minimal Residual Disease (MRD) untersucht werden soll, sind vor allem Fragestellungen der Tumordiagnostik. Punktmutationen, Deletionen, Amplifikationen, Insertionen oder Genumlagerungen können häufig durch entsprechende Sequenzierentiefe mittels NGS analysiert werden, auch wenn der Wildtyp-Anteil von Zellen relativ hoch ist. Teilweise ist sogar eine Alleldiskriminierung (Abgrenzung unterschiedlicher Tumorklone) erreichbar. Auch wenn besonders große Gene von erwartenden Mutationen betroffen sind oder gar ein Spektrum von Genen, ist NGS eine effektive Analyse-Methode [10].

2.3.11 Nachweis der Mikrosatelliteninstabilität

Unter Mikrosatellitenstabilität (MSI) versteht man eine zahlenmäßige Abweichung in kurzen, repetitiven DNA-Abschnitten, den Mikrosatelliten.

Diese zahlenmäßige Veränderung entsteht aufgrund eines Defekts der DNA-Reparaturmechanismen, genauer des Mismatch-Repair-Systems. Mikrosatelliten spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von Tumorerkrankungen. Der Nachweis kann mittels PCR (MSI-Analyse) oder Immunhistochemie (*MSH2-/MLH1-/MSH6-/PMS2*-Expression) erfolgen [13].

2.3.12 In-Situ-Hybridisierung (ISH)/ Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH)

Bei der ISH verwendet man DNA-Sonden, die komplementär zu einem gesuchten DNA-Abschnitt sind. Diese Sonden werden zu denaturierter DNA (durch Alkalisierung oder Hitze) hinzugegeben und können dann an den komplementären Abschnitt binden. Meist ist die Bindung hochspezifisch für einen bestimmten Chromosomenabschnitt. Die Bindung an den DNA-Abschnitt bzw. deren Ausbleiben kann mittels Fluoreszenzmikroskop (FISH) nachgewiesen werden bzw. die Umsetzung eines chromogenen Substrates mittels Durchlichtmikroskop (CISH). Dies gibt Aufschluss darüber, ob der betreffende Abschnitt vorhanden ist, wo er lokalisiert ist und wie häufig er vorkommt. Mit dieser Methode lassen sich demnach Translokationen, Deletionen und chromosomale Amplifikationen, bis auf kleine Duplikationen gezielt nachweisen oder bestätigen [10].

3. Aktueller Forschungsstand

Das umfangreiche Methodenspektrum zum Nachweis von genetischen Veränderungen unterstreicht die Komplexität der molekularen Diagnostik in der Onkologie. Obwohl sich diese kontinuierlich verbessert hat und die Therapie-Entwicklung parallel voranschreitet, gibt es noch viele Aspekte und Mechanismen, die weitere Untersuchungen benötigen. So nimmt die onkologische Genomforschung eine zentrale Rolle für die Prävention, Diagnostik, Prognose, Therapie und das Therapieansprechen ein.

3.1 Kompetenzzentren

Der Informationsgewinn auf den unterschiedlichen Ebenen der Prävention, Diagnostik, Therapie und des Monitorings ist enorm. Genau aus diesem Grund ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Routinediagnostik und Forschung unabdingbar.

Mechanismen müssen aufgeklärt, verstanden und in die Routine transportiert werden, um eine optimale Behandlung zu gewährleisten. Ein optimales interdisziplinäres Zusammenspiel sollte deswegen auf mehreren unterschiedlichen Ebenen stattfinden. Eine Herausforderung stellt der Austausch des Informationsgewinns dar.

Um zielführende Ergebnisse und den optimalen Transfer von Forschung in die Routine zu garantieren, benötigt es ein intensives Zusammenwirken von Experten und multizentrische kooperierende Einrichtungen. Entsprechende Kompetenznetzwerke/Translationszentren sorgen für den interdisziplinären Austausch und schaffen eine Verbindung von Forschung und Gesundheitswesen auf nationaler und internationaler Ebene.

3.2 Tumorboard

Der fachübergreifende Diskurs in einem sogenannten Tumorboard (auch Tumorkonferenz) bietet ebenfalls Raum für einen optimalen Informationsaustausch. Durch den konstruktiven Dialog unterschiedlicher Experten können mögliche Therapietargets gefunden, Erfahrungen mit ähnlich gelagerten Fällen geteilt und durch spätere Rückmeldung über den Krankheitsverlauf evtl. neue Erkenntnisse gewonnen werden [14].

3.3 Whole Exome Sequencing (WES)/Whole Genome Sequencing (WGS)/Whole Transcriptome Sequencing (WTS)

Die Technologien der Hochdurchsatzsequenzierung ermöglichen einen neuen Grad des Informationsgewinns. Während die PANEL-Diagnostik (parallele Analyse von häufigen krankheitsassoziierten Genen für entsprechende Entitäten) mittels NGS bereits teilweise zur Routinediagnostik gehört, handelt es sich bei WGS-, WES- und WTS-Analysen eher um Untersuchungen, die sich in die Genomforschung der Onkologie einreihen. Die rasante technologische Entwicklung und die damit verbundene Kosteneffizienz sorgen aber für zunehmende Verfügbarkeit und den möglichen zukünftigen Einzug in die Routinediagnostik. WGS konzentriert sich darauf, die komplette Erbinformation eines Menschen zu analysieren, die Polymorphismen nachzuweisen und somatische Mutationen, die in der Krebsdiagnostik eine wichtige Rolle spielen, zu bestimmen. Beim WES wird der kodierende Bereich des Genoms, das sogenannte Exom, untersucht. Die Mehrheit von krankheitsassoziierten Mutationen und Veränderungen findet sich im Exom wieder, da sich hier auftretende Sequenzveränderungen direkt auf die Struktur und somit die Funktionalität von Proteinen auswirken und somit die Zellfunktion beeinflussen können. WTS analysiert das Transkriptom. Es erfolgt demnach die quantitative Bestimmung der in einer Zelle vorliegenden transkribierten Gene. Die Identität einer Zelle und die damit einhergehenden Funktionalität begründet sich in der Ausprägung des Transkriptoms. Im Falle einer Krebserkrankung kommt es zu einer abnormalen Genregulation, die das Transkriptom der betroffenen Zellen signifikant verändert und das Mengenverhältnis der transkribierten Gene beeinflusst. Die unterschiedlichen Ebenen von WES, WGS und WTS liefern einen umfassenden Einblick in die molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und das Therapieansprechen.

3.4 Epigenetik

Epigenetik beschäftigt sich mit der erblichen, genetischen Modifikation mit Wirkung auf den Phänotyp ohne Änderung der DNA-Sequenz selbst. Diese Modifikation betrifft z. B. die Aktivität eines Gens bzw. mehrerer Gene. Diese Gen-Umwelt-Interaktionen beeinflussen unterschiedliche Mechanismen wie DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und dynamische Prozesse des Telomerabbaus. Sie werden zwar vererbt, sind aber dennoch reversibel. Deswegen bieten epigenetische Forschungen wichtige Aspekte für die Prozesse

der Krebsentstehung und auch einen potentiellen Angriffspunkt für die Medikamentenentwicklung [15].

3.5 Liquid Biopsy

Liquid Biopsy bezeichnet die Nukleinsäureanalytik zum Nachweis von Tumorzellen bzw. Tumor-DNA aus unterschiedlichen Körperflüssigkeiten wie z. B. Blut. Es existieren zwei wesentliche Quellen von Tumor-DNA, die molekulargenetisch analysiert werden können - die Circulating Tumor Cells (CTCs) und die cell free DNA (cfDNA). Zusätzlich können cell free mitochondrial RNA (cfmiRNA) und Exosomen detektiert und analysiert werden. Erst die technologische Weiterentwicklung durch „droplet PCR“ und NGS ermöglichten diesen Nachweis geringster DNA-Mengen [16]. Dieses Verfahren verfügt über großes Potential in der Onkologie – Screening und Früherkennung von Krebs, Abschätzung des Metastasierungsrisikos, Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen und Resistenzmechanismen sowie das Tumor-Monitoring. Obwohl das Potential unbestritten ist, gilt es den klinischen Nutzen und damit den Einsatz in der Routinediagnostik durch weitere Studien und Forschungsarbeiten zu unterstützen [17].

3.6 Artificial Intelligence (AI)

Gerade der zunehmende Datengewinn aus molekulargenetischen Methoden bietet eine gute Plattform für den Einsatz von AI bzw. „machine learning“ unterstützten Systemen. Automatischer Abgleich der Daten mit Datenbanken, Erkennen von Mustern und Trends, Unterstützung in der onkologischen Bildgebung (Detektion, Klassifizierung, Monitoring), Vorhersage von Proteinstrukturen, Etablierung von personalisierten Risikovorhersagemodellen und sogenannte „in-silico clinical trials“ sind nur ein Teil der Anwendungsbereiche von AI. Die Praxisnähe ist dabei unterschiedlich ausgeprägt. Einige Anwendungen haben bereits Einzug in die Routine erhalten, während andere sich noch im Rahmen der Forschung bewegen. AI bietet große Möglichkeiten im Bereich der Genomforschung, auch wenn es noch Limitationen technologischer und regulatorischer Natur gibt [18].

4. Methodik

Um die Fragestellung dieser Masterarbeit „Voraussetzungen für den Aufbau und die Integration einer Molekularpathologie (Projektplanung für ein Labor im niedergelassenen Bereich)“ hinreichend zu beantworten, wurde eine Literaturanalyse in Verbindung mit Experteninterviews durchgeführt.

Die Publikationen, Leitlinien, Verträge und Gesetzestexte wurden dabei nach mehreren Kriterien untersucht, um eine umfassende Darstellung der aktuellen Gegebenheiten, sowie einen praktischen Lösungsansatz der Projektplanung zu gewährleisten.

Das Experteninterview liefert die empirisch ermittelte und qualitätssichernde Ergänzung hinsichtlich der mittels Literatur identifizierten Erkenntnisse.

4.1 PubMed/Research Gate/Google Scholar/Online-Fachzeitschriften bzw.
Fachzeitschriften/Medizinische Foren/Medizinische Lexika: Literaturanalyse

Im Zeitraum von Oktober 2021 bis Februar 2022 wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen theoretischen Bezugsrahmen herzustellen. Die Recherche erfolgte über die Datenbanken PubMed, Research Gate, Google Scholar, Online-Fachzeitschriften bzw. Fachzeitschriften, Fachbücher, über medizinische Foren und Lexika. Da die Molekularpathologie und ihre Methoden ein Grundgerüst der onkologischen Diagnostik und Therapie darstellen, wurden alle Publikationen der letzten 15 Jahre eingeschlossen, die sich mit der Methodik, der Laborausstattung, der Diagnostik, Therapie, Prognose und zukünftigen Trends beschäftigten. Grundlagenliteratur, die für die Erstellung dieser Masterarbeit von großer Relevanz war, wurde unabhängig von dem Erscheinungsdatum eingeschlossen. Deutsche als auch englische Literatur wurden als Quellen berücksichtigt.

4.2 Leitlinien und korrespondierende Quellen

Die entsprechenden Leitlinien (Gentechnikbuch u.a.) zur humangenetischen Diagnostik, Pathologie/Molekularpathologie (bezogen auf die unterschiedlichen Entitäten in der Onkologie) sowie Empfehlungen des Bundesministeriums für Gesundheit in Österreich bzw. der österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) wurden hinsichtlich folgender Kriterien analysiert:

- Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
- Räumliche Voraussetzungen
- Apparative Voraussetzungen
- Präanalytik
- Untersuchungsverfahren
- Qualitätssicherung
- Postanalytik
- Befunde

4.3 Kassenverträge

Die anfallenden Kosten einer genetischen Beratung werden von den Sozialversicherungsträgern übernommen. Voraussetzung für die Kostenübernahme ist eine ärztliche Überweisung. Viele genetische Tests werden mittlerweile von den Sozialversicherungsträgern übernommen. Dennoch gibt es bestimmte genetische Untersuchungen, die von Patientinnen/Patienten selbst zu bezahlen sind. Die anfallenden Kosten können sich je nach Anbieter, Praxis/Institut unterscheiden.

Folgende Personengruppen/Einrichtungen sind zur genetischen Beratung bzw. zur Diagnostik berechtigt:

- Fachärztin/Facharzt für Medizinische Genetik
- Fachärztin/Facharzt für Humangenetik
- Einrichtungen/Institute für Medizinische Genetik, u.a. an (Universitäts-)Klinken

Alle Institute, die für die Durchführung prädiktiver genetischer Analysen gemäß § 68 GTG zugelassen wurden, sind im Genanalyseregister des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen aufgelistet.

4.4 Gentechnikgesetz (GTG)

Mit 01.12.2005 ist eine Novelle des österreichischen Gentechnikgesetzes (GTG) in Kraft getreten. Jene Bestimmungen, die die Durchführung genetischer Analysen regeln, sind von dieser Novelle hauptsächlich betroffen.

Österreich war zum Zeitpunkt der Entstehung des GTG (1994) Vorreiter innerhalb von Europa, da erstmals Kriterien für die Qualität der Untersuchungen, die Patientenberatung und zusätzlich zum Datenschutzgesetz (2000) ein erweiterter Datenschutz festgelegt wurde. Das GTG hat innerhalb meiner Recherche eine zentrale Rolle als rechtliche Grundlage der humangenetischen Diagnostik und damit für die Molekularpathologie. Es liefert die Rahmenvorgaben für die Definition genetischer Analysen, die Unterteilung der Analysetypen, Bestimmungen zur Einwilligung und Beratung bei genetischen Analysen, Datenschutzbestimmungen, Dokumentationsrichtlinien, Regelungen zur Herausgabe des Gentechnikbuches (Inhalt: aktueller Stand von Wissenschaft und Technik, entsprechende Leitlinien), Qualitätskriterien, Anforderungen an Institutsleitung und Institut.

4.5 Experteninterview

Das Experteninterview zählt im wissenschaftlichen Kontext zu den qualitativen Methoden der Datenerhebung der Sozialforschung [19, 20].

Es handelt sich bei dieser Erhebungsmethode um eine strukturierte Form des Leitfadeninterviews, bei der die Zielgruppe aus Experten/Expertinnen mit ihren jeweiligen Perspektiven und Handlungsweisen besteht [21].

Per Definition nach Gläser & Laudel [22; S.13] lässt sich ein Experteninterview wie folgt beschreiben:

„Es handelt sich um Untersuchungen, in denen [...] Situationen oder Prozesse rekonstruiert werden sollen, um eine sozialwissenschaftliche Erklärung zu finden. (...) Die Experteninterviews haben in diesen Untersuchungen die Aufgabe, dem Forscher das

besondere Wissen der in die Situationen und Prozesse involvierten Menschen zugänglich zu machen.“

Der/die Interviewpartner/-partnerin hat Spielraum in der Beantwortung der Fragen, da es keine vorgegebenen Antwortmöglichkeiten gibt. Der zuvor erarbeitete Fragenkatalog (s. Anhang 1) orientiert sich inhaltlich an der Fragestellung und den damit verbundenen Themen und bietet dennoch flexible Gestaltungsmöglichkeiten (Detailierungsbedürftigkeiten, Anmerkungen, mögliche Unverständlichkeiten oder Ähnliches) [23].

In Anbetracht des Forschungsinteresses dieser Arbeit wurde gemäß folgenden Gründen das leitfadengestützte Experteninterview als geeignete Methode der Datenerhebung gewählt:

- Ein Experteninterview legt den Fokus auf spezialisierte Informationen und dem dazugehörigen Insiderwissen. Die aktuelle diagnostische Landschaft, die Logistik, der aktuelle Wissensstand in der Molekularpathologie bilden einen äußerst komplexen, spezifischen Sachverhalt, der durch das Experteninterview in seinem Erkenntnisgewinn unterstützt wird.
- Die Gesprächspartner/-partnerinnen verfügen durch ihre Funktion/Rolle in der Berufswelt über das entsprechende Fachwissen für das zugrunde liegende Untersuchungsziel.
- Eine leitfadengestützte Erhebungsmethode gibt dem Befragten, wie dem Fragenden einen strukturierten Rahmen für ein dynamisches und offenes Gespräch (vgl. auch Tabelle 1 und 2 im Folgenden).

Grundprinzipien	Inhalt
Offenheit	<ul style="list-style-type: none"> • Flexibilität in Bezug auf die Adaption während der Studie • Flexible Reihenfolge der Fragen möglich (Voraussetzung: alle Themen werden behandelt)
Prozesshaftigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Bedeutungen werden prozesshaft interpretiert (soziale Interaktion)
Kommunikation	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des Sprachniveaus an Gesprächsteilnehmer • Verständliche Fragestellung beachten • Annäherung an ein Alltagsgespräch

Tabelle 1: Grundprinzipien eines leitfadengestützten Interviews [24; S.67; eigene Darstellung]

<u>Stärken</u>	<u>Schwächen/Risiken</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Gezielte Informationen zur Fragestellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Möglicherweise keine Unterscheidung zwischen Person und Expertenrolle des Interviewteilnehmers/ -teilnehmerin
<ul style="list-style-type: none"> • Durch gezielte Analysen Vergleich der Expertenaussagen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Forschungsfrage wird durch Experten/Expertin u.U. nicht berücksichtigt und ausschließlich allgemeines Expertenwissen präsentiert
	<ul style="list-style-type: none"> • Aus unbekanntem Gründen wird das Expertenwissen nicht zur Gänze geteilt

Tabelle 2: Stärken und Schwächen/Risiken eines Experteninterviews [25; eigene Darstellung]

4.5.1 *Expertenauswahl (Sampling)*

Da nicht alle Elemente einer Grundgesamtheit im Rahmen einer Studie erfasst werden können, ist die Zusammenstellung eines Samples (z. B. im Falle meiner Masterarbeit: ausgewählte Interviewpartner), das präzise Informationen liefert, ein zentrales Gütekriterium qualitativer Forschung [26; S.38].

Sampling bezeichnet somit die Auswahl einer Personengruppe, die aufgrund zuvor festgelegter Kriterien einen Ausschnitt an der Grundgesamtheit repräsentiert und im Hinblick auf die Forschungsfrage reichhaltige Informationen liefern kann [24; S.185].

Die Auswahlkriterien, die für das Sampling relevant sind, ergeben sich aus der Forschungsfrage, den vorhergehenden theoretischen Überlegungen und der entsprechenden Fachliteratur [26; S.39].

Die Sample-Auswahl erfolgt im Rahmen des Experteninterviews aufgrund des Wissensstandes bezüglich der Forschungsfrage (inhaltliche Repräsentativität). Die große Herausforderung besteht demnach darin die Auswahl genauestens zu reflektieren, da in der qualitativen Forschung mit einer geringen Sample-Anzahl gearbeitet wird. Wird ein wenig aussagekräftiges bzw. unpräzises Sample zur Auswertung herangezogen, kann dies im Forschungsprozess zu einem Bias führen und damit den Outcome verzerren.

Zunächst wird ein Zugang zum Forschungsfeld erörtert bzw. definiert. Ein Forschungsfeld kann dabei eine Personengruppe oder auch eine bestimmte Institution darstellen. Dies bedeutet, dass Personen identifiziert werden müssen, die über das entsprechende, relevante Fachwissen verfügen und die Bereitschaft besitzen, dieses im Rahmen eines Experteninterviews weiterzugeben.

Im Falle dieser Arbeit handelt es sich um eine Personengruppe, die sich mit dem Fachbereich der Molekularpathologie auseinandersetzt [24; S.187].

Diese Auswahl stellt sogenannte „Gatekeeper“ dar. „Gatekeeper“ sind selbst Teil des Feldes und haben damit eine zentrale Schlüsselrolle (Kontakt zu anderen Personen mit entsprechender Fachexpertise). Die Sample-Größe in der qualitativen Forschung ist nicht genau vorgegeben, sondern abhängig von dem Grad der Datensättigung - Stillstand des Informationsgewinns [27].

4.5.2 Rekrutierung der Experten/Expertinnen und Setting

Die Interviews waren ursprünglich als persönliche Befragungen geplant. Die einzelnen Teilnehmer wurden zuvor persönlich kontaktiert, informiert und die Bereitschaft zur Teilnahme erörtert. Aufgrund der anhaltenden Pandemie, wurde dem Wunsch der Teilnehmer entsprochen und die Befragung schriftlich, via E-Mail, durchgeführt. Dementsprechend wurden ein Fragebogen und eine schriftliche Einwilligungserklärung versendet (s. Anhang 1 und 2).

Zusätzlich wurde über die Plattform Survio eine anonyme Online-Umfrage erstellt und über die Experten/Expertinnen-Plattform LinkedIn Einladungen an entsprechende Fachleute versendet, die anonym unter der Angabe der beruflichen Eignung die entsprechenden Fragen beantworten konnten. Zusätzlich wurde in diesem Rahmen ein Post erstellt mit dem Link zur Online-Umfrage, um weitere Experten/Expertinnen an einer anonymen Teilnahme zu motivieren.

Die Interviews wurden im Zeitraum von Dezember 2021 bis Februar 2022 in Wien, Oberösterreich und der Steiermark erhoben (soweit bekannt durch die persönlich eingeladenen Experten/Expertinnen).

Durch die schriftliche Beantwortung der Fragen, waren alle Teilnehmer/Teilnehmerinnen in der Lage dies in ihrer gewohnten Umgebung durchzuführen.

4.5.3 Auswertung der Daten

Bei der wissenschaftlichen Auswertung von Interviews unterscheidet man grundsätzlich zwei verschiedene Ansätze, die qualitative und die quantitative Herangehensweise. Handelt es sich bei den Interviewfragen um geschlossene Fragestellungen (Multiple-Choice), können diese quantitativ ausgewertet werden (numerisch, objektiv anhand von statistischen Verfahren).

Im Falle von Experteninterviews mit offenen Fragen hingegen, werden qualitative Forschungsmethoden zur Auswertung herangezogen. Die Untersuchung von Sichtweisen oder auch Einstellungen stehen im Fokus für den Erkenntnisgewinn zur Fragestellung und nicht die objektive Messbarkeit von Daten im Sinne des quantitativen Ansatzes.

4.5.4 Qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring

Für die qualitative Datenanalyse von leitfadengestützten Interviews gibt es mehrere gängige Verfahren, u.a. die Inhaltsanalyse nach Mayring, die Inhaltsanalyse nach Meuser und Nagel oder die Inhaltsanalyse nach Kuckartz. Die Analysenmethoden ähneln sich in einigen

Bereichen und führen zu vergleichbaren Ergebnissen. Mayring liefert ein stark strukturiertes und theoriegeleitetes Auswertungskonstrukt, im Vergleich zu Kuckartz, dessen System offener und noch fokussierter auf den qualitativen Aspekt der Forschungsmethode scheint. Das Hauptaugenmerk bei Meuser und Nagel liegt auf der Reduktion der vorliegenden Daten durch eine Analyse von Gemeinsamkeiten [28; 29; 30].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde für die Datenanalyse die qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring ausgewählt. Da Mayring nicht nur die Kommunikation analysiert, sondern gleichzeitig ein systematisches, regel- und theoriegeleitetes Vorgehen sicherstellt [28, S.13], bietet diese Auswertung die optimalen Voraussetzungen für meine Forschungsfrage.

Ein zentrales Element dieser Form der Inhaltsanalyse ist die Bildung von Categoriesystemen. Bei der wiederholten Durchsicht der Interviewtexte werden Kategorien anhand bestimmter Themen und Aussagen gebildet. Wurden die Daten, empirische und theoretische, entsprechend sortiert, können diese zusammengefasst und interpretiert werden. Diese Kategorienbildung kann auf unterschiedliche Weisen erfolgen: entweder deduktiv oder induktiv.

Bei einer deduktiven Kategorienbildung werden die Kategorien theoriegeleitet vor der Analyse des Materials aufgestellt, d.h. die Ausgangshypothese und die Erkenntnisse aus der Literatur bestimmen die Kategorisierung.

Werden die einzelnen Kategorien direkt aus dem Datenmaterial (z. B. gemeinsame Aspekte der Experteninterviews) generiert, so ist dies eine induktive Vorgehensweise. Die Codierung bzw. das Sortieren der Aussagen in Kategorien verläuft parallel zur Kategorienbildung. In meiner Arbeit verfolge ich den induktiven Ansatz, den einer aufbauenden Forschungsmethode, um neue Erkenntnisse zu erlangen.

Die qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring verläuft dabei in mehreren Teilschritten.

4.5.4.1 Materialauswahl

Als Erstes muss festgelegt werden, welche Daten des Ausgangsmaterials für die weitere Interpretation relevant sind. Dies geschieht in 3 Teilschritten:

- Festlegung des Materials
- Analyse der Entstehungssituation
- Formale Charakteristika des Materials

Als Voraussetzung muss das Ausgangsmaterial detailliert analysiert werden.

Teilschritt 1 „Festlegung des Materials“

Als Grundlage müssen zunächst die Daten festgelegt werden, die zur weiteren Analyse herangezogen werden. Es muss die Grundgesamtheit und der Sample-Umfang (inkl. hierfür verwendetes Modell) definiert werden [28, S.55].

Für meine Forschungsfrage wurden zwölf (vier durch anonyme Online-Umfrage, acht nach persönlicher Auswahl) Interviews mit Experten/Expertinnen aus dem Bereich Onkologie, Pathologie/Molekularpathologie und Labormedizin analysiert. Die entsprechenden Textstellen wurden dabei systematisch verglichen, zusammengefasst und interpretiert.

Folgende Themenbereiche zur Beantwortung der Forschungsfrage wurden innerhalb der Interviews behandelt:

- Stellenwert der Molekularpathologie in der Tumordiagnostik
- Aktuelle diagnostische Landschaft und zukünftige Entwicklung
- Vorteile bzw. Nachteile für Molekularpathologien im niedergelassenen Bereich
- Vorteile bzw. Nachteile für Molekularpathologien in Zentren/Instituten
- Herausforderungen für den niedergelassenen Bereich
- Prognose für Gestaltung der Laborlandschaft

Die Sample-Ziehung erfolgte zweckorientiert und mittels „Gatekeeper“. Die Interviews sind aufgrund der Datensättigung repräsentativ und der Sample-Umfang entspricht den Richtlinien einer Masterarbeit.

Teilschritt 2 „Analyse der Entstehungssituation“

Die Inhaltsanalyse nach Mayring [28] postuliert im zweiten Teilschritt, die Definition der Rahmenbedingungen für die Erhebung des Datenmaterials.

Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf den Interaktionspartnern/Interaktionspartnerinnen (Teilnehmende am Experteninterview, s. Tabelle 3 und 4 im Folgenden), die die Daten generiert haben.

ID	Gender	Berufstätigkeit/ Berufserfahrung
MP1	w	Fachärztin für Pathologie und Molekularpathologie
MP2	m	Facharzt für medizinische und chemische Labordiagnostik, Weiterbildung „Medizinische Genetik“
MP3	m	Facharzt Onkologie
MP4	m	Facharzt für Pathologie
MP5	m	Facharzt für Pathologie
MP6	w	Fachärztin für Pathologie
MP7	w	Fachärztin für Pathologie
MP8	w	Fachärztin für Pathologie

Tabelle 3: Kennzeichen der persönlich ausgewählten Experten/Expertinnen (MP)

ID	Berufstätigkeit/Berufserfahrung
OU1	Facharzt für Klinische Pathologie und Molekularpathologie
OU2	Medical Advisor im Onkologischem Bereich
OU3	Facharzt für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, Teil der dortigen Molekularpathologischen Arbeitsgruppe
OU4	Anästhesist, Schmerzmediziner, Weiterbildung „Medizinische Genetik“

Tabelle 4: Teilnehmer/Teilnehmerinnen an der anonymen Online-Umfrage (OU)

Mit Hilfe der Interviews wurde eine Bedarfserhebung und die Anforderungen an ein molekularpathologisches Labor im niedergelassenen Bereich ermittelt. In zehn offenen Fragen stellten die Fachleute anhand ihrer Expertise und ihres persönlichen Blickwinkels die Rolle und zukünftige Entwicklung der Molekularpathologie im Allgemeinen, Vorteile und Nachteile von Molekularpathologien im niedergelassenen Bereich versus Institute/Zentren

und die potentiellen Herausforderungen für den niedergelassenen Bereich, sowie eine Zukunftsprognose dar. Gerade der Blick und die Einschätzung der zukünftigen Entwicklung ist für diese Arbeit von besonderem Interesse.

Teilschritt 3 „Formale Charakteristika des Materials“

Normalerweise ist eine Verschriftlichung der Interviews Ausgangspunkt für die Dateninterpretation. Im Falle dieser Arbeit wurden die Interviews auf Wunsch der Experten/Expertinnen und aufgrund der anhaltenden COVID-19-Pandemie ausschließlich schriftlich erhoben. Alle Teilnehmer/Teilnehmerinnen wurden zuvor schriftlich, telefonisch oder persönlich kontaktiert, bezüglich des Inhaltes und des Ablaufes aufgeklärt. Anschließend wurde ihnen der Fragebogen und die schriftliche Einverständniserklärung zugesendet bzw. sie nahmen an der Online-Umfrage teil. Die Rücksendung erfolgte per E-Mail oder per Post und nahm von einigen Tagen, bis zu mehreren Wochen in Anspruch. Im Falle der Online-Befragung waren die Antworten über die Plattform Survio einzusehen (Datum und Uhrzeit). Alle beantworteten Experteninterviews wurden im Original abgespeichert und anschließend zur Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit zusätzlich transkribiert (Schriftart: Times New Roman, Schriftgröße 12, Zeilenabstand 1,5).

4.5.4.2 Festlegung der Analyserichtung

Nach der Materialauswahl folgt die Betrachtung, welcher Content interpretiert wird. Eine definierte, spezifische Fragestellung und die Festlegung der Analyserichtung bilden die Grundlage für diese Betrachtungsweise.

Die Interpretation der Daten kann dabei mit unterschiedlichem Fokus erfolgen [28; S.58]:

- Text bzw. soziokultureller Hintergrund des Textes
- Themenbereich
- Experten/Expertinnen
- Zielgruppe

Die Interviewfragen zielen nicht nur darauf ab den Status quo oder die aktuelle der Rolle der Molekularpathologie herauszustellen, sondern auch Einschätzungen darüber zu treffen, welche Möglichkeiten, Herausforderungen und zukünftige Entwicklungen auf den niedergelassenen Bereich diesbezüglich möglicherweise warten. Da die Experten/Expertinnen unterschiedliche Berührungspunkte mit dieser Thematik haben (aus

dem niedergelassenen Bereich, in Instituten tätig, Auftraggeber molekularpathologischer Analysen usw.) ist die Beurteilung von großer Relevanz für diese Masterarbeit. Da die Aussagen der Experten/Expertinnen im Zentrum der Befragungen stehen, liegt der Fokus der Interpretation auf dem Themenbereich.

Gemäß dem Prinzip der „Theoriegeleitheit der Interpretation“ wird der aktuelle Forschungsstand für Vorgehensweise und die einzelnen Analyseschritte herangezogen. Erfahrungen anderer sollen so miteinbezogen werden (erweiterte Perspektive) und einen neuen Erkenntnisgewinn ermöglichen [28, S.59f].

Die zwölf Interviews spiegeln die Erfahrungen, Einschätzungen und Wahrnehmungen von Experten/Expertinnen aus den Bereichen der Pathologie/Molekularpathologie, Onkologie und der Labormedizin wider. Die Zahl der Krebserkrankungen nimmt jährlich zu (vgl. Abb. 4 im Folgenden).

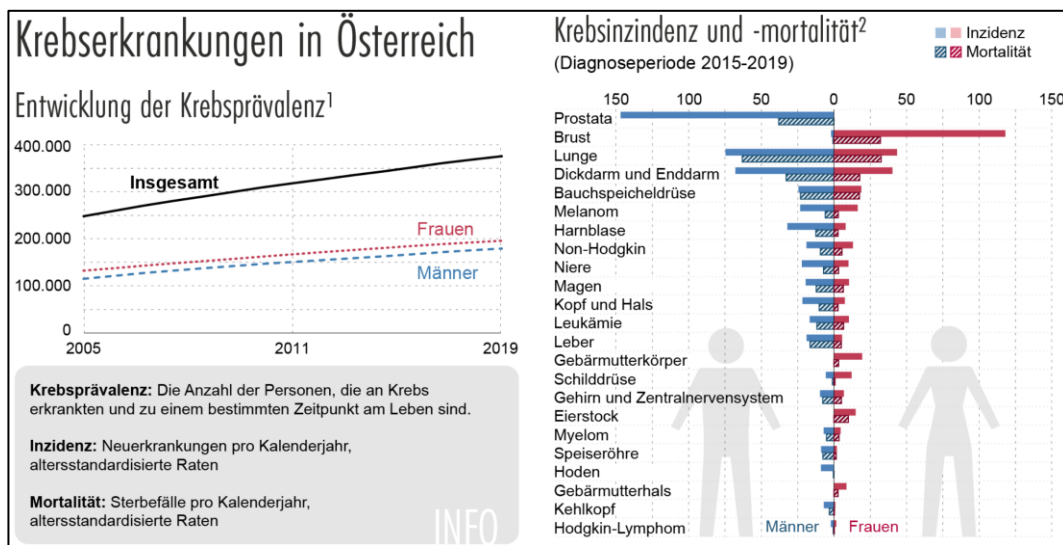


Abbildung 3: Krebserkrankungen in Österreich: 1) Prävalenz, 2) Inzidenz und Mortalität von 2015 - 2019 [31]

Mit den Krebserkrankungen und der rasanten technischen Entwicklung der Diagnostik steigt auch der Erkenntnisgewinn in Bezug auf molekularpathologische Marker und damit auch deren Bedeutung. Die Interviews haben die Aufgabe eine Brücke zwischen Theorie und Empirie bezüglich aktueller Lage, Wahrnehmung von Fachleuten und möglicher Zukunftsperspektive zu schlagen.

Unter dieser Voraussetzung wurden folgende Forschungsschwerpunkte postuliert:

- Derzeitiger Stellenwert und diagnostische Landschaft der Molekularpathologien
- Welche Vor- bzw. Nachteile bietet eine Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich?
- Welche Vor- bzw. Nachteile bieten Molekularpathologien in zentralisierten Instituten/Einrichtungen?
- Anforderungen und Herausforderungen an den niedergelassenen Bereich
- Zukünftige Entwicklung der österreichischen Laborlandschaft

4.5.4.3 Strukturierende Inhaltsanalyse

Um die Analyse der Daten für Dritte nachvollziehbar, prüfbar, verwendbar und übertragbar zu gestalten, findet die Interpretation in zuvor festgelegten Teilschritten statt [28; S.61]. Im Kontext dieser Arbeit wurde die strukturierende Inhaltsanalyse zur Datenauswertung herangezogen. Ziel ist es dabei relevante Aspekte/Strukturen der Befragungen herauszufiltern und unter zuvor festgelegten Kriterien einzuschätzen.

4.5.4.4. Kategoriesysteme

Eine strukturierende Inhaltsanalyse findet unter Verwendung von Kategoriesystemen statt und wird dabei in folgende drei grundlegende Schritte gegliedert [28]:

- **Definition der Kategorien:** Genaue Definition der Textbestandteile, die den einzelnen Kategorien angehören
- **Ankerbeispiele:** Auswahl bestimmter Textstellen, die exemplarisch für eine bestimmte Kategorie stehen
- **Kodierregeln:** Aufstellen von Regeln, um eine eindeutige Zuordnung zur entsprechenden Kategorie zu sichern (Vermeidung von Abgrenzungsproblemen)

Abhängig von dem Ziel der strukturierenden Inhaltsanalyse können vier verschiedene Formen unterschieden werden:

1. Formale Strukturierung
(Innere Strukturanalyse nach formalen Gesichtspunkten)
2. Inhaltliche Strukturierung
(Extraktion und Zusammenfassen bestimmter Inhalte)
3. Typisierende Strukturierung
(Entdecken und analysieren von markanten Ausprägungen)
4. Skalierende Strukturierung
(Definition von Skalenpunkten und daraus resultierende Interpretation)

Die inhaltliche Strukturierung bietet im Zuge meiner Arbeit den optimalen Rahmen für die Auswertung der Befragungen und wird aus diesem Grund angewendet.

4.5.4.5 Gütekriterien

Nach der Auswertung erfolgen die Zusammenfassung und die Interpretation des Datenmaterials. Um eine wissenschaftliche Relevanz zu gewährleisten, muss sichergestellt werden, dass die Ergebnisse die Gütekriterien qualitativer Forschung erfüllen.

Nach Mayring [32] können folgende sechs Gütekriterien unterschieden werden:

Verfahrensdokumentation	Genauere Dokumentation des Forschungsprozesses
Argumentative Interpretationsabsicherung	Interpretation → argumentativ unterstützt und nachvollziehbar Unklarheiten → hinreichende Begründung
Regelgeleitetheit	Systematische, nachvollziehbare Vorgehensweise entsprechend der festgelegten Regeln
Nähe zum Gegenstand	Interviewbedingungen im natürlichen Umfeld der Befragten (Vermeidung von Bias)
Kommunikative Validierung	Überprüfung der Ergebnisse nach Zusammenfassung und Interpretation durch die Experten/Expertinnen (Überprüfung der Gültigkeit der Aussagen)
Triangulation	Ergebnisvergleich: Möglichst Einsatz unterschiedlicher Perspektiven (Beleuchtung auf unterschiedlichen Ebenen → erhöhte Qualität der Ergebnisse)

Tabelle 5: Gütekriterien gemäß Mayring [32; eigene Darstellung]

4.5.4.6 Ethische Grundsätze

Nicht nur die Methodik an sich steht im Vordergrund, sondern auch die Einhaltung ethischer Grundsätze ist sowohl für die quantitative als auch die qualitative Inhaltsanalyse von größter Wichtigkeit. Folgende ethische Grundsätze gilt es dabei einzuhalten [22; S.50]:

- Vermeidung jeglicher Schädigung
- Informierte und freiwillige Einwilligung
- Anonymität
- Erklärung des eigenen Wissensstandes und der Vorgehensweise
- Keine Diskriminierung aufgrund von Alter, Herkunft oder Geschlecht

5. Voraussetzungen für den Aufbau einer Molekularpathologie

Die Molekularpathologie ist ein relativ junger Teilbereich der diagnostischen Pathologie, deren Methoden eine wichtige Ergänzung zur Klassifizierung und zielgerichteten Therapie von Tumorerkrankungen darstellt. Die technische Entwicklung dieser Methoden, die daraus gewonnen Erkenntnisse und sensiblen Daten, die Anforderungen an die Qualitätskontrolle, Verträge und Gesetze schaffen ein einheitliches Grundgerüst für den Aufbau einer Molekularpathologie und damit für die Durchführung der entsprechenden Analysen.

5.1 Rechtlicher Rahmen (GTG)

Die Entwicklung der letzten 20 Jahre hat einen großen Beitrag zur Prävention, Diagnostik, Prognosestellung, zum Monitoring und zur Behandlung von Tumorerkrankungen beigetragen. Durch diese Erkenntnisse stehen sowohl Ärzte/Ärztinnen, als auch Patienten/Patientinnen vor einem detaillierten Entscheidungsspektrum, das durch die gesetzlichen Vorgaben im GTG unterstützt wird.

5.1.1 Einteilung der Analysetypen nach GTG § 65

„(1) Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken dürfen nur nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden. Sie werden in vier Typen unterschieden:

Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten

Typ 2 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht.

Typ 3 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind.

Typ 4 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich sind.

(2) Verwandtenuntersuchungen (§ 70) können Untersuchungen des Typs 2, 3 oder 4 sein“ [33].

Untersuchungen des Typs 1 und 2 bedürfen laut GTG keine weiteren, besonderen verfahrensrechtlichen Vorschriften.

Im Gegensatz dazu dürfen Untersuchungen des Typs 3 und 4 nur in hierfür zugelassenen Einrichtungen und nur auf Veranlassung eines Facharztes/Fachärztin mit entsprechender Zusatzausbildung (Humangenetik/medizinische Genetik) oder mit Zuständigkeit für das Indikationsgebiet (behandelnd bzw. diagnostisch) durchgeführt werden.

Die entsprechende Zulassung (Analysen vom Typ 3 und 4) muss durch die Leitung der Einrichtung beim Bundesminister für Gesundheit und Frauen beantragt und durch eben diese geprüft werden.

In der Regel beschränkt sich die molekularpathologische Diagnostik im Rahmen der Tumordiagnostik hauptsächlich auf Typ 1 und evtl. auf Typ 2 Mutationen. Aber im Rahmen der Patientenhistorie und im Hinblick auf erbliche Tumorsyndrome, kann sich die Fragestellung je nach Untersuchungsangebot der Molekularpathologie auf alle 4 Typen ausweiten.

Bei der Etablierung einer Molekularpathologie sollte dies vorab berücksichtigt werden.

5.1.2 Anforderung an Leiter/Leiterin der Einrichtung und Laborleitung nach §68a

GTG

„(1) Der Leiter der Einrichtung hat für jede Einrichtung zur Durchführung von genetischen Analysen des Typs 2, 3 oder 4 einen Laborleiter zu bestellen. Dieser kann mit dem Leiter der Einrichtung ident sein. Der Leiter der Einrichtung hat der Behörde den Laborleiter unter Anschluss der für die bestellte Person erforderlichen Nachweise (Abs. 2) schriftlich bekannt zu geben.

(2) Der Laborleiter muss

1. ein Facharzt für Humangenetik/medizinische Genetik oder für medizinisch-chemische Labordiagnostik sein, oder
2. über einen Universitätsabschluss aus einem naturwissenschaftlichen Fach, das eine Ausbildung in Molekulargenetik oder Molekularbiologie einschließt, und über eine mindestens zweijährige Erfahrung mit molekulargenetischen Untersuchungen am Menschen verfügen, oder
3. über eine Facharztausbildung, die eine Ausbildung aus Humangenetik/Medizinischer Genetik einschließt, und eine mindestens zweijährige Erfahrung mit molekulargenetischen Untersuchungen am Menschen verfügen, oder
4. sofern er sich auf genetische Analysen im Rahmen eines medizinischen Sonderfaches beschränkt, über die für dieses Sonderfach erforderliche Facharztausbildung und eine mindestens zweijährige Erfahrung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Untersuchung am Menschen verfügen.

(3) Dem Laborleiter obliegt die laufende Unterweisung der Mitarbeiter und die Leitung und Beaufsichtigung der Durchführung der genetischen Analysen. Er hat dabei die für das Labor geeigneten Datenschutz- und Qualitätssicherungsmaßnahmen, insbesondere die Teilnahme an Ringversuchen, zu treffen und für deren Einhaltung zu sorgen. Er hat sich hierzu, wenn zum Zeitpunkt der Zulassung der Einrichtung (§ 68 Abs. 3) keine Ringversuche angeboten wurden, regelmäßig in höchstens sechsmonatigen Abständen bei der Behörde zu erkundigen, ob bereits geeignete Ringversuche angeboten werden.

(4) Scheidet der Laborleiter aus dieser Funktion aus oder wird seine Bestellung vom Leiter der Einrichtung widerrufen, so ist unverzüglich ein neuer Laborleiter zu bestellen.

(5) Der Leiter der Einrichtung hat der Behörde das Ausscheiden und jeden Wechsel des Laborleiters unverzüglich unter Anschluss der für die vom Leiter der Einrichtung bestellte Ersatzperson erforderlichen Nachweise (Abs. 2) schriftlich bekannt zu geben.

(6) Durch die Bestellung eines Laborleiters wird die Verantwortung des Leiters der Einrichtung für die Einhaltung der Bestimmungen dieses Bundesgesetzes und der darauf beruhenden Verwaltungsakte nicht berührt [34].

Neben den fachlichen Voraussetzungen, die es zu erfüllen gilt, hat die Leitung somit die volle Verantwortung über die Schulung der Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen, die Qualitätssicherung, sämtliche den Datenschutz betreffende Bereiche, sowie die Informations- bzw. Nachweispflicht von entsprechenden Änderungen gegenüber den zuständigen Behörden.

5.1.3 Zulassung der Einrichtung nach §68 und Eintrag in das Genanalyseregister gemäß §79 GTG

„(1) Die Durchführung von genetischen Analysen im Sinne des § 65 Abs. 1 Z 3 und 4 darf nur in hierfür zugelassenen Einrichtungen und nur auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden Facharztes erfolgen.

(2) Die Zulassung ist vom Leiter der Einrichtung, in der die Durchführung von derartigen genetischen Analysen beabsichtigt ist, beim Bundesminister für Gesundheit und Frauen zu beantragen.

(3) Die Zulassung ist vom Bundesminister für Gesundheit und Frauen nach Anhörung des zuständigen wissenschaftlichen Ausschusses – erforderlichenfalls unter Festlegung geeigneter Auflagen und Bedingungen – zu erteilen, wenn auf Grund der personellen und sachlichen Ausstattung eine dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechende Durchführung der genetischen Analysen und der Schutz der dabei anfallenden genetischen Daten gemäß § 71 sichergestellt ist.

(4) Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen hat die Zulassung, wenn die Voraussetzungen für ihre Erteilung nicht mehr gegeben sind, zu widerrufen oder bei Vorliegen schwerer Mängel sonst geeignete Auflagen, verbunden mit der Anordnung aufzuerlegen, bis zur Erfüllung dieser Auflagen keine genetischen Analysen gemäß § 65 Abs. 1 Z 3 oder 4 mehr durchzuführen“ [35].

Nach erfolgreicher Prüfung erfolgt der Eintrag in das sogenannte Genanalyseregister, in dem alle nach dem Bundesgesetz zugelassenen Einrichtungen zur Durchführung genetischer Analysen verzeichnet sind (s. §79 im Folgenden):

„(1) Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen hat elektronische Register einzurichten, in welchen alle nach diesem Bundesgesetz zugelassenen:

1. Einrichtungen zur Durchführung von genetischen Analysen (Genanalyseregister),
2. Somatischen Gentherapien am Menschen (Gentherapieregister) und
3. angebotenen Ringversuche (Ringversuchsregister) zu verzeichnen sind.

(2) Im Genanalyseregister sind Name, Adresse, Homepage und der nach den durchgeführten Untersuchungen gegliederte Tätigkeitsbereich der Einrichtung zu führen.

(3) Im Gentherapieregister sind Name, Adresse, Homepage und Tätigkeitsbereich der Einrichtung zu führen. Der Tätigkeitsbereich ist mittels Studientitel, Name des Studienleiters, und Indikation zu beschreiben. Für jede Gentherapie sind die verwendeten therapeutischen Gene und Gentransfersysteme, sowie Verlauf und Abschlussbericht in einem nichtöffentlichen Teil des Registers gesondert auszuweisen.

(4) Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen hat die Daten gemäß Abs. 2 und 3 unter Berücksichtigung allfälliger einzubeziehender Änderungen aufgrund von Meldepflichten gem. § 73 Abs. 1 oder § 78a Abs. 1 (insbesondere Verlauf und Abschlussbericht) in die Register zu übertragen.

(5) Die Register sind laufend zu aktualisieren.

(6) Die veröffentlichten Daten dürfen keine identifizierbaren Angaben über die behandelten Personen enthalten. Der Zugriff auf die Register ist jedermann einzuräumen. Dem Bundesminister für Gesundheit und Frauen und dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen ist im Umfang ihrer Zuständigkeit auch der nichtöffentliche Teil des Gentherapieregisters zugänglich“ [36].

Über die Kommunikationsplattform „VerbraucherInnengesundheit“ des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz [37] kann das Genanalyseregister und somit die entsprechenden, zugelassenen Einrichtungen eingesehen werden.

5.1.4 Zusammenfassung der rechtlichen Voraussetzungen laut Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) unter Einbezug des GTG [38]

Grundsätzliche Informationen:

Ausschließlich zugelassene Labore bzw. Einrichtungen dürfen genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken durchführen. Diesbezügliche Zulassungsanträge müssen von der Leitung der Einrichtung/des Labors vorab zur Prüfung eingereicht werden.

Je nach Untersuchungsportfolio bedarf es weiterer Zulassungen zur Präimplantationsdiagnostik gemäß Fortpflanzungsmedizingesetz und GTG.

Ein bereits zugelassenes Labor ist verpflichtet einen jährlichen Bericht über die genetischen Analysen vom Typ 3 und 4 (laut Definition GTG) inklusive eines Nachweises über die erfolgreiche Teilnahme von entsprechenden Ringversuchen an die zuständige Behörde zu übermitteln.

Geltungsbereich:

Diese Regelung gilt für Kliniken, Institute der medizinischen Universitäten, Krankenanstalten, ambulante Diagnoseeinrichtungen und Privatlabore.

Erfordernisse:

Die Laborleitung benötigt eine adäquate Ausbildung und Qualifikation, die bauliche Ausstattung und die Geräte müssen die Anforderungen erfüllen. Zusätzlich ist eine interne und externe Qualitätskontrolle bzw. -sicherung erforderlich. Der Datenschutz muss gewährleistet sein.

Zeitraum und Zuständigkeit:

Die Zuständigkeit liegt beim BMSGPK, Abteilung II/B/15. Ohne den entsprechenden Bescheid über eine Genehmigung dürfen keine genetischen Analysen durchgeführt werden.

Prozess:

- Vollständiger Antrag mit Vorbegutachtung durch die Behörde
- Begutachtung des Antrages von entsprechenden Gutachtern/Gutachterinnen des wissenschaftlichen Ausschusses für Genanalyse und Gentherapie (WAGG) der Gentechnikkommission
- Abstimmung über das Gutachten durch WAGG-Mitglieder
- Ergebnispräsentation
- Bescheid

Notwendige Unterlagen:

- Antragsformular
- Lebenslauf, Publikationsliste und Nachweis über praktische Erfahrung der Laborleitung
- Nach Anforderungen gekennzeichnete Raumplan der entsprechend genutzten Räumlichkeiten
- ggf. Bestätigung über Qualitätssicherung (externe Ringversuche)

Kosten, weitere Informationen, Rechtsgrundlagen, Formulare:

Kosten sind von dem/der Antragsteller/Antragstellerin zu entrichten (Gebührengesetz & Verwaltungsabgabeordnung). Zusätzliche Informationen bietet die Fachinformation Humanmedizin über die Homepage der Kommunikationsplattform „VerbraucherInnengesundheit“ des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz [37]. Rechtsgrundlage bildet das GTG in Verbindung mit dem Gentechnikbuch (aktuelle Experteninformation und Leitlinie).

Formulare der notwendigen Formblätter für die Anträge finden sich über Brancheninformationen/Gesundheitswesen/Gentechnik/Genetische Analysen auf der Homepage des Unternehmensservice Portal unterstützt durch das BMSGPK [36] oder auch über die Homepage der Kommunikationsplattform „VerbraucherInnengesundheit“ des BMSGPK [39]:

- Genetische Analysen – Feststellung Prädisposition/Überträgerstatus – Formblatt Antrag
- Genetische Analysen – Präimplantationsdiagnostik – Formblatt Antrag
- Genetische Analysen (Typ 3 und 4) – Formblatt Meldung

5.2 Kassenverträge (niedergelassener Bereich)

Die Voraussetzungen für genetische Analysen werden durch die strengen Auflagen des GTG geregelt (vgl. Zusammenfassung 5.1.4).

So besitzen derzeit nach erfolgreicher Prüfung und Genehmigung nur folgende Unternehmen die Möglichkeit für derartige Untersuchungen:

- Kliniken
- Institute der Medizinischen Universitäten
- Krankenanstalten
- Ambulante Diagnoseeinrichtungen
- Privatlabors

Betrachtet man die Gesamtverträge, Honorarordnungen, Tarifkataloge der Vertragsfachärzte, Satzungen, Krankenordnungen der einzelnen Sozialversicherungsträger für den niedergelassenen Bereich exemplarisch für das Bundesland Wien [40], so wird deutlich, dass es derzeit keine Erstattung für molekularpathologische Leistungen im niedergelassenen Bereich gibt. Entsprechend verhält es sich in den anderen Bundesländern Österreichs.

5.3 Anforderungen an die Qualitätssicherung

Die Qualität und deren Sicherung und Kontrolle sind ein essentieller Bestandteil der genetischen Analysen. Dies kann nur durch ein etabliertes Qualitätsmanagement (Zertifizierung bzw. Akkreditierung) gewährleistet werden. Wie bereits in 5.1.4 beschrieben müssen alle zielführenden Sektoren vorab gemäß §68 GTG durch das Bundesministerium für Gesundheit geprüft werden [41].

Folgende Kriterien sollten im Rahmen des Qualitätsmanagements berücksichtigt werden [42]:

Allgemein:

- Verfahren gemäß etablierten, validierten Methoden und anhand von Standard Operating Procedures/Standardarbeitsanweisungen (SOPs)
- Dokumentation der Methode und Analysebedingungen

- Dokumentation über Menge und Qualität der für die Analyse verwendeten Nukleinsäure
- Chargendokumentation der einzelnen Reagenzien
- Dokumentation von Ereignissen (Fehler, misslungene/qualitativ schlechte Ergebnisse u.a.) und deren Korrektur
- Beurteilung der Ergebnisse nach standardisierten, zuvor festgelegten Kriterien (Procedere bei Abweichungen: Überprüfungsmodalitäten, Regelung von Wiederholungen etc.)
- Kontaminationsausschluss (maternal) bei Pränataluntersuchungen
- Nachvollziehbarkeit von Auflösung, Qualität
- Verwendung von geeigneten Kontrollen und Standards je nach Methodik
- Zweifelsfreie Zuordnung der Patientenproben zu den Untersuchungen (Beschriftung, Dokumentation, usw.)
- Teilnahme und Dokumentation über interne und externe Ringversuche
- Vergleich von Analysenergebnissen mit anderen Laboren falls keine Ringversuche vorhanden sind
- Dokumentation von Abweichungen unterschiedlicher Untersuchungsmethoden mit ggf. Korrekturmaßnahmen

Reagenzien:

- Adäquate Lagerung, Beschriftung, Aliquotierung
- Überprüfung der Verfallsdaten

Analytische Methoden:

- Verfahren gemäß etablierten, validierten Methoden und anhand von Standard Operating Procedures/Standardarbeitsanweisungen (SOPs)
- Eindeutige Dokumentation und Identifikation der Proben zu jedem Zeitpunkt
- Vergleichbarer Einsatz von Nukleinsäuremengen und -qualität
- Qualitative Bewertung der Analysen
- Berücksichtigung von Herstellerempfehlungen und entsprechende Dokumentation von Chargen mit Verfallsdatum
- Mitführen von geeigneten Kontrollen bzw. Standards
- Dokumentation aller Ergebnisse, Untersuchungen/Analysen

- Nachweis der Spezifität (z.B. bei Sonden) und entsprechende Dokumentation
- Nachweis zur Vermeidung von Kontaminationen
- Regelkonforme, adäquate Lagerung aller Reagenzien, sowie des Probenmaterials
- Procedere bei Abweichungen

Probenmaterial:

- Präanalytikatalog für Einsender/Einsenderinnen
- Verfahren anhand von Standard Operating Procedures/Standardarbeitsanweisungen (SOPs)
- Procedere bei Abweichungen (kein geeigneter Transport, unzureichendes Material, u.a.)
- Einhalten der Lagervorschriften (Temperatur, Räumlichkeiten, Dauer)
- Eindeutige Dokumentation und Identifikation der Proben zu jedem Zeitpunkt

Die Aufrechterhaltung der Qualitätsstandards liegt in der Verantwortung der Laborleitung und ggf. der optimalen Zusammenarbeit mit der verantwortlichen Leitung der Einrichtung (falls Laborleiter/-leiterin und Einrichtungsleitung nicht identisch sind) und dem übrigen Personal, das in die Untersuchungen eingebunden ist.

5.4 Untersuchungsportfolio

Das Spektrum der Entitäten und dementsprechend der Analysen ist sehr weitgefasst in der molekularpathologischen Diagnostik. Zumindest die Analysen der häufigsten Tumorerkrankungen wie z. B. Mammakarzinom, Dickdarmkarzinom, Lungenkarzinom und Melanom sollten im Untersuchungsportfolio abgedeckt sein (vgl. Abb. 4 und 5 im Folgenden).

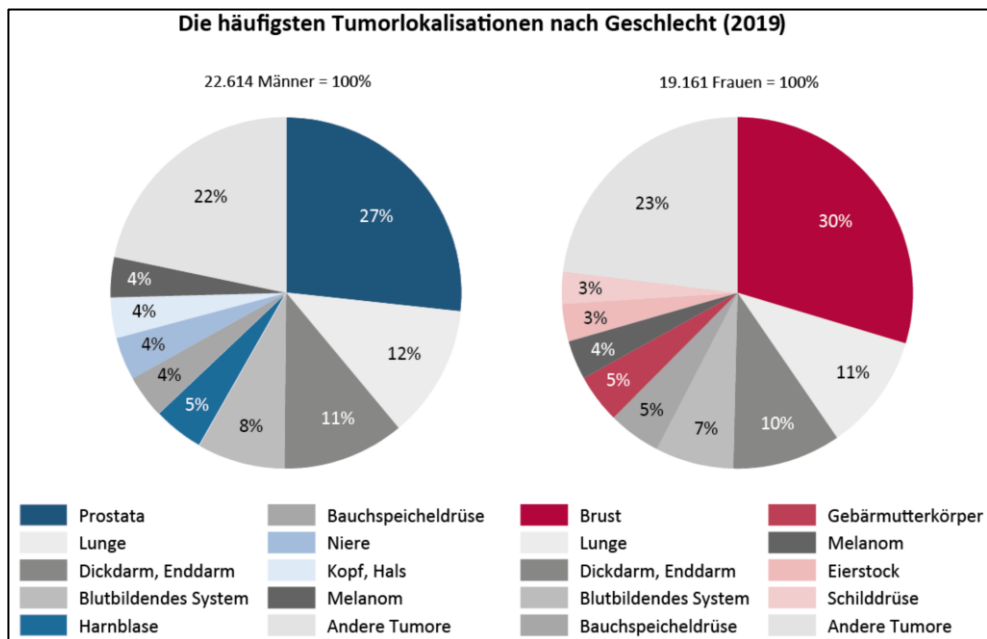


Abbildung 4: Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht (2019) [43]

Entität	Biomarker	Häufigkeit	Beispiele für klinische Studien
entitätsspezifisch			
nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	ALK	5 %	PROFILE-1014
	BRAF	2–4 %	Planchard et al., 2017
	EGFR	15–20 %	FLAURA
	ROS1	3–5 %	Shaw et al., 2014
kolorektale Karzinome	BRAF	10 %	BEACON
	KRAS	50 %	PRIME
	NRAS	4 %	–
malignes Melanom	BRAF	50 %	Robert et al., 2015
Mammakarzinom	BRCA1/2	5 %	OlympiAD
	HER2	15–20 %	EMILIA
	PIK3CA	10 %	SOLAR-1
Magenkarzinom	HER2	5 %	ToGA
Pankreaskarzinom	BRCA1/2	5 %	POLO
Ovarialkarzinom	BRCA1/2	5 %	SOLO-2
entitätsübergreifend			
–	NTRK1–3	0,2–3 %	Drilon et al., 2018
	PD-L1	40–70 %	KEYNOTE-024, IMpassion-130, KEYNOTE-045

Abbildung 5: Ausgewählte prädiktive Biomarker (Mutationen) und deren Häufigkeiten bei den entsprechenden soliden Tumoren [44]

Die Methodik der genetischen Diagnostik kann dabei variieren (abhängig vom Probenaufkommen u.a.).

Seltene Entitäten oder spezielle Anforderungen bzw. Fragestellungen können an größeren Zentren bzw. Instituten mit diesbezüglich entsprechendem Probenaufkommen analysiert werden.

Die Fachexpertise ist essentiell bei der Auswertung von genetischen/molekularpathologischen Analyseergebnissen. Deswegen macht es bei einer Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich zunächst durchaus Sinn, sich auf die häufigeren Analysen zu beschränken. Bei vermehrtem Probenaufkommen/Untersuchungsanforderungen lässt sich das Untersuchungsportfolio schnell erweitern bzw. anpassen.

5.5 Räumliche Voraussetzungen

Um kontaminationsbedingte, fehlerhafte Ergebnisse zu vermeiden müssen die einzelnen Analysebereiche räumlich getrennt sein (vgl. Abb. 6 im Folgenden).

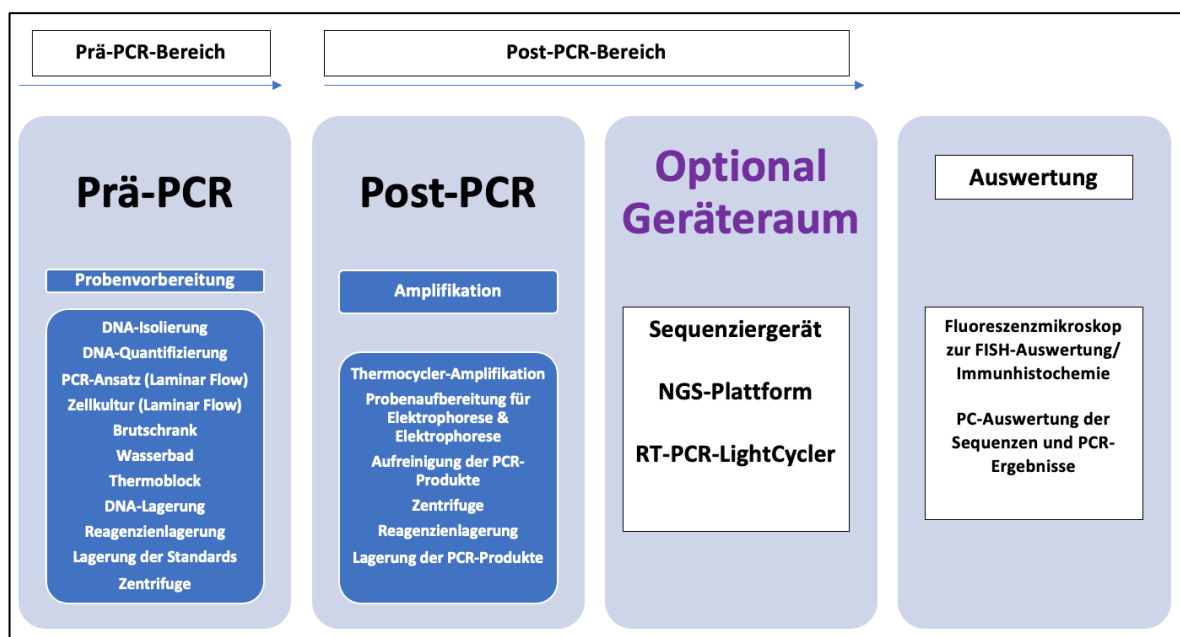


Abbildung 6: Mögliches Labor-Set Up für molekularpathologische Analysen (eigene Darstellung)

Die unterschiedlichen Arbeitsschritte und Analysen erfordern eine adäquate Anzahl an Räumlichkeiten (mind. zwei, idealerweise mehr). Grundsätzlich erfolgt immer eine Trennung in „Prä-PCR-Bereich“ und „Post-PCR-Bereich“ nach einem Einbahnprinzip zur Vermeidung jeglicher Kontaminationen [45].

Dies bedeutet gleichzeitig, dass eigene Geräte und Pipettensätze (mit entsprechender Kennzeichnung) für die jeweiligen Bereiche vorhanden sein sollten und nicht ohne gründliche Reinigung und Dekontamination ausgetauscht werden dürfen.

Dekontaminationsmöglichkeiten der Gerätschaften und der Arbeitsbereiche müssen somit vorhanden sein und regelmäßig in Anspruch genommen werden (Reinigungsplan). Sollte die Reinigung durch externes Personal durchgeführt werden, muss dieses entsprechend geschult sein [42; 45].

5.5.1 Prä-PCR-Bereich

Der Prä-PCR-Bereich umfasst alle Schritte der Probenvorbereitung vor jeglicher PCR-Amplifikation. In diesem abgetrennten Raum sollte die DNA-Isolierung, Quantifizierung der DNA (je nach Anforderung der Analyse evtl. Verdünnung oder Konzentrierung) und der PCR-Ansatz (im optimalen Fall unter einer Lamina Flow bzw. einer eigenen PCR-Work-Station) stattfinden.

Zusätzlich sollten die DNA-Eluate und benötigten Reagenzien getrennt voneinander (in unterschiedlichen Kühl-/Gefrierschränken) innerhalb dieses Raumes gelagert werden.

5.5.2 Post-PCR-Bereich

Der Post-PCR-Bereich schließt alle Arbeitsschritte der weiteren Probenaufbereitung, wie Amplifikation, elektrophoretische Auftrennung inkl. Fotodokumentation, Aufreinigung von PCR-Produkten und alle weiterführenden Analysen, ein. Die Lagerung und Entsorgung der PCR-Produkte bzw. -Amplifikate ist ebenfalls im Post-PCR-Bereich zu belassen.

5.6 Laboraustattung

Die Laboraustattung richtet sich nach dem jeweiligen Probenaufkommen und dem Analysenangebot. Um Mehrfach- bzw. Fehlinvestitionen zu vermeiden, sollte vorher ein genauer Plan existieren, in welchem Umfang die aktuelle Etablierung verlaufen soll, welche zukünftigen Perspektiven/Entwicklungen man sich offenhalten/berücksichtigen will und dementsprechend sinnvoll sind.

5.6.1 Personal

Neben den Anforderungen an Leiter/Leiterin der Einrichtung und Laborleitung, die im §68a des GTG geregelt sind (s. 5.1.2), muss das technische Personal eine für molekularbiologische Untersuchungen qualifizierende Berufsausbildung vorweisen (ebenfalls gemäß GTG und Gentechnikbuch):

- Biomedizinische/r Analytiker/in (ehemalige Berufsbezeichnung „Medizinisch-Technische/r Analytiker/in“)
- Angemessene Fachhochschulausbildung
- Studium bzw. Teilstudium der Genetik/Mikrobiologie, Molekularbiologie, Biochemie, Biotechnologie, Medizin oder Vergleichbares

Prinzipiell muss die fachspezifische Ausbildung die molekularbiologischen Untersuchungsmethoden und deren Zusammenhänge aufweisen.

Neue Mitarbeiter müssen anhand von Schulungsplänen (Dokumentation der beaufsichtigten Einarbeitung) angeleitet werden.

Zusätzlich müssen regelmäßige Schulungen und Weiterbildungen absolviert werden.

Die gültigen SOPs, die Reinigungspläne, Hygienepläne, Zugangsregelungen, Dokumentationsvorschriften und sonstige relevante Regelungen müssen ebenso wiederkehrend besprochen werden.

Die Mitarbeiteranzahl muss im adäquaten Verhältnis zu Untersuchungsanforderungen und Probenaufkommen stehen und ggf. entsprechend korrigiert werden [42].

5.6.2 Hardware und Verbrauchsmaterialien

Die Hardware und Verbrauchsmaterialien in einer Molekularpathologie richten sich ebenfalls nach dem Analysenspektrum und dem Probendurchsatz. Grundsätzlich sollte darauf geachtet werden (s. Punkt 5.5), dass die Bereiche Prä-PCR und Post-PCR mit jeweils eigenen Gerätschaften und Pipettensätzen ausgestattet sind (Kontaminationsminimierung) und die Arbeitskleidung entsprechend der Räumlichkeiten gewechselt wird.

Die Bildung von Aerosolen gilt es durch Verwendung von aerosoldichten Einmalpipettenspitzen möglichst gering zu halten.

Die verwendeten Geräte und Pipetten müssen regelmäßig auf Funktionalität und Genauigkeit geprüft und ggf. nachjustiert/geeicht werden. Ein Serviceplan mit den Wartungsintervallen und deren Dokumentation und das Führen eines Logbuches unterstützen die Durchführung der entsprechenden Maßnahmen [42].

5.6.3 Software

Die Laborsoftware und ein Laborinformations- und Managementsystem (LIMS) sind Anwendungen, die eine umfangreiche Probenerfassung, Datenerfassung und Analyseauswertung unterstützen. Zusätzlich beinhalten sie eine Prüfplanverwaltung,

statistische Auswertungs- und Darstellungsmöglichkeiten, ein Labortagebuch und ggf. eine Anbindung an die Analysengeräte.

Diese Funktionen sind ein wichtiger Beitrag zur Qualitätssicherung und -kontrolle.

Da gerade die molekularpathologischen Methoden sehr Geräte- und Daten-intensiv sind, wird die Möglichkeit eine übergeordnete, verwaltende Anwendung mit Zugriff auf alle Plattformen zu haben, immer wichtiger. Die Software oder vielmehr die informative Verknüpfung der einzelnen Software-Systeme ist ein essentieller Bestandteil eines molekularpathologischen Labors. Gerade die Einbettung in ein bereits bestehendes Laborsystem erfordert fachkundige Unterstützung durch einen Bioinformatiker/eine Bioinformatikerin bzw. einen IT-Beauftragten.

5.7 Dokumentation der Analysenresultate

Die gesetzeskonforme Dokumentation der Untersuchungsergebnisse wird abermals durch das GTG geregelt. Resultate aus genetischen Analysen, die dem Typ 1 (s. Punkt 5.1.1) zuzuordnen sind, dürfen in jedem Fall in Arztbriefen und der Krankengeschichte dokumentiert werden [46]. Handelt es sich jedoch um Ergebnisse, den Typ 2 und 3 betreffend, so ist dies nur erlaubt, wenn der Patient dem nicht schriftlich widersprochen hat. „Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 4, ebenso wie Ergebnisse des Typs 2 oder 3, wenn die Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten wegen Widerspruches des Patienten nicht zulässig ist, dürfen nur in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind und nur auf Veranlassung des behandelnden Arztes verarbeitet werden. Sie sind von anderen Datenarten gesondert aufzubewahren oder zu speichern und dürfen nur von jenen Personen die in der Einrichtung mit der Verarbeitung der Daten unmittelbar befasst sind und nur mit einer gesonderten Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein“ [46].

5.8 Befunde

Befunde sollten vollständig und übersichtlich erstellt werden und folgende Kriterien beinhalten [42]:

- Vollständige Patientendaten
- Analysemethoden inkl. Verfahrensgrenzen
- ggf. Hinweis auf weiterführende Untersuchungen
- Literaturangaben

- Klare Ergebnisdarstellung
- Hinweis auf Konsequenzen bei pathologischen Resultaten
- Beschränkung auf angeforderte Untersuchungsergebnisse
- Bei externer genetischer Beratung, verpflichtender Hinweis auf Notwendigkeit der genetischen Beratung [47]

Wurden methodisch bedingt weitere genetische Daten erhoben, dürfen die Ergebnisse nur bei expliziter Nachfrage des Patienten/der Patientin oder bei klinischer Relevanz kommuniziert werden [48].

5.9. Datenschutz

Der wesentlichste Bestandteil für den Datenschutz wird in §67 des GTG geregelt [49]:

„(1) Arbeitgebern und Versicherern einschließlich deren Beauftragten und Mitarbeitern ist es verboten, Ergebnisse aus genetischen Analysen von Arbeitnehmern, Arbeitsuchenden oder Versicherungsnehmern oder Versicherungswerbern zu erheben, zu verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten. Von diesem Verbot sind auch das Verlangen nach Abgabe und die Annahme von Körpersubstanz für genanalytische Zwecke umfasst.

(2) Abs. 1 1. Satz gilt nicht für Versicherer einschließlich deren Beauftragte und Mitarbeiter, soweit es sich um Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 1 von Versicherungsnehmern oder Versicherungswerbern handelt, und daraus keine Rückschlüsse auf Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 2, 3 oder 4 möglich sind.“

Zusätzlich gilt es entsprechende Bestimmungen gemäß §71 GTG [48] zu beachten:

- Geheimhaltungsverpflichtung
- Vollständige Dateneinsicht auf Verlangen der untersuchten Person
- Mitteilung von Zusatzbefunden mit klinischer Relevanz [48]
- Nicht-anonymisierte Daten benötigen einer schriftlichen Zustimmung der untersuchten Person, um sie für einen anderen Zweck zu nutzen [50]
- Der Datenschutz vor Unbefugten muss sichergestellt sein
- Datenübermittlung gemäß §71a [46] und §71 [48] darf ausschließlich an folgende Personen erfolgen:
 - an Personen, die in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind, mit der Verarbeitung der Daten unmittelbar befasst sind,
 - an die untersuchte Person,

- an die in § 69 Abs. 2 genannten Personen [47],
- an den Arzt, der die genetischen Analysen veranlasst hat, und an den behandelnden Arzt,
- an andere Personen nur, soweit die untersuchte Person hierzu ausdrücklich und schriftlich zugestimmt hat, wobei ein schriftlicher Widerruf dieser Zustimmung jederzeit möglich ist

Im Weiteren bleiben die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000-DSG 2000, BGBl. I Nr. 165/1999 und des Gesundheitstelematikgesetzes, BGBl. I Nr. 179/2004, wie auch Vorschriften, die vor allem Verschwiegenheits- oder Meldepflichten (beispielsweise das Ärztegesetz) beinhalten unberührt [48].

5.9.1 Computergestützte Daten

Die meisten Daten der genetischen Analysen werden computergestützt verarbeitet. In diesem Fall müssen die Daten so gesichert werden (Zugriffsregelungen), dass keine unbefugten Personen darauf zugreifen können. Wird ein PC mit Internetzugang verwendet, muss dieser durch eine entsprechende Firewall geschützt sein. Der PC und die entsprechenden Files mit den genanalytischen Daten sollten durch jeweils eigene, geeignete Passwörter gesichert werden. Zusätzlich sollten die Daten regelmäßig gesichert werden (z. B. USB-Stick). Diese Sicherung sollte nach entsprechenden Dokumentationsvorschriften (verantwortliche Person, exakte Beschriftung, gesicherte Lagerung, regelmäßiger Sicherungsturnus) ablaufen.

Im Idealfall sollte ein automatisches Backup-System eingerichtet sein (Zentralserver). Generell ist ein IT-Sicherheitskonzept notwendig.

Da es evtl. notwendig sein kann, Daten von externen Quellen (z. B. USB-Stick) auf den PC zu spielen, muss für einen adäquaten Virenschutz gesorgt sein.

Sollte ein Laptop für die genanalytische Datenspeicherung verwendet werden, muss dieser mittels Logins, Passwort und Verschlüsselung so gesichert sein, dass die Daten auch im Falle eines Diebstahls vor unbefugtem Zugriff abgesichert sind.

Zur Erleichterung der Sicherheitsmaßnahmen und des IT-Sicherheitskonzeptes eignet sich ein sog. PC-Checkheft, in dem alle entsprechenden Punkte und Daten (Benutzer, Aufstellungsort, Konfiguration, Datensicherungsturnus, Ansprechpartner u.a.) zu dem entsprechenden PC aufgeführt sind [42].

5.9.2 Nicht computergestützte Daten

Sind nicht computergestützte genanalytische Daten vorhanden, müssen diese ebenso zweifelsfrei vor unbefugtem Zugriff geschützt werden. Die zugriffsberechtigten Personen sollten dabei klar dokumentiert sein [42].

5.9.3 Geheimhaltungspflicht

Alle Mitarbeiter, die mit der Durchführung genetischer Analysen betraut sind, müssen über die Bestimmungen der Geheimhaltungspflicht gemäß §71 GTG [48] aufgeklärt sein und dies sollte entsprechend schriftlich dokumentiert sein [42].

5.10 Untersuchungsanordnung, genetische Beratung und Einverständniserklärung

Nicht nur an die Analyse selbst, deren Auswertung, an das beteiligte Personal und die Räumlichkeiten sind Bedingungen geknüpft, sondern bereits im Vorfeld an die Anordnung der genetischen Analyse, die Beratung und auch an die Form der Einwilligung durch den Patienten/die Patientin.

Anordnung

Genetische Analysen gemäß §65 GTG [33] dürfen laut §68 GTG nur auf „Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden Facharztes“ [35] durchgeführt werden. Sollte die Anordnung nicht von eigenem qualifiziertem Personal erfolgen, sollte überprüft werden, ob die zuweisenden Ärzte den entsprechenden Kriterien im Sinne des GTG §68 folgen [35; 42].

Beratung

Vor und nach jeder genetischen Analyse, die die Typen 2, 3 und 4 umfasst muss laut GTG §69 [47] eine ausführliche Beratung stattfinden. Findet diese Beratung in der gleichen Einrichtung, wie die genetische Analyse und nicht extern statt, sind folgende Punkte zu berücksichtigen [42; 47]:

- Ausführliche Beratung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft mittels entsprechend qualifizierten Facharztes
- Hinweis auf den möglichen Widerspruch der Dokumentation von Ergebnissen genetischer Analysen des Typs 2 und 3 in Arztbriefen/Krankengeschichte

- Umfassende Erörterung des möglichen Untersuchungsergebnisses und dessen Konsequenz (medizinisch, psychisch und sozial)
- Abschluss des Beratungsgesprächs mit einem individuellen Beratungsbrief (Datumsangabe, allgemein verständliche Zusammenfassung)
- Schriftlicher Verweis auf die Möglichkeit einer Beratung durch Psychologen, Psychotherapeuten oder Sozialarbeiter, ggf. auch auf andere Beratungseinrichtungen und Selbsthilfegruppen

Die Beratungen dürfen nicht direktiv geführt werden. Bereits zu Beginn des Gesprächs ist der Ratsuchende/die Ratsuchende darauf hinzuweisen, dass ein Recht auf Nichtwissen besteht. Auch nach bereits erfolgter Einwilligung zur genetischen Analyse kann der Ratsuchende/die Ratsuchende jederzeit kommunizieren, dass er/sie weder das Ergebnis noch die resultierenden Konsequenzen erfahren möchte.

Sollten Verwandte möglicherweise von dem Untersuchungsergebnis betroffen sein oder der Einbezug von Verwandten für weitere Analysen sinnvoll sein, so ist dem Ratsuchenden/der Ratsuchenden zu empfehlen, diese zu kontaktieren und diesen ebenfalls eine humangenetische Beratung anzuraten.

Einverständnis

Genetische Analysen vom Typ 2, 3 und 4 dürfen ausschließlich bei Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung des Betroffenen/der Betroffenen bzw. der gesetzlichen Vertretung durchgeführt werden [42; 47].

Die schriftliche Einverständniserklärung sollte zu jeder Zeit eindeutig zuordenbar sein und der Dokumentation der Untersuchung beiliegen.

6. Projektplanung für den Aufbau und die Integration einer Molekularpathologie für ein Labor im niedergelassenen Bereich

„Die Projektplanung umfasst alle Aktivitäten, um die Termine, Inhalte, Ressourcen und Kosten eines Projekts abschätzen zu können“ [51].

Der Aufbau einer Molekularpathologie ist ein komplexes Unterfangen, das bereits durch die theoretischen Rahmenbedingungen (vgl. Punkt 5) deutlich wird. Um das Projekt abschätzen zu können, wird im Weiteren die exemplarische Auswahl von Methoden, Analysen und die konkrete Planung für die Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich fokussiert (s. Abb. 7 unten).

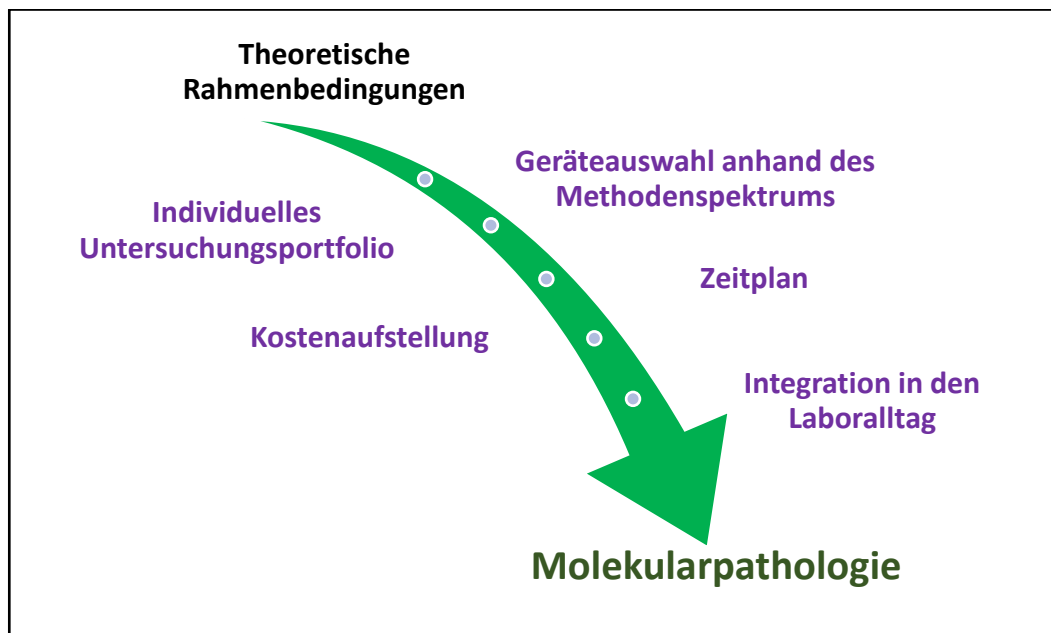


Abbildung 7: Schematische Darstellung "Projektplanung: Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich" (eigene Darstellung)

6.1. Grundlegende Kriterien zur Geräteauswahl

Die Geräteauswahl richtet sich nach dem Methodenspektrum, das für die Analysen angewendet wird. Deswegen sollte im Vorfeld bereits klar sein:

- Welche Methoden will ich nutzen/anbieten?
- Mit Hilfe welcher Geräte kann ich welche Methoden durchführen?

Viele unterschiedliche Hersteller stellen dabei bereits Extraktions-Workflows zur Verfügung, die sich nach den individuellen Anforderungen (Probenaufkommen, Ausgangsmaterial, Methodenspektrum, mit und ohne IVD-Kennzeichnung u.a.) der Labore richten. Die Hersteller Qiagen und Roche beispielsweise haben diesbezüglich mehrere Produkte, die sich für unterschiedliche Anwendungsbereiche eignen [55].

6.1.2 Thermocycler

„Unter **Thermozykler/Thermocycler**, auch PCR-Block genannt, versteht man ein Gerät, das in der Lage ist, die Temperaturzyklen einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) selbständig durchzuführen“ [56].

Thermocycler gehören zur Grundausstattung für genetische Analysen. Je nach Probenaufkommen und Anzahl der unterschiedlichen PCRs, die in der Einrichtung analysiert werden, richtet sich die Anzahl der benötigten Thermocycler. Da die meisten PCRs bei unterschiedlichen Programmen gefahren werden, wird für einen effizienten Arbeitsablauf mehr als ein Gerät benötigt. Je nach Aufbau und Größe findet man Thermocycler in unterschiedlichen Preissegmenten [57].

Die Wahl ist abhängig vom Probenaufkommen, Anwendungsbereich und auch wie entgegenkommend Hersteller sind, falls man mehrere Produkte abnimmt.

6.1.3 RT-PCR Thermocycler

„Die Real-time PCR stellt ein schnelles und vollautomatisiertes Verfahren zur Quantifizierung der Genexpression (mRNA-Expression) dar. In einem Schritt findet kombiniert die Amplifikation, PCR-Produkt-Detektion und -Quantifizierung statt“ [58].

Es handelt sich demnach nicht um eine Endpunktanalyse, sondern eine Echtzeit-Quantifizierung der Zielsequenz.

Die Quantifizierung von Mutationen hat eine große Bedeutung für das Monitoring, das Überwachen des Therapieansprechens und damit auch evtl. die Prognose der Erkrankung und ist deswegen ein wichtiges Analyse-Tool. Auch in diesem Bereich etablieren sich immer mehr Hersteller und die Auswahl wird zunehmend größer [59]. Bei der Geräteauswahl spielt die Integration in ein bereits bestehendes LIMS ebenfalls eine bedeutende Rolle.

6.1.4 Sequenziergerät

Gerade bei Fragestellungen, die eine Analyse von einem einzelnen Gen erfordern oder zur Bestätigung einer anderen Analyse (Variantenbefund mittels NGS), ist es oftmals wirtschaftlicher dies mittels Sanger Sequenzierung zu tun. Zusätzlich gibt es Geräte, mit denen Sanger Sequenzierungen und ebenfalls Fragmentanalysen mittels Kapillarelektrophorese durchgeführt werden können. Die Methode der Fragmentanalyse wird beispielsweise zur Bestimmung der MSI eingesetzt [60; 61].

Abhängig vom Untersuchungsportfolio, das angeboten werden soll, ist ein Kombigerät für beide Analysen durchaus sinnvoll, wie beispielsweise der 3500 Dx Genetic Analyzer von Applied Biosystems [62].

6.1.5 NGS-Plattform

Die Entwicklung der Sequenzierungstechnologien, insbesondere NGS, ist in den letzten Jahren rasant vorangeschritten, so auch das Angebot der unterschiedlichen Plattformen [63; s. Abb. 9].

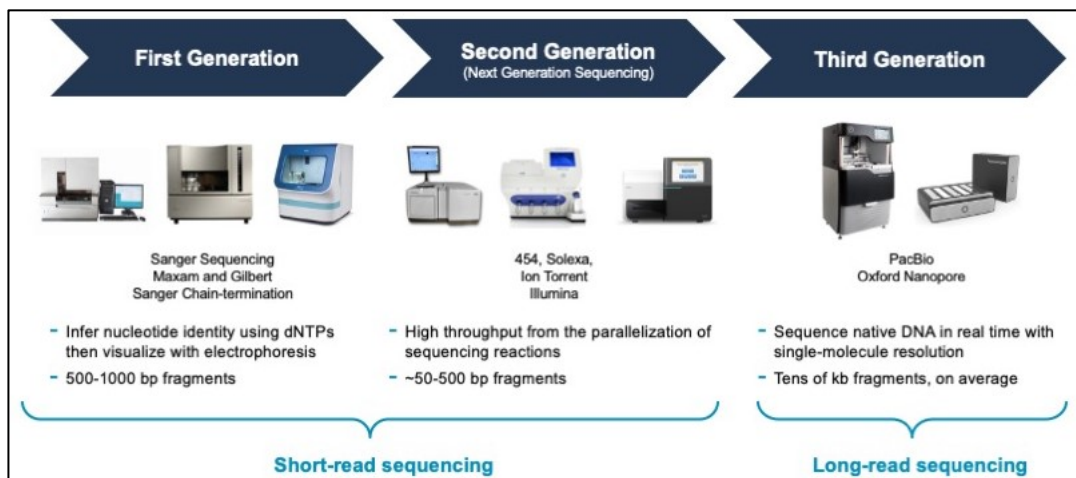


Abbildung 9: Technologische Entwicklung der Sequenzierungen [64]

Die unterschiedlichen Plattformen arbeiten nach verschiedenen Amplifikations-Prinzipien, je nach Aufbau unterscheiden sie sich auch in den Kosten, der Laufzeit und besitzen differente Vor- bzw. Nachteile [vgl. Abb. 10].





Platform Name	Illumina HiSeq 2500	Ion Torrent-Proton II	PacBio RS II	Oxford Nanopore Minion
Instrument				
Cost (USD) **	690 k	224 k	695 k	1 k ***
Reagent cost Per run/per GB	4126/45.84	1000/20.41	100/1111.11	900/1000
Reads per run	300 millions	280 millions	0.03 millions	0.1 millions
Average Read length	2 × 150 bp	175 bp	14,000 bp	9,000 bp
Run time	10 h	5 h	2 h	6 h
Major errors	substitution	indel	indel	deletion
Error rate (%)	0.1	1	1	4
Amplification	bridgePCR	emPCR	none, SMS	none, SMS
Advantage	low cost per GB; high output	low cost	long reads; no amplification bias	long reads; no amplification bias
Disadvantage	high cost	homopolymer errors	low throughput; high cost	high error rate

Abbildung 10: Häufig genutzte NGS-Plattformen im Vergleich; Stand 2015 [65]

Bei der Wahl der NGS-Plattform für eine neu zu etablierende Molekularpathologie sind demnach unterschiedliche Aspekte (wie es auch für die gesamte Geräteauswahl gilt) zu berücksichtigen:

- Kosten (Anschaffungskosten, laufende Kosten)
- Probendurchsatz
- Laufzeit
- Abwägung der gerätespezifischen Vor- und Nachteile
- Personal mit gerätespezifischer Erfahrung bereits vorhanden bzw. Möglichkeit des Austausches mit einem anderen Labor

6.1.6 BioAnalyzer

Der 2100 BioAnalyzer von Agilent ist im Bereich der NGS-Diagnostik inzwischen die Norm für die Qualitätskontrolle von hergestellten Bibliotheken (Konzentration und Fragmentgrößenbestimmung). Mittels einer Mikrofluid-basierten Plattform können DNA, RNA, Proteine und Zellen mit hoher Sensitivität kapillarelektrophoretisch getrennt werden [66; 67]. Dieses Gerät sollte essentieller Bestandteil für einen hohen Qualitätsstandard in der NGS-Analyse sein.

6.1.7 Gelelektrophoresekammer mit Fotodokumentation versus automatisierte Analyse von PCR-Produkten

Mit Hilfe der Gelelektrophorese lassen sich unterschiedliche PCRs qualitativ auswerten. Zwischenanalysen bei Sequenzierungen und Fragmentanalysen können im Gesamtzusammenhang beurteilt werden. Aber auch um sich einen Überblick über Amplifikationsprodukte zu verschaffen, wird die Gelelektrophorese genutzt. Eine Gelelektrophoreseapparatur besteht im Wesentlichen aus einer Gelmatrix, die von Molekülen durchwandert werden kann. Das Gelmatrixfeld wird elektrisch aufgeladen. Eine Seite dient als Kathode (negativ geladen) und die andere Seite als Anode (positiv geladen). Zur Auswertung der Gelelektrophorese werden die PCR-Produkte i.d.R. mit spezifischen Farbstoffen angefärbt, mit UV-Licht angeregt und fotografiert. Durch das Mitführen eines definierten Längenstandards kann die Produktgröße abgeschätzt werden. Für den technischen Aufbau werden eine Gelkammer, eine Spannungsversorgung und eine Fotodokumentationseinheit benötigt (vgl. Abb. 11 und 12 im Folgenden).

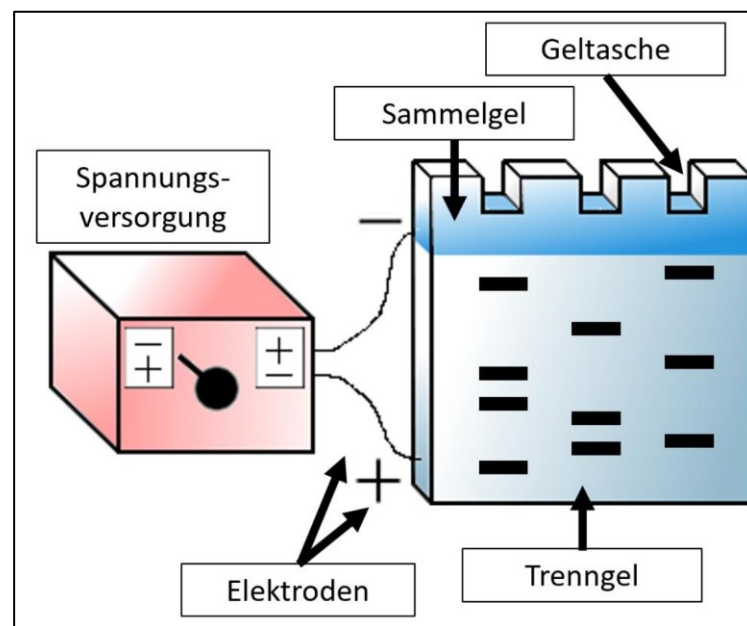


Abbildung 11: Schematischer Aufbau einer Gelelektrophorese [68]

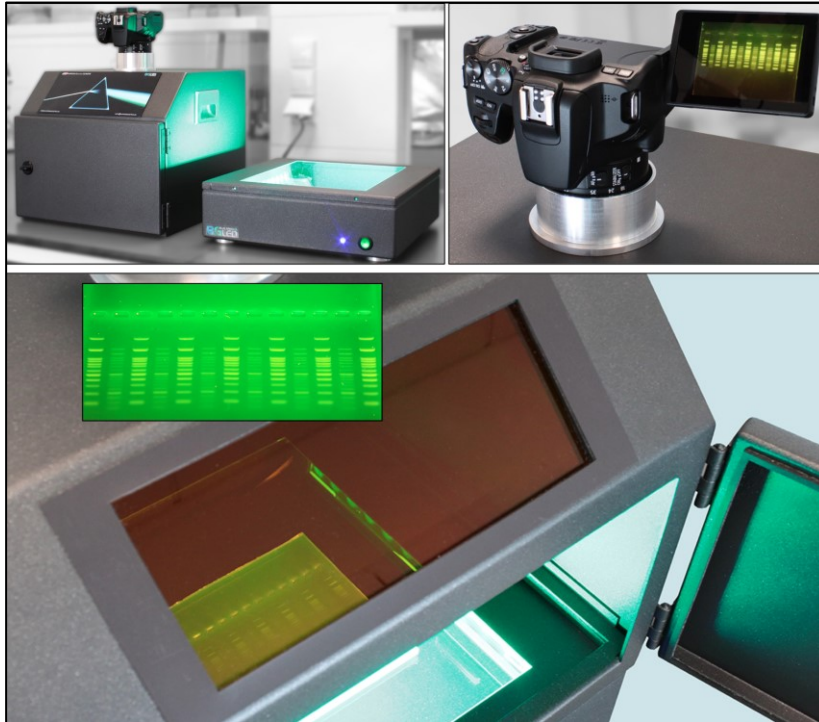


Abbildung 12: Beispielhafte Fotodokumentationseinheit im stand-alone Format der Firma NIPPON Genetics Europe [69; Fotocollage selbst erstellt]

Für Hochdurchsatzlabore bietet Qiagen beispielsweise auch eine automatisierte Lösung an. Das Qiaxcel Advanced System trennt PCR-Produkte kapillarelektrophoretisch der Größe nach auf. Es kann 96 Proben bereits in ca. 1 1/2h analysieren [70]. Allerdings sind derartige Komplettlösungen nicht mehr so flexibel wie die klassische Gelelektrophorese und können diese meist nicht vollkommen ersetzen. Bei der Anschaffung eines dieser automatisierten Geräte bedarf es eine genaue Kosten-Nutzen-Abwägung, da die klassische Gelelektrophorese vergleichsweise günstig und vielseitig einsetzbar, aber die Dauer der Bearbeitung deutlich länger ist (häufig mehrere Stunden pro Agarosegel).

6.1.8 Nanodrop (Spektralphotometer) und Qubit (Fluorometer)

Für die Konzentrationsmessung der DNA bzw. RNA gibt es zwei häufig verwendete optische Technologien: UV-Vis- (z.B. Nanodrop) oder Fluoreszenzspektroskopie (z. B. Qubit). Gereinigte DNA wird üblicherweise mit einem UV-Vis-Spektralphotometer gemessen, das die Extinktion der Probe bei 260nm, 280nm und 230nm erfasst.

Die Ratio 260/280 entspricht dem Verhältnis der Proben-Absorption bei 260 und 280nm. Sie gibt Auskunft über die Reinheit der DNA/RNA. „Saubere“ DNA weist eine Ratio von ~1,8 auf, „saubere“ RNA weist eine Ratio von ~2,0 auf. Ist die Ratio niedriger, kann es auf eine Kontamination mit Proteinen, Phenol oder anderen Stoffen, die bei 280nm absorbieren, hinweisen, das die Qualität und Durchführbarkeit von Folgeuntersuchungen beeinträchtigen

kann. Der Quotient aus 260/230 gibt einen Hinweis auf Verunreinigungen durch Polysaccharide (Zielwert: 1,8 bis 2,2).

Qubit Assays erzielen genauere Messergebnisse (→ höhere Sensitivität bei niedrigen Konzentrationen). Fluoreszierende Farbstoffe werden an die DNA gebunden und deren Emission nach entsprechender Anregung vermessen (linearer Zusammenhang). Während die Handhabung beim Nanodrop schnell und einfach ist, erfordert der Qubit zusätzliche Arbeitsschritte mit höherer Genauigkeit [71]. Abhängig vom Probenmaterial kann es durchaus Sinn machen, sich beider Systeme zu bedienen. Erhält man beispielsweise nur histologische Schnitte als Probenmaterial und der Infiltrationsgrad der Tumorentität ist nicht so hoch, benötigt man eine höhere Messgenauigkeit, um den Erfolg der weiteren Untersuchungen zu gewährleisten.

6.1.9 Droplet Digital PCR System

Da die Anzahl der Tumorzellen je nach Gewebe, Entität und Erkrankungsstadium sehr gering sein kann und die Fragestellung oftmals sehr variiert (vgl. Punkt 2.3.4), ist der Einsatz eines ddPCR Systems eine sinnvolle analytische Ergänzung [72]. Firmen wie BioRad und ThermoFisher Scientific bieten beispielweise Geräte an, die sich ggf. auch für die Etablierung von Liquid Biopsy eignen würden [73; 74].

6.1.10 Sicherheitswerkbank

Man unterscheidet zwei Arten von Sicherheitswerkbänken – die Reinraumwerkbank und die mikrobiologische Werkbank mit unterschiedlichen Sicherheitsstufen (Klasse I bis III). Die mikrobiologische Werkbank schützt sowohl den Anwender, als auch das Produkt durch Einleiten von gefilterter Luft und das gleichzeitige Abfangen von Aerosolen bzw. Mikroorganismen (Schwebstofffiltersystem). Die Reinraumwerkbank schützt hingegen nur das Produkt durch das Einleiten gefilterter Luft, ist dadurch aber nicht für biotechnologische Arbeiten geeignet.

In jedem Fall sollte die Sicherheitswerkbank mit einer UV-Lampe ausgestattet sein, um entsprechende Maßnahmen zur Dekontamination einleiten zu können [75]. Für den PCR-Arbeitsbereich werden bereits optimierte Sicherheitswerkbänke mit optionalem Zubehör angeboten [76].

6.1.11 Doppelkopf-Mikroskop, Zentrifugen, Pipetten, Kleingeräte/weitere Ausrüstung, Lagerungsmöglichkeiten

Neben den bisher aufgeführten „Großgeräten“ gilt es noch weitere Anschaffungen zu berücksichtigen.

Doppelkopf-Mikroskop

Bei Untersuchungen, die aus FFPET erfolgen, wird der angefertigte gefärbte Schnitt von einem Arzt (Pathologen) und einer biomedizinischen Analytikerin gemeinsam mikroskopisch beurteilt. Um die Tumorinfiltration optimal zu beurteilen, empfiehlt sich ein Doppelkopf-Mikroskop.

Zentrifugen

Viele Vorgänge im Rahmen der molekularpathologischen Analysen beinhalten unterschiedliche Zentrifugationsschritte. Mehrere Zentrifugen (Minizentrifugen, Zentrifugen für Eppendorf-Gefäße u.a.) werden zur Probenbearbeitung benötigt, die auch räumlich nach den Kriterien von Prä- und Post-PCR-Bereichen getrennt werden müssen.

Pipetten

Um jegliche Kontaminationen zu vermeiden, müssen für die einzelnen Arbeitsbereiche getrennte Pipettensätze vorhanden sein.

Kleingeräte/weitere Ausrüstung

Als Ergänzung zu den einzelnen Arbeitsschritten werden weitere Gerätschaften wie Magnetrührer, Vortexer, Brutschrank, Mikrowelle, PC, Drucker u.v.m. benötigt. Die erweiternde Ausstattung richtet sich hierbei nach dem individuellen Angebot und dem Labor-Setup.

Lagerungsmöglichkeiten

Für Probenmaterial, Reagenzien, DNA- bzw. RNA-Eluate, Consumables und auch die Dokumentation müssen entsprechende Lagerungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (z. B. Kühl- und Gefrierschränke). Die Anforderungen der Hersteller und die entsprechenden Vorschriften (bezüglich Räumlichkeiten, Datenschutz usw.) sind hierbei einzuhalten.

6.2 Exemplarische Festlegung eines Untersuchungsportfolios und Methodenspektrums

Die molekularpathologische Diagnostik ermöglicht eine genauere Klassifizierung, prognostische Abschätzung, die Möglichkeit Targets für zielgerichtete Therapien zu identifizieren und ein sensitives Monitoring im Verlauf der Erkrankung. Ein mögliches diagnostisches Angebot umfasst folgende Punkte:

- Detektion von somatischen Mutationen aus Formalin-Fixed Paraffin embedded Tissue (FFPE-Gewebe; Paraffinmaterial)
- Hotspot-Mutationen für eine zielgerichtete Therapie
 - Single Nucleotid Variants (SNVs)
 - Multi Nucleotid Variants (MNVs)
 - Insertionen, Deletionen (INDELS)
 - CNVs
 - Fusionsgene/ Translokationen
- Chimärismusanalyse
- Klonalitätsanalysen
- Stoffwechselerkrankungen

Zusätzlich umfasst der Bereich der Molekularpathologie als Teilbereich der Pathologie die Erregerdiagnostik/Mikrobiologie. Dieses diagnostische Analysenspektrum stellt jedoch keinen Teil meiner Arbeit dar, da sie in der Regel bereits standardmäßig in den Pathologien des niedergelassenen Bereichs in unterschiedlichem Umfang etabliert ist oder ggf. an ein externes Labor ausgelagert wurde.

Methodenspektrum zur Abdeckung entsprechender Analysen:

- Klassische PCR (s. Punkt 2.3.2)
- RT-PCR (s. Punkt 2.3.3)
- Fragmentanalyse (s. Punkt 2.3.7)
- Digital Droplet PCR (s. Punkt 2.3.4)
- Sanger Sequenzierung (s. Punkt 2.3.8)
- Pyrosesequenzierung (s. Punkt 2.3.9)
- NGS (s. Punkt 2.3.10)

Mögliches Analysenangebot nach unterschiedlichen Entitäten (angelehnt an Abb. 3, 4 & 5 nach Häufigkeiten der Entitäten bzw. Mutationen und Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. - DGHO [77], sowie der European Society for Medical Oncology – ESMO [78]):

Solide Tumore	
Gastrointestinale Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> • Colon NGS PANEL (inkl. <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>, <i>BRAF</i>) • Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) PANEL (inkl. <i>KIT</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>RAS</i>, <i>BRAF</i>) • MSI (Lynch-Syndrom, <i>PDL1</i>-Therapie) • <i>MLH1</i> Promotor-Methylierung
Lungentumore	<ul style="list-style-type: none"> • Lung NGS PANEL (inkl. <i>EGFR</i>, <i>ERBB2</i>, <i>BRAF</i>, <i>MET</i>)
Melanome	<ul style="list-style-type: none"> • Kutanes Melanom NGS PANEL (inkl. <i>BRAF</i>, <i>NRAS</i>, <i>KIT</i>) • Uveales Melanom NGS PANEL (inkl. <i>BRAF</i>, <i>NRAS</i>, <i>GNAQ</i>)
Gehirntumore	<ul style="list-style-type: none"> • Neuro-NGS PANEL (inkl. <i>IDH1</i>, <i>IDH2</i>) • CNVs • <i>MGMT</i> Promotor-Methylierung
Knochen-/ Weichteiltumore	<ul style="list-style-type: none"> • Knochen NGS PANEL (inkl. <i>GNAS</i>, <i>IDH1/2</i>) • Weichteil NGS PANEL (inkl. <i>KIT</i>, <i>GNAS</i>, <i>GNAQ</i>, <i>CTNNB1</i>, <i>BRAF</i>) • Sarkom Translokations-NGS PANEL (inkl. <i>NTRK 1-3</i>)
Gynäkologische Tumore, Mamma- und Prostatakarzinome	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA 1/ 2 NGS PANEL • BRCA 1/ 2 mit Homologous recombination deficiency (HRD) – Status → gemäß GTG Einverständniserklärung notwendig • Endopredict (Genexpressionsanalyse) • Endometrium NGS PANEL (inkl. <i>POLD1</i>, <i>POLE</i>, <i>TP53</i>)

Tabelle 6: Exemplarische Mutationsanalysen für einzelne Tumorentitäten (PANEL-Diagnostik)

Hämatologische Neoplasien	
<p>Myeloische Neoplasien</p> <p>Akute Myeloische Leukämie (AML)</p> <p>Myelodysplastisches Syndrom (MDS)</p> <p>Myeloproliferative Neoplasien (MPN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AML/MDS NGS PANEL • MPN NGS PANEL • Analyse einzelner Gene (<i>JAK2, KIT</i>) • MRD (<i>NPM1, CFBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1</i>) • Translokationen und Fusionen: <ul style="list-style-type: none"> → <i>BCR-ABL</i> Monitoring → AML Translokationen NGS PANEL → <i>PML-RARα</i>
<p>Lymphome</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CNVs • Analyse einzelner Gene (<i>MYD88, BRAF, TP53</i>) • Translokationen und Fusionen: <ul style="list-style-type: none"> → Lymphoma Fusion NGS PANEL → <i>BCL1</i> → <i>BCL2</i>
<p>Klonalitätsanalysen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunglobulin-Schwerketten-Rearrangements (IgH) • Immunglobulin -Leichtketten-Rearrangements (Igκ/ λ) • Immunglobulin -Schwerketten Mutationsstatus (NGS) • T-Zellrezeptor-Rearrangements (TCR β/ γ)

Tabelle 7: Exemplarisches Untersuchungsportfolio im Bereich von hämatologischen Neoplasien

Stoffwechsel-Erkrankungen	Chimärismusanalyse
Hämochromatose (Punktmutationen C282Y, H63D) → gemäß GTG Einverständniserklärung notwendig Morbus Wilson (<i>ATP7B</i>) → gemäß GTG Einverständniserklärung notwendig	Gewebeidentifikation Monitoring der allogenen Stammzelltransplantation

Tabelle 8: Exemplarisches Diagnosespektrum für Stoffwechselerkrankungen und im Rahmen der Chimärismusanalyse

Um wettbewerbsfähig zu sein in Bezug auf die Universitäten bzw. Institute, methodisch wie auch von den Kapazitäten, bietet sich das oben aufgeführte Spektrum an Untersuchungen und Methoden an.

In diesem Rahmen bewegt man sich jedoch eher im Bereich des Hochdurchsatzes. Dies bietet sich am ehesten für Gemeinschaftspraxen im niedergelassenen Bereich an. Somit ist ein Rahmen vorhanden, der genügend Analysen generiert, um im Bereich der Auswertung ein routiniertes Handling zu ermöglichen.

6.3 Idealisertes Labor-Setup (Räumlichkeiten und technische Ausstattung)

Wie bereits erwähnt sollte eine Trennung in mindestens zwei Räume erfolgen, die prinzipielle Trennung in Prä- und Post-PCR ist obligat (vgl. Abb. 6, Punkt 5.5.1 und 5.5.2). Bei dem Umfang des exemplarischen, diagnostischen Angebotes (entsprechend Punkt 6.2), wäre ein Labor-Setup mit acht Räumen (vgl. Abb. 13 im Folgenden) auf insgesamt ca. 150-200qm ideal.

6.3.1 Schleuse

Entsprechend der Akkreditierungsnorm sollte der Zugang zu den Räumlichkeiten nur berechtigtem Personal ermöglicht werden. Durch die Abriegelung einer Schleuse mittels personenbezogener Chip- bzw. Magnetkarte, wird dies gewährleistet.

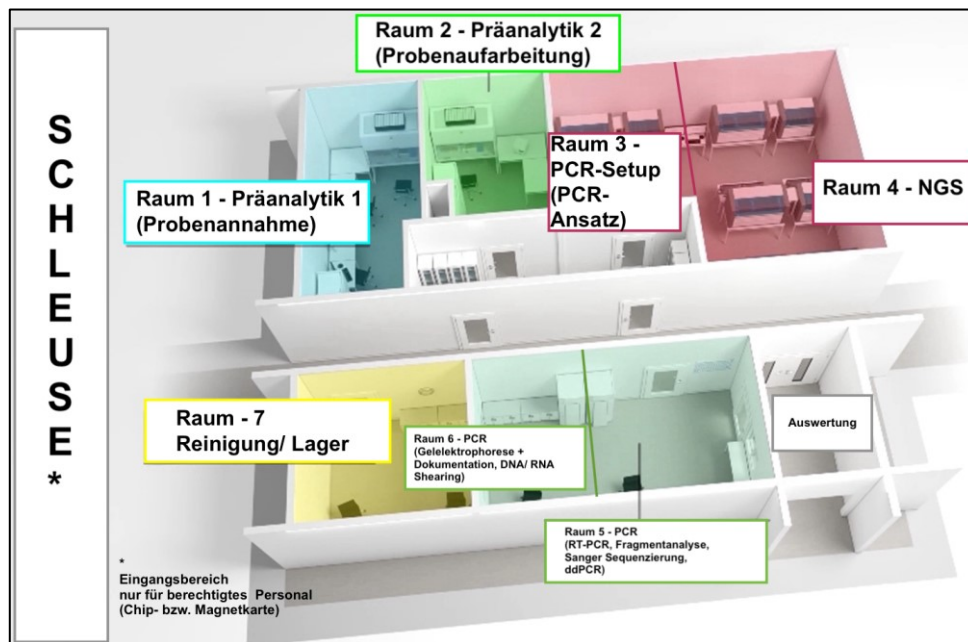


Abbildung 13: Idealisierte Raumplanung entsprechend dem exemplarischen diagnostischen Angebot [79, modifiziert nach eigenen Ansprüchen]

6.3.2 Präanalytik 1 (Prä-PCR)

Die Probenannahme bildet den Ausgangspunkt für alle weiteren Schritte im Labor. Das Probenmaterial wird hier elektronisch erfasst, das Analysenprogramm dementsprechend festgelegt und mit einem Labor-internen Barcode versehen. Zur zweifelsfreien Zuordnung wird der identische Barcode für das Probenmaterial, die Zuweisung und im Weiteren benötigte Gefäße (DNA- bzw. RNA-Eluat oder Ähnliches) verwendet.

Auf diese Weise kann die Probe jederzeit und an jedem Punkt im Labor identifiziert und zugeordnet werden. Die mikroskopische Beurteilung des Tumorzellanteils erfolgt ebenfalls in der Probenannahme (s. Punkt 6.1.11 Doppelkopf-Mikroskop).

Technische Grundausrüstung:

- Mind. 2 Arbeitsplätze (abhängig vom Probendurchsatz) mit einem PC und entsprechenden Anschlüssen
- Drucker
- Barcode-Etikettendrucker (lösungsmittelsicher) für 1,5ml Eppendorf-Tubes
- 1 Doppelkopf-Mikroskop

6.3.3 Präanalytik 2 (Prä-PCR)

Der Bereich der Probenaufarbeitung befasst sich mit der Isolierung von Nukleinsäuren aus den unterschiedlichen, teils potentiell infektiösen Materialien (FFPET, Liquor, Blut, Gewebsflüssigkeiten u.a.).

Da RNA sehr instabil ist, ist es notwendig die Arbeitsplätze zur DNA- und RNA-Extraktion voneinander zu trennen. Um ein optimales Ergebnis der Eluate zu erzielen, empfiehlt es sich die Extraktion sowohl teils manuell, als auch teils automatisiert durchzuführen (abhängig vom Primärmaterial). Zur Vermeidung von Kontaminationen bietet sich der Einbau einer Klimaanlage (kein Fensteröffnen), sowie einer Überdruckanlage (kein Einschleppen von DNA-Amplifikaten) an.

Technische Grundausstattung:

- PC-Arbeitsplatz
- DNA-Extraktionsarbeitsplatz (Sicherheitswerkbank)
 - 1x Zentrifuge Mikro 200
 - 1x ThermoMixer (Eppendorf)
 - Minizentrifuge Combispin
 - 1x Eppendorf-Pipettensatz
- RNA-Extraktionsarbeitsplatz (Sicherheitswerkbank)
 - 1x Zentrifuge Mikro 200r
 - 1x ThermoMixer (Eppendorf)
 - Minizentrifuge Combispin
 - 1x Eppendorf-Pipettensatz
- DNA-/RNA-Extraktionsautomat (z. B. MagNaPure 24 von Roche)
- Thermocycler (cDNA-Synthese)
- Kühl- und Gefrierschränke
- Zentrifugen (mit unterschiedlichen Einsätzen zur Verwendung für unterschiedliche Gefäße)
- Brutschrank (z. B. für Blutproben mit Kälte-Antikörper)
- DNA/RNA-Messgerät (Nanodrop und Qubit)
- Flockeneisbereiter

6.3.4 PCR-Setup (Prä-PCR)

Um jegliche Kontaminationen zu vermeiden, werden zwei PCR-Sicherheitswerkbänke benötigt. In einer Werkbank wird der Mastermix hergestellt und in die vorgesehene Platte oder die PCR-Stripse pipettiert. In der Zweiten erfolgt das Pipettieren der Proben, sowie der Positiv- und Negativkontrollen.

Da wiederum kein Öffnen eines Fensters zur Kontaminationsvermeidung gestattet ist, empfiehlt sich der Einbau einer Klimaanlage.

Reagenzien bzw. Kits werden entsprechend der Herstellerangaben gelagert.

Technische Grundausstattung:

- Kühl- und Gefrierschränke
- 2x PCR-Sicherheitswerkbank:
 - Minizentrifuge Combispin
 - 1x Eppendorf-Pipettensatz
- Plattenzentrifuge
- Thermocycler
- PC-Arbeitsplatz mit Drucker

6.3.5 NGS (Post-PCR)

Um reproduzierbare und qualitativ optimale Ergebnisse zu erzielen, ist eine sorgfältige Probenvorbereitung unerlässlich. Idealerweise erfolgt eine räumliche Trennung von anderen Amplifikationstechniken (Single copy- und Multi copy-Prozesse), um jegliche Kreuzkontamination mit vorhergehenden bzw. anderen PCR-Amplifikaten zu vermeiden. Zusätzlich sind eine Unterdruckanlage (Absaugung prozessbedingter Amplifikate) und eine Klimaanlage (kein Fensteröffnen und massive Wärmeabgabe der Geräte) notwendig. Da das Probenvorbereitungssystem IonChef stark vibriert (Zentrifugationsschritte), sollte eine separate Arbeitsfläche genutzt werden.

Technische Grundausstattung:

- NGS-Analysegeräte:
 - Ion Gene Studio S5 Plus (große Anwendungsbreite und Durchsatz möglich)
 - Probenvorbereitungssystem IonChef (automatische Library Preparation, Probenvorbereitung und Chip Loading für Ion Gene Studio S5 Plus)
 - Genexus (integrierter NGS-Sequenzer mit automatisiertem Workflow inkl. möglichem Ergebnisbericht innerhalb eines Tages)
 - Optional: NGS-Analysegerät von Illumina (MiSeq → Reduktion der Turnaround-time durch den parallelen Einsatz, Redundanz-/Backup-Gerät u.a., im Hinblick auf ein zukünftiges Angebot von WGS-Analysen, wäre die Anschaffung eines NovaSeq denkbar, aber mit hohen Kosten verbunden)

- Hamilton (automatisiertes Probenhandling für unterschiedliche NGS Applikationen, v.a. Illumina-Geräte)
- Kühl- und Gefrierschrank (Reagenzienlagerung, Probenlagerung)
- Plattenzentrifuge
- PCR-Sicherheitswerkbank
 - 1x Minizentrifuge Combispin
 - 1x Eppendorf-Pipettensatz
- PC-Arbeitsplatz

6.3.6 Amplifikation mit unterschiedlichen Methoden (Post-PCR)

Für alle Räumlichkeiten mit Amplifikationstechnologien sind eine Unterdruckanlage (Absaugung prozessbedingter Amplifikate) und eine Klimaanlage (kein Fensteröffnen und massive Wärmeabgabe der Geräte) ideal.

Technische Grundausstattung:

- Thermoblock (Aufreinigung der PCR-Amplifikate)
- Thermocycler (PCR-Ansatz, Denaturierungsschritt)
- Real-time PCR System (z. B. QuantStudio 5 Dx, ThermoFisher Scientific oder LC480, Roche)
- System für Fragmentanalyse und Sanger Sequencing (3500Dx, ThermoFisher Scientific)
- Sicherheitswerkbank PCR
 - 1x Minizentrifuge Combispin
 - 1x Eppendorf-Pipettensatz
- Kühl- und Gefrierschränke (Lagerung der Reagenzien und Proben)
- Plattenschüttler
- PC-Arbeitsplatz mit Drucker
- Plattenzentrifuge
- Droplet digital PCR System (BioRad oder ThermoFisher Scientific)
- PyroMark (Qiagen → Quantifizierung von Sequenzvarianten und epigenetischer Methylierung)
- EasyPGX (Axonlab → RT-PCR-Mutationsnachweis und NGS molekulare Leukämie-Diagnostik; auch zur Erweiterung der Diagnostik im Bereich von Liquid Biopsy einsetzbar)

6.3.7 Detektion der Amplifikation (Post-PCR)

In diesem Raum findet keine Amplifikation mehr statt, aber es werden die Amplifikationsprodukte detektiert. Aus diesem Grund werden wiederum Klima- und Unterdruckanlage zur Kontaminationsminimierung benötigt.

Technische Grundausstattung

- Sicherheitswerkbank PCR
 - 1x Minizentrifuge Combispin
 - 1x Eppendorf-Pipettensatz
- Geldokumentationsstation
- Power Supply mit Gelelektrophoresekammer
- Magnetrührer
- Feinwaage (Abwiegen der Agarose)
- Mikrowellengerät (Gelkochen für Gelelektrophorese)
- Wasserbad
- Kühl- und Gefrierschrank (Lagerung der Reagenzien und Proben)
- 1x Covaris (Ultraschallgerät zur Probenvorbereitung für unterschiedliche Anwendungen)
- 1x PC-Arbeitsplatz

6.3.8 Reinigung und Lagerung

Zur Lagerung von Verbrauchsmaterialien (Handschuhe, Pipettenspitzen, Eppendorf-Gefäße, PCR-Platten bzw. -Stripse, Applikations-abhängige Consumables usw.), je nach Labor-Setup zur Reinigung bzw. Sterilisation von Gebrauchsgegenständen (Ständer, Kolben, Eppendorf-Gefäße, u.a.) und zur Archivierung der Nukleinsäuren wird optimalerweise ein eigener Raum benötigt.

Technische Grundausstattung:

- 1x Geschirrspüler
- 1x Sterilisator/ Autoklav
- 3x -80°C – Gefrierschränke (→ Archivierung der Nukleinsäure-Eluate)
- Regale bzw. Schränke

6.3.9 Auswertung

Da die einzelnen Gerätschaften mitunter sehr laut sind, die Auswertung der vielfältigen Analysen äußerst komplex ist und jegliche Kontamination vermieden werden soll, ist ein eigener Raum zur Auswertung ideal.

Technische Grundausstattung:

- 4x PC-Arbeitsplatz mit 2 Bildschirmen (gleichzeitige Ergebnisbetrachtung und Recherche möglich, sowie paralleler Abgleich mehrerer Proben)
- 1x Drucker

6.3.10 Personalplanung

Die ISO 15189 Akkreditierungsnorm hebt die Notwendigkeit von ausreichendem Personal bezogen auf Anzahl und Kompetenz deutlich hervor. Der klinische Alltag zeigt, dass häufig weniger die Finanzierung der Gerätschaften, sondern vielmehr die kritische Personalsituation einen limitierenden Faktor darstellt.

Um dem diagnostischen Angebot gerecht zu werden, stellen folgende Angaben in Vollzeit-Äquivalenten eine optimale personelle Besetzung dar:

Ärzte/Ärztinnen

- 5 Fachärzte/Fachärztinnen für Klinische Pathologie & Molekularpathologie
- 1 Fachhumangenetiker/Fachhumangenetikerin

Labor

- 15 Biomedizinische Analytiker/Analytikerinnen
- 2 Molekularbiologen/Molekularbiologinnen
- 2 Bioinformatiker/Bioinformatikerinnen

Administration

- 3 Sekretäre/Sekretärinnen
- 2 Telefonisten/Telefonistinnen

Verwaltung

- 2 Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen zuständig für Qualitätsmanagement, Brandschutz, Sicherheit
- 1 Mitarbeiter/Mitarbeiterin zuständig für Facility Management, Projektmanagement
- 2 Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen zuständig für Buchhaltung

Reinigung

- 2 Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen als Reinigungsfachkraft

(da keine Blutabnahmen am Labor durchgeführt werden, entfällt die Anstellung eines/einer Hygienebeauftragten)

6.4 Beispielhafte Kostenaufstellung (Laborgeräte)

Ein breit aufgestelltes Untersuchungsportfolio und Methodenspektrum erfordern viele unterschiedliche Geräte. Beispielhaft findet sich im Folgenden eine Kostenaufstellung, die auf offiziell verfügbaren Preisen (Listenpreisen, Firmen-Homepages etc.) ohne Berücksichtigung etwaiger Sonderkonditionen oder Verträge beruht.

Gerät	Verwendungszweck	Hersteller	Menge	Preis/ Gerät
Doppelkopf-Mikroskop	Beurteilung Tumorzellanteil	unbekannt	1	4920€/Stk. [80]
Zentrifuge Mikro 200	Zentrifugation DNA-Extraktionsplatz	Hettich	1	1825€/Stk. [81]
Zentrifuge Mikro 200r	Zentrifugation RNA-Extraktionsplatz	Hettich	1	4450€/Stk. [81]
ThermoMixer	DNA-/ RNA- Extraktionsplatz	Eppendorf	2	3191,58€/Stk. [82]
Minizentrifuge Combispin	Grundausstattung	Grant Instruments	7	473,07€/Stk. [83]
Eppendorf Research® plus -Pipettensatz	Pipetten-Set Option 1 Grundausstattung: 0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl	Eppendorf	7	663€/Stk. [84]
Eppendorf Research® plus -Pipettensatz	Pipetten-Set Option 1 (Ersatz-Set): 0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl	Eppendorf	1	663€/Stk. [84]

Eppendorf Research® plus	Pipette 0,1-2,5µl (NGS + Raum 5 PCR)	Eppendorf	2	270€/Stk. [85]
Eppendorf Research® plus	Pipette 2-20µl (NGS + Raum 5 PCR)	Eppendorf	2	270€/Stk. [85]
Eppendorf Research® plus	Pipette 20-200µl (NGS + Raum 5 PCR)	Eppendorf	2	270€/Stk. [85]
Thermocycler: 96-well T100 PCR thermal cycler	Amplifikation, Denaturierung	BioRad	4-5	5196€/Stk. Anfrage per Mail (Nettobetrag s. Anhang [3])
QX ONE Droplet Digital PCR (ddPCR) System	ddPCR	BioRad	1	274000€/Stk. Anfrage per Mail (Nettobetrag s. Anhang [3])
Agilent 2100 Bioanalyzer DNA-/ RNA Proteins Analysis Reader G2938C System*	DNA-/RNA Proteins Analysis Reader	Agilent Technologies	1	7863€/Stk. [gebraucht 86; 87]
Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer System*	Sequenziergerät/ Genescan	ThermoFisher Scientific	1	34100€/Stk. [gebraucht 88; 87]
2018 Thermo IonTorrent GeneStudio S5 Plus w/ IonChef 4247*	NGS-Plattform mit Probenvorbereitung für S5 Plus	ThermoFisher Scientific	1	32764€/Stk. [gebraucht 89; 87]
Thermo Scientific NanoDrop 2000c Spectrophotometer*	Spektralphotometer	ThermoFisher Scientific	1	7952€/Stk. [90; 87]
Qubit™ 4 Fluorometer, with WiFi	Fluorometer	ThermoFisher Scientific	1	3480€/Stk. [91]
MagNa Pure 24 System*	DNA-/RNA-Extraktion	Roche	1	8352€/ Stk. /Jahr [92, keine Auskunft über Mindestvertrags- laufzeit]
Thermo Scientific™ Heraeus Megafuge 40 Universalzentrifuge*	Zentrifugationsschritte Probenaufbereitung + Plattenzentrifugation	ThermoFisher Scientific	4-5	5588.32 € - 9000.46 € /Stk. [93]
GuardOne® Laminar Flow 32“ (80 cm)	PCR-Sicherheitswerkbank	StarLab	5	2850€/Stk. [94]
neoLab Flake ice maker with air cooling, capacity 135 kg / day 1-0003	Flockeneisbereiter (Arbeiten mit RNA bzw. temperaturempfindliche Arbeitsschritte)	neoLab	1	4335,40€/Stk. [Nettobetrag, 95]

MiSeq System	NGS-Plattform	Illumina	1	128000€/Stk. [96]
Hamilton Microlab STAR w/ CO-RE II 96 head and Autoload*	Automatisierte Sample Preparation für NGS	Hamilton Robotics	1	121693€/Stk. [gebraucht 97; 87]
QIAGEN PYROMARK Q24*	Pyrosesequenzierung	Qiagen	1	14178€/Stk. [gebraucht 98; 87]
Hettich Benelux Kühl- und Heiz-Thermoschüttler MKR 23 + Zubehör: BC 96 Wechselblock für PCR Platten 96 V-Boden BM 15 Wechselblock für Mikrogefäße 24 x 1,5 ml konisch	Plattenschüttler, Thermoblock	Hettich	2	3323,70€/Stk. [99]
Heiz- und Magnetprüher ROTILABO® MH 15	Magnetprüher	Roth	1	249€/Stk. [100]
Präzisionswaage 0,01 g : 2500 g	Feinwaage	Karl	1	293,90€/Stk. [101]
EasyPhor Maxi Gelelektrophorese Kammer 2 GT	Gelelektrophorese-Kammern	Biozym	2	655€/Stk. [102]
mA700 Essential Power Supply	Power Supply für Gelelektrophorese	Merck	1	483€/Stk. [103]
Serva Digital Imaging and Analysis System III (DIAS-III-L)	Fotodokumentation Gelelektrophorese	Serva	1	4650€/Stk. [104]
Julabo Wasserbad PURA 10	Wasserbad	Julabo	1	784,8€/Stk. [105]
Laborkühlschrank Liebherr Mediline LCv 4010, Komfort-Elektronik	Lagerung der Proben und Reagenzien	Liebherr	4	2292,62€/Stk. [106]
Gram Ultratiefkühlschrank BioUltra UL 570 + Schrankgestelle (6x)	-80°C Gefrierschrank	Labomedic	3	6863,10€/Stk. [107]
neoLab Mikrowellengerät, Leistung: 1050 W, 40 l. Innenraum, Gehäuse Edelstahl,	Mikrowelle	neoLab	1	780,76€/Stk. [108]

geeignet für 1L-Laborflasche 3-2306				
Miele SlimLine Laborspüler PLW 6111	Geschirrspüler	Miele	1	19150€/Stk. [109]
HMC-Europe Dampfsterilisator HV 85	Autoklav	HMC-Europe	1	9975€/Stk. [110]
Ion Torrent Genexus System*	Integrierter NGS-Sequencer	ThermoFisher Scientific	1	11982€/Stk. [111; 112]
Covaris E220 evolution Focused Ultrasonicator*	Ultraschallgerät	Covaris	1	21429€/Stk. [gebraucht 113; 114]
GuardOne® Laminar Flow 48“ (120 cm)	Sicherheitswerkbank für manuelle DNA- bzw. RNA-Elution	StarLab	2	3750€/Stk. [115]
Brutschrank Labor - bis 70 °C - 210 l - Umluft	Brutschrank	Steinberg Systems	1	1829€/Stk. [116]
EasyPGX	RT-PCR	Diatech Pharmacogenetics	1	Keine Auskunft an Privatpersonen

Tabelle 9: Beispielhafte Kostenaufstellung (Laborgeräte) anhand eigener Recherche

**Keine Preise bzw. nur Preisrange auf firmeneigener Homepage und keine Preisauskunft an Privatpersonen. Um dennoch eine ungefähre Kostenaufstellung durchzuführen wurde auf entsprechende Internetseiten, sowie Preisangaben für gebrauchte Geräte zurückgegriffen.*

Nur für die Geräteausstattung ohne Reagenzien, Consumables, Software-Lösungen, Personal, Räumlichkeiten und Computerbedarf belaufen sich nach der oben aufgeführten Tabelle die ungefähren Kosten auf ca. 862.248,00 € (überwiegend ohne Mehrwertsteuer und Versandkosten berechnet).

Anzumerken ist dabei jedoch, dass durch bestimmte Vertragsvereinbarungen eine andere Geräteauswahl attraktiver wäre und die Anschaffungskosten für Gebrauchtgeräte deutlich niedriger ausfallen. Gerade aber für die kostenintensiven NGS-Geräte ist eine „Leasinglösung“ mit jährlichen Kosten (vgl. MagNa Pure 24 System, Roche), vertraglich vereinbarten Serviceleistungen und Abnahme von Reagenzien und Consumables denkbar. Insgesamt ist sicherlich mit Kosten in Millionenhöhe zu rechnen.

6.5 Geschätzter zeitlicher Rahmen für die Laboretablierung

Grundvoraussetzung, um einen zeitlichen Rahmen abzuschätzen, ist das Vorhandensein der entsprechenden Räumlichkeiten. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Rekrutierung von kompetentem Personal mit entsprechender Erfahrung im molekularpathologischen Bereich.

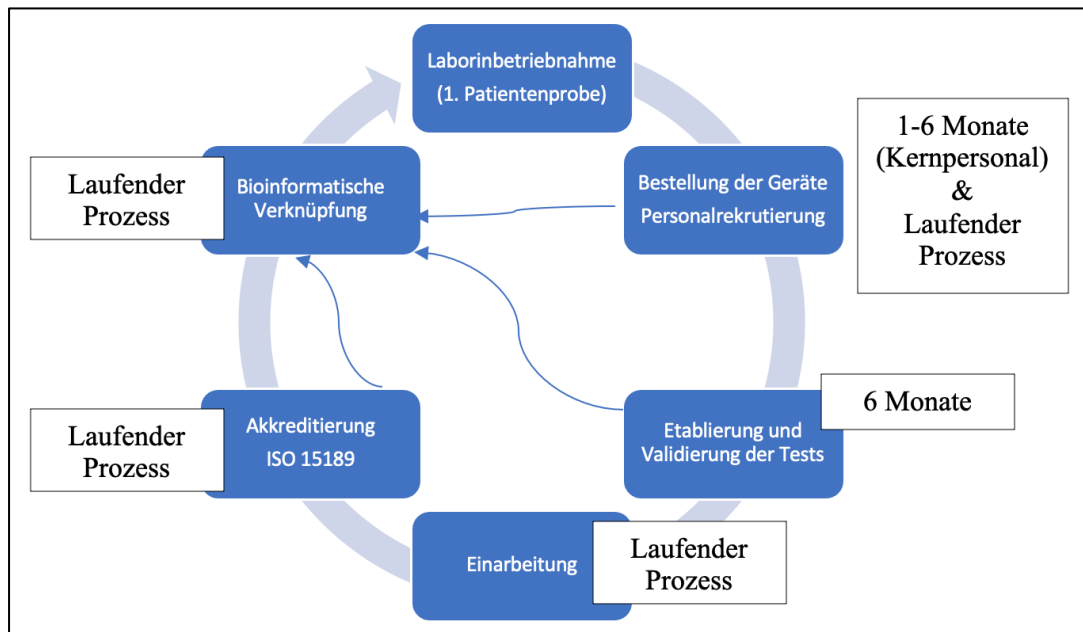


Abbildung 14: Zeitlicher Rahmenplan zur Etablierung eines molekularpathologischen Labors [116, eigene Darstellung]

Verlaufen alle Prozesse optimal, so ist eine Laborinbetriebnahme nach frühestens einem knappen Jahr möglich (vgl. Abb.14). Die einzelnen Abläufe müssen dabei bestmöglich ineinander greifen (schrittweise Etablierung und Austesten der Gerätschaften bei Lieferung, gleichzeitiges Verfassen von QM-Dokumenten, Überprüfung der Abläufe bei Einarbeitung neuer Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen, enge Zusammenarbeit mit Bioinformatik bei jedem Schritt, etc.) Dies setzt zusätzlich ein erfahrenes, hoch motiviertes Team voraus [117]. Im Regelfall dauert eine erste Inbetriebnahme vermutlich bis zu sechs Monate länger. Zur Validierung und Etablierung der Tests empfiehlt sich der Austausch mit einem Referenzlabor und ggf. die Unterstützung durch externe Firmen (je nach Expertise des Personals und Geräteauswahl/Softwarelösungen).

7. Bedarfserhebung und Anforderungen an ein molekularpathologisches Labor mittels Experteninterviews

Die Voraussetzungen und die Projektplanung für die Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich gestalten sich sehr vielschichtig und durchaus aufwendig (vgl. Punkt 5 und 6). Eine Kernfrage, die sich dabei unweigerlich stellt, ist, wie sich der zukünftige Bedarf gestaltet. Um dies genauer zu betrachten, wurden die Experteninterviews einer qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring unterzogen. Dabei wurden vier Hauptkategorien und sechs Unterkategorien gebildet (vgl. Tabelle 14 im Folgenden).

Zur Verdeutlichung dieser werden Ankerbeispiele einzelner Textstellen aus dem Transkript kursiv und mit Interviewcode aufgeführt.

<p style="text-align: center;"><u>Relevanz der Molekularpathologie</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Derzeitiger Stellenwert• Aktuelle diagnostische Gestaltung
<p style="text-align: center;"><u>Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Anforderungen und Chancen• Probleme und Herausforderungen
<p style="text-align: center;"><u>Molekularpathologie an Zentren/Instituten</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Chancen• Probleme und Herausforderungen
<p style="text-align: center;"><u>Entwicklungsprognose für molekularpathologische Diagnostik</u></p>

Tabelle 10: Kategorienbildung (eigene Darstellung)

7.1 Relevanz der Molekularpathologie

Die generelle Einschätzung der Relevanz der Molekularpathologie hat einen entscheidenden Einfluss auf die weiteren Hauptkategorien.

Das Ziel ist es einen Status quo als Ausgangspunkt für die weiteren Kategorien festzustellen.

Derzeitiger Stellenwert

Die Experten/Expertinnen waren sich zunehmend einig, dass die Molekularpathologie „unverzichtbarer Bestandteil der Tumordiagnostik...“ (MP3, Frage 1) ist und „...eine immer größer werdende Rolle...“ (MP4, Frage 1) einnimmt.

Als junge Teildisziplin der Pathologie, sind einige Aspekte aber noch ungeklärt und einer stetigen Weiterentwicklung unterworfen.

Dies wird von einigen Experten/Expertinnen kritisch angemerkt.

„Momentan ist das Feld immer noch in stetiger Veränderung begriffen. Die Diagnostik ist (noch) nicht rein molekularpathologisch möglich und interdisziplinär. Dies wird vermutlich auch noch länger so bleiben. Prognose und Therapie ist mittlerweile sehr von Molekularpathologie abhängig. Durch NGS gerät die Pathologie zunehmend in Konflikt mit anderen Fächern (Labormedizin, Humangenetik) und wird sich endlich auch mit rechtlichen Fragen hinsichtlich GTG befassen müssen“ (OU3, Frage 1).

Aktuelle diagnostische Gestaltung

Die Frage nach der aktuellen diagnostischen Landschaft wird auf zwei unterschiedliche Arten aufgefasst.

Ein Teil der Experten/Expertinnen bezieht sich auf das diagnostische Angebot und der andere Teil auf die Gestaltung der Laborlandschaft in Österreich.

Innerhalb dieser Aufteilung herrscht jedoch Konsens.

Die Laborlandschaft zeigt sich dabei sehr homogen (überwiegende Abdeckung im intramuralen Bereich).

„Zentralisierung wieder immer mehr angestrebt. In Wien ist das Konzept 3+1 (drei onkologische Zentren mit Molekularpathologie und Molekularpathologie des AKH für besondere Fragestellungen). In anderen Bundesländern meist ebenfalls Zentralisierung der molekularpathologischen Testung und lediglich Point-of-Care Diagnostik in kleineren Pathologien“ (MP1, Frage 2).

Das diagnostische Angebot beinhaltet vor allem die Therapie-Targets der häufigsten Entitäten, wächst jedoch stetig.

„Immer mehr "große" NGS-Panels. Zunehmend epigenetische Untersuchungen und der zukunftssträchtige Bereich der liquid biopsy. An der MUW sind alle state of the art molekularpathologischen Methoden etabliert. Sangersequencing wird immer weniger. Als Besonderheit des AKH wird...nur sehr limitierte Infektionsdiagnostik betrieben“ (OU3, Frage 2; MUW – Medizinische Universität Wien, AKH – Allgemeines Krankenhaus (der Stadt Wien gemeint)).

7.2 Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich

Molekularpathologien sind im extramuralen Bereich derzeit kaum vertreten (vgl. Punkt 5.2 und 7.1 Experteneinschätzung zur diagnostischen Landschaft).

Der Inhalt dieser Hauptkategorie thematisiert Vorteile, Nachteile und Probleme, die es für die potentielle Etablierung im niedergelassenen Bereich gibt.

Anforderungen und Chancen

Die Anforderungen an ein Untersuchungsportfolio und Methodenspektrum werden prinzipiell ähnlich betrachtet.

„Die häufigsten molgenetischen Untersuchungen sollten durchgeführt werden“

(MP5, Frage 4).

In der Frage nach der Analysemethode und dem Umfang der entsprechenden Targets unterscheiden sich die Einschätzungen teilweise. Der überwiegende Anteil der Experten/Expertinnen sieht die NGS-Panel-Diagnostik als zentralen Bestandteil im Methodenspektrum. Eine kritische Stimme befürchtet diesbezüglich jedoch eine ungenügende Auslastung.

„Basis-Tumormutationsdiagnostik. Kleinere Panels mit tumorrelevanten Genen. Eventuell auf Basis RT-PCR (Idylla kleinere und einfachere Tumor-Panels). Größere Panels auf NGS Basis (z.B. Oncomine Focus Assay) sind fraglich sinnvoll, da wahrscheinlich die Auslastung fehlt, um es wirtschaftlich nutzen zu können“

(MP1; Frage 4).

Während sich die Einschätzungen hinsichtlich der Laboranforderungen für eine Molekularpathologie zum Teil unterscheiden (methodisch), herrscht bezüglich der möglichen positiven Effekte große Einigkeit.

Die meisten Experten/Expertinnen (ca. 75%) sehen den größten Gewinn, den eine Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich mit sich bringen würde, in einer möglichen „Befundbeschleunigung“ (OU1, Frage 3) – generell kürzere Turnaround-Zeiten. Ein Experte/eine Expertin sieht keinerlei Vorteile aufgrund der aufwendigen Untersuchungen und der Kosten. Ein weiterer Experte/eine weitere Expertin sieht ebenfalls keinen Gewinn darin Untersuchungen im niedergelassenen Bereich zu veranlassen, da die Behandlung im stationären und ambulanten Bereich der Krankenhäuser stattfindet. Ungefähr ein Viertel sieht eine zusätzliche Bereicherung in der „Kommunikation nur zwischen Einsender und Pathologe...“ (MP5, Frage 3) – „optimales „Schnittstellenmanagement“ ...“

(MP2, Frage 3), „*besserer interdisziplinärer Austausch*“ (OU3, Frage 6) und der Flexibilität, die der private Bereich mit sich bringt.

Probleme und Herausforderungen

Hinsichtlich der Probleme und Herausforderungen zeigen sich zwei zentrale Ankerpunkte unter den Befragten.

Zum einen sehen die Mehrheit der Experten/Expertinnen ein Problem in einem zu geringen Probenaufkommen.

„*Bei zu geringem Probenaufkommen fehlende Expertise, um Untersuchungen auszuwerten nach State of the Art*“ (MP1, Frage 7).

Zum anderen stellt die Frage nach der Wirtschaftlichkeit (derzeit fehlende Verrechnung mit den Sozialversicherungsträgern, Investitionssumme zur Laborausstattung, effektives Kostenmanagement, laufende Kosten) eine große Hürde dar.

„*Untersuchungen sind aufwendig*

Vielzahl an Tumoren und Mutationen zu untersuchen

Probleme mit Bezahlung und Kosten

Probleme genügend Tumore zu untersuchen

Probleme mit geschultem Personal“ (MP7, Frage 7).

7.3 Molekularpathologie an Zentren/Instituten

Molekularpathologien sind überwiegend im intramuralen Bereich (vgl. Punkt 5.2 und 7.1 Experteneinschätzung zur diagnostischen Landschaft) etabliert.

Die Intention dieser Hauptkategorie ist es Vorteile, Nachteile und Probleme, die es für Molekularpathologien möglicherweise an Instituten und Zentren gibt, zu erläutern.

Chancen

Der überwiegende Anteil (ca. 2/3) der Experten/Expertinnen sieht einen Bonus an molekularpathologischen Instituten und Zentren in der Expertise und Interdisziplinarität (Diagnostik und Behandlung) – „*zentralisiertes Wissen, enge Zusammenarbeit mit der Klinik*“ (OU2, Frage 8).

Das andere Drittel sieht die Vorteile sehr heterogen im höheren Probendurchsatz, schnellerer Turnaround-Zeiten, bereits vorhandener diagnostischer und personeller Infrastruktur – „*Alles vor Ort - Geht schneller bei etablierten Methoden - Genug Personal (!?)*“ (MP6, Frage 8).

Probleme und Herausforderungen

Die größte Schwierigkeit sehen fast alle Experten/Expertinnen im Zeitfaktor (Versand, Überlastung, Bearbeitung).

„Befunddauer bei Überlastung des intramuralen Bereichs bei fehlender Entlastung durch den niedergelassenen Bereich“ (OU1, Frage 9).

Ein Experte/eine Expertin findet darüber hinaus noch weitere mögliche negative Aspekte mit denen man sich an Zentren/Instituten möglicherweise konfrontiert sieht.

„z. B. fehlendes oder nicht ausgewiesenes Qualitätsmanagementsystem, schlechte Reputation, Personalfuktuation, negative Medienberichte: z. B. über Verlust von Tumorproben (tatsächlich passiert am Institut für Pathologie am ehemaligen AKH Linz = jetziges Kepler-Universitätsklinikum), Fehldiagnosen, Fehlendes Kundenmanagement“ (MP2, Frage 9).

7.4 Entwicklungsprognose für molekularpathologische Diagnostik

Bei der Prognose für die zukünftige Entwicklung der Laborlandschaft zeigten sich die Experten/Expertinnen zurückhaltend in der Beantwortung. Drei der Befragten enthielten sich gänzlich. Überwiegend herrscht jedoch die Überzeugung vor, dass die Zukunft eine deutliche Zentralisierung im Bereich molekularpathologischer Leistungen zeigen wird – *„Zentralisierung. Kooperationen und Fusionen.“ (OU1, Frage 10).*

„In den nächsten Jahren zeichnet sich eine Zentralisierung der Laborlandschaft in Österreich aus. Insbesondere molekularpathologische Untersuchungen werden in Zukunft in akkreditierten Zentren stattfinden.“

Zu bedenken ist, dass der limitierende Faktor das Personal sein wird. Derzeit können ca. 70% aller Ausbildungsstellen zum Facharzt für Pathologie und Molekularpathologie nicht mehr besetzt werden. Ähnliche Tendenzen zeigen sich auch in den übrigen diagnostischen Fächern (z. B. Labormedizin, Hygiene, Transfusionsmedizin etc.).

Die diagnostischen Fächer (Pathologie, Labormedizin, Hygiene, Humangenetik, Transfusionsmedizin) werden enger zusammenwachsen.

Im niedergelassenen Bereich wird es Fusionen von Laboren (siehe Beispiel Wien) geben.

Es werden in der Laborlandschaft unter anderem neue Formen der Zusammenarbeit zwischen intra- und extramuralem Bereich etabliert werden“ (MP2, Frage 10).

7 Diskussion

Die Untersuchung genetischer Veränderungen bei soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen schafft die Möglichkeit einer spezifischeren Klassifizierung der Entitäten und den Einsatz von zielgerichteten Therapien. Zusätzlich bietet die Molekularpathologie während der Therapie von Krebserkrankungen eine sensitive Methode der Verlaufskontrolle. Demnach ist die Rolle der Molekularpathologie unter Experten/Expertinnen (vgl. Punkt 7.1) unbestritten.

Um den Anforderungen an die moderne Diagnostik und personalisierte Medizin optimal nachzukommen, ist der Aufbau einer Molekularpathologie mit einem gewissen Aufwand verbunden. Ein angemessenes diagnostisches Angebot (vgl. Punkt 6.2) erfordert eine gute Geräteausstattung, ausreichend Räumlichkeiten (s. Punkt 6.3) und muss die entsprechenden Voraussetzungen, sowie gesetzlichen Bestimmungen laut GTG erfüllen (vgl. Punkt 5).

Gemäß der großen Relevanz sehen nur wenige Experten/Expertinnen keinen Nutzen in der Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich.

Die Mehrheit erkennt durchaus Vorteile in einer Etablierung im extramuralen Sektor, wie Möglichkeit der schnellen Befunderstellung und optimalen diagnostischen Abdeckung durch die enge/n Zusammenarbeit/Kommunikationswege zwischen Pathologie und Molekularpathologie.

Allerdings herrscht ebenfalls große Einigkeit bezüglich der Schwierigkeiten. Hohe Anschaffungskosten/laufende Kosten, evtl. teilweise fehlende Expertise, Fachkräftemangel und vor allem die fehlende kassenärztliche Erstattung im niedergelassenen Bereich erschweren ein derartiges Projekt (s. Punkt 7.2).

Erfahrungsgemäß (persönliche Berufserfahrung, sowie Austausch mit Kollegen/Kolleginnen bzw. biomedizinischen Analytiker/Analytikerinnen) belaufen sich die durchschnittlichen Kosten für Hotspot-Mutationsanalysen (z.B. *EGFR*-Gen mit 26 Exons bei Lungentumoren) mittels NGS auf ca. 2000€ [118].

Zusätzlich zu beachten ist, dass FFPET-Probenmaterial in der Regel im Doppelansatz analysiert werden, da es zu fixierungsbedingten Artefakten kommen kann.

Abhängig von der Geräteauswahl, Reagenzien und Probendurchsatz lässt sich zwar ein kosteneffektiver Workflow aufbauen, aber ohne adäquate Kostenerstattung ist dies nicht möglich.

Im extramuralen Sektor darf der Bereich der Erregerdiagnostik nicht außer Acht gelassen werden. Als Teilbereich der Pathologie findet hier bereits PCR-basierter Erregernachweis statt. Die diagnostische Pipeline kann im Zuge einer Etablierung einer Molekularpathologie je nach Methodik und Umfang genutzt werden.

Im intramuralen Bereich gestaltet sich die Einschätzung der Experten/Expertinnen nicht weniger komplex.

Ein Großteil sieht den Vorteil in gebündelter Expertise und Interdisziplinarität (Diagnostik und Behandlung), der andere Teil im höheren Probendurchsatz und der bereits vorhandenen diagnostischen Infrastruktur (methodisch, gerätespezifisch und personell).

Die Herausforderungen zeigen sich gemäß der Experten-/Expertinnen-Beurteilung konträr zum extramuralen Bereich (lange Dauer der Befunderstellung, Überlastung/zu hohes Probenaufkommen; s. Punkt 7.3). Gerade diese Wertung würde wiederum für eine Unterstützung auf extramuraler Ebene sprechen.

Die durchschnittliche Befunddauer für molekularpathologische Analysen abhängig von der Komplexität der Analysen beträgt ca. 3 – 4 Wochen. Deutlich kürzere Turnaround-Zeiten sind nur möglich, wenn alle Schritte optimiert, viel automatisiert, standardisiert und alle Schritte auf dem neuesten Stand der Technik ablaufen: Probeneingang (gut strukturiert, optimale Weiterleitung an die einzelnen Arbeitsplätze), Probenaufarbeitung (automatisierte Straße(n) mit Extraktionsautomat(en)), Qualitätskontrolle/Standardisierung (DNA-Konzentration im Mehrkanal-Chip-Format, automatisierte DNA-Verdünnung auf angestrebte Konzentration durch Pipettierroboter), automatisierte Probenvorbereitung für NGS (z.B. Hamilton-Systeme, die verbraucherorientiert designend werden können), automatisierte Aufreinigung von PCR-Produkten, Hochdurchsatzgeräte (z.B. NovaSeq -> evtl. mehrere), RT-PCR unterstützt durch Pipettierroboter, optimierte Befundgeneration (Bioinformatik: automatische Datenbankabfrage/Literaturrecherche, KI-unterstützte Varianteninterpretation), hoher Marktanteil/viele Einsendungen, optimale Methodenwahl (zeitlich und wirtschaftlich; z. B. Sanger vs. NGS) usw..

Inwieweit das für welchen Sektor (intra- oder extramural) durchführbar ist bzw. sein wird, bleibt zumindest nach derzeitigem Stand fraglich. Als Entlastung für die Institute/Zentren wären auch durchaus kostengünstigere Screeningmodelle, die im extramuralen Bereich analysiert werden, vorstellbar.

Alle RT-PCR-basierten Systeme sind deutlich kostengünstiger (erfahrungsgemäß ca. 100 - 400€/Analyse [118, 120]), sehr schnell und flexibel einsetzbar. So bieten einige Systeme eine vollautomatisierte Probenanalyse wichtiger Therapie Targets (z. B. Idylla™: *BRAF* - Melanom, *EGFR* - Lungenkarzinom, *KRAS/NRAS-BRAF/ MSI* – Kolorektales Karzinom) in kurzer Zeit [119]. Dies wäre eine denkbare Unterstützung des intramuralen Sektors, die ohne große Anschaffungskosten/laufende Kosten (z.B. *BRAF*-Assay von Idylla™ ca. 150 €/Analyse) bei individuellem Probenaufkommen realisierbar ist [120].

Sicherlich unterscheidet sich auch der Bedarf bzw. die Auslastung der Zentren/Institute von Region zu Region (Größe der Bundesländer, Anzahl der jeweiligen Zentren u.a.). Dies müsste man in weitere Beurteilungen miteinbeziehen.

Die zukünftige Entwicklung bezüglich Diagnostik und Laborlandschaft bleibt ein spannendes Feld. Eine zunehmende Zentralisierung, Bildung von Kooperationen (zwischen extra- und intramuralen Bereich) und zunehmende Fusionen (Labore, Bildung von Gemeinschaftspraxen) scheinen wahrscheinlich. Auch wenn sich nicht alle Experten/Expertinnen diesbezüglich äußern wollten (vgl. Punkt 7.4).

Sicherlich ist die Weiterentwicklung auch stark abhängig von unterschiedlichen Faktoren – Forschung (v.a. Entdeckung neuer Therapie Targets), Etablierung von Liquid Biopsy in der Routinediagnostik, Preisgestaltung der Analysen (Geräteanbieter, Reagenzien, Consumables, Software u.a.), Ausbau der bestehenden Zentren, Aufbau neuer Labore, Marktanteil/Einsendegebiet der unterschiedlichen Diagnostikzentren/Labore, Inzidenzen, Prävalenzen, Erstattungspolitik der Sozialversicherungsträger und Verfügbarkeit von Fachpersonal.

8 Conclusio

Die Voraussetzungen für den Aufbau und die Integration einer Molekularpathologie innerhalb des niedergelassenen Bereichs gestalten sich sehr komplex.

Das GTG schafft dabei einen strukturierten Rahmen, der nur wenig individuellen Spielraum lässt (Anträge, Zulassung, Anforderungen an Leitung, Personal, Räumlichkeiten, Qualitätsmanagement, Dokumentation, Datenschutz).

Die Sozialversicherungsträger bieten bei entsprechenden Verträgen (nicht im niedergelassenen Bereich) einen unterstützenden Beitrag zur Finanzierung der laufenden Kosten.

Das eigens festgelegte Untersuchungsportfolio bedingt die Laborausstattung und die entsprechenden Räumlichkeiten und ist damit auch für die Anschaffungskosten verantwortlich.

Die Projektplanung für eine derartige Molekularpathologie ist bei Erfüllen aller Voraussetzungen durchaus möglich. Dennoch sind einige Aspekte diesbezüglich kritisch zu sehen, dass durch die Auswertung der Experteninterviews widerspiegelt wird.

Die Frage nach dem diagnostischen Umfang im niedergelassenen Bereich ist einer davon. Gestaltet man das entsprechende Untersuchungsportfolio sehr klein (RT-PCR der Therapie Targets), sind der finanzielle Aufwand vermutlich wirtschaftlicher, die Expertise zu garantieren leichter und die Turnaround-Zeiten sehr kurz. Dennoch ist man mit diesem Angebot sehr limitiert, auf externe Analysen weiterhin angewiesen (Versand) und die Gesamtbefunddauer wird dadurch nicht beschleunigt. Dies mag im Einzelfall bei Einzelgenanalysen (z. B. Verdacht auf akute Promyelozytenleukämie mit *PML-RAR α* -Ausschluss) durchaus sinnvoll sein, man kann aber nicht von Wettbewerbsfähigkeit sprechen.

Fasst man das Analysespektrum sehr weit, so ist man mit evtl. unzureichender Auslastung (Probenaufkommen), mangelnder Erfahrung bei seltenen Befunden und dementsprechend hohen Analysenkosten, konfrontiert.

Neben dem allgemeinen Fachkräftemangel liegt das größte Hindernis jedoch nicht in der Methodenetablierung und den hohen Anschaffungskosten, sondern in der angemessenen Verrechnung mit den Krankenkassen. Ohne die Möglichkeit der Kostenerstattung wird keine Entlastung des intramuralen Bereichs durch den extramuralen erfolgen.

Laut Statistik Austria nimmt die Prävalenz der Krebserkrankungen bis 2030 um mehr als ein Drittel zu (vgl. Abb. 15 im Folgenden).

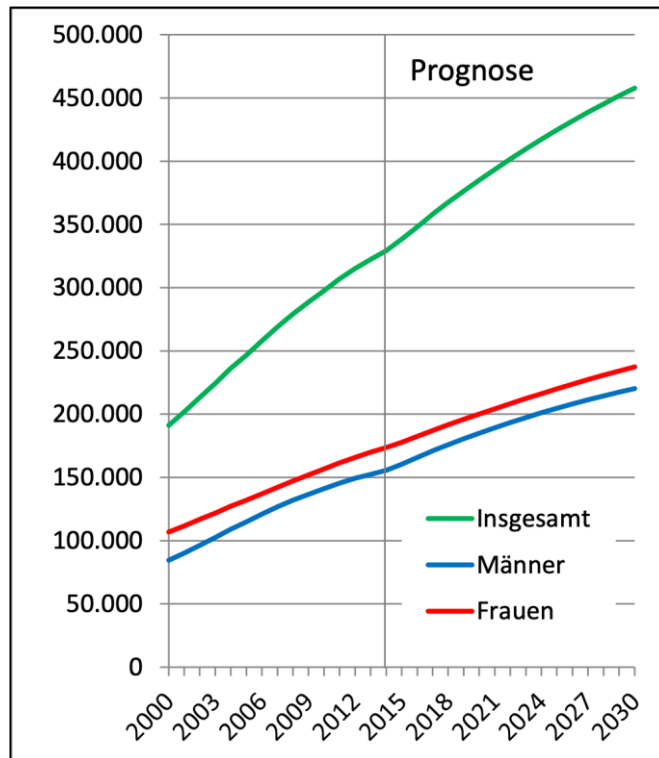


Abbildung 15: Prognostische Einschätzung der Krebsprävalenz bis 2030 in Österreich [121]

Im Bereich der Forschung werden stetig neue Therapie Targets gesucht, die den Analysebedarf zukünftig weiter steigern werden.

In Deutschland werden bereits seit längerem alle Leistungen, auch im niedergelassenen Sektor, erstattet. Dort findet man häufig ein umgekehrtes Bild. Laborleistungen sind vielfach ausgelagert (v.a. in kleineren Krankenhäusern). Die Universitätskliniken besitzen meist weiterhin alle diagnostischen Möglichkeiten und/oder arbeiten in Kooperationen mit Laboren zusammen.

Langfristig könnte die Laborlandschaft in Österreich, sich der in Deutschland in einigen Bereichen angleichen. So würde vermutlich die Zentralisierung zunehmend voranschreiten, sich aber auch auf den niedergelassenen Bereich ausweiten. Pathologie und Molekularpathologie wären dadurch enger miteinander verbunden und der intramurale Bereich entlastet.

Durch die höhere Flexibilität im niedergelassenen Bereich, wird u. U. eine effektive Ergänzung zu den Zentren/Instituten geschaffen. Der Bereich der Liquid Biopsy eröffnet zukünftig ebenfalls eine neue Möglichkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen extra- und intramural.

Bis zu diesen Änderungen wird die Umsetzung dieser thematisierten Projektplanung vermutlich nur in Einzelfällen im Rahmen von Fusionen (Laboren) oder Kooperationen (Gemeinschaftspraxen) stattfinden.

Literaturverzeichnis

- [1] LMU München [Molekulare Diagnostik – Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung]
<https://www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/genetik/index.html>
Stand: unbekannt
zitiert am 04.12.2021
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
- [4] Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*. 2002 Jun;3(6):415-28. doi: 10.1038/nrg816. PMID: 12042769.
- [5] Lassmann S, Werner M. Predictive pathology in routine diagnostics of solid tumors. *Histol Histopathol*. 2012 Mar;27(3):289-96. doi: 10.14670/HH-27.289. PMID: 22237706.
- [6] Masters GA, Krilov L, Bailey HH, Brose MS, Burstein H, Diller LR, Dizon DS, Fine HA, Kalemkerian GP, Moasser M, Neuss MN, O'Day SJ, Odenike O, Ryan CJ, Schilsky RL, Schwartz GK, Venook AP, Wong SL, Patel JD. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):786-809. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9746. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605863.
- [7] Gagan J, et al.: Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Med* 2015; 7: 80.
- [8] Lee JS. Exploring cancer genomic data from the cancer genome atlas project. *BMB Rep*. 2016 Nov;49(11):607-611. doi: 10.5483/bmbrep.2016.49.11.145. PMID: 27530686; PMCID: PMC5346320.
- [9] DocCheck Flexikon – Das Medizinlexikon zum Medmachen [Immunhistochemie]
<https://flexikon.doccheck.com/de/Immunhistochemie>
Stand: 1. Juni 2021; 17:29 Uhr
zitiert am 04.12.2021
- [10] Hentschel J, Sändig I, Unger T *et al.* (2015): Molekulargenetische und molekularpathologische Analysen. *Forum* 30, 118–121. <https://doi.org/10.1007/s12312-014-1243-7>

[11] Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) – Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen [Allgemeine Informationen – Methoden – dd PCR (droplet digital PCR)]

<https://www.medizinische-genetik.de/diagnostik/allgemeine-informationen/methoden/ddpcr-droplet-digital-pcr>

Stand: 2022

zitiert am 24.04.2022

[12] MLL – Münchner Leukämie Labor [Startseite – Methoden – Molekulargenetik – Fragmentanalyse]

<https://www.mll.com/methoden/molekulargenetik.html>

Stand: 2021

zitiert am 04.12.2021

[13] Yang G, Zheng RY, Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Dec;145(12):2891-2899. doi: 10.1007/s00432-019-03053-4. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31617076; PMCID: PMC6861542.

[14] Bot N, Waelli M. Implementing a clinical cutting-edge and decision-making activity: an ethnographic teamwork approach to a molecular tumorboard. *BMC Health Serv Res*. 2020 Oct 7;20(1):922. doi: 10.1186/s12913-020-05786-2. PMID: 33028316; PMCID: PMC7542871.

[15] Epigenetik: Neue Wege in der Krebstherapie [Das K Wort – Diagnose Krebs Sag Ja zum Leben! Forschung und Wissenschaft - Roche]

<https://daskwort.de/rund-um-den-krebs/forschung-und-wissenschaft/epigenetik-neue-wege-in-der-krebstherapie>

Stand: 28.01.2021

zitiert am 04.12.2021

[16] Poulet G, Massias J, Taly V. Liquid Biopsy: General Concepts. *Acta Cytol*. 2019;63(6):449-455. doi: 10.1159/000499337. Epub 2019 May 15. PMID: 31091522.

[17] Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet*. 2019 Feb;20(2):71-88. doi: 10.1038/s41576-018-0071-5. PMID: 30410101.

[18] Neumuth T (2020): Künstliche Intelligenz – Anwendungsbereiche in der Onkologie. *Forum* **35**, 104–108. <https://doi.org/10.1007/s12312-019-00734-6>

- [19] Hopf C: *Qualitative Interviews - ein Überblick*. In: Uwe Flick, Ernst von Kardoff, Ines Steinke (Hrsg.): *Qualitative Forschung. Ein Handbuch*. 3. Auflage, Rowohlt, Reinbek 2004. S. 353
- [20] Helfferich C: *Die Qualität qualitativer Daten. Manual für die Durchführung qualitativer Interviews*. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden 2011, [ISBN 978-3-531-17382-5](#).
- [21] Flick U (2016). *Sozialforschung. Methoden und Anwendungen. Ein Überblick für die BA-Studiengänge*. 3. Aufl. Hamburg: rowohlt's enzyklopädie. S. 115
- [22] Gläser J & Laudel G (2010). *Experteninterviews und qualitative Inhaltsanalyse als Instrumente rekonstruierender Untersuchungen (Lehrbuch, 4. Auflage)*. Wiesbaden: VS Verlag.
- [23] Riesmeyer C (2011). *Das Leitfadentinterview. Königsweg der qualitativen Journalismusforschung?* In: Jandura O, Quandt T, Vogelgesang J (Hrsg.), *Methoden der Journalismusforschung* (1. Aufl., S. 223-236). Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften / Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH Wiesbaden.
- [24] Misoch S (2015) *Qualitative Interviews*. Walter de Gruyter GmbH, Berlin.
- [25] Pfaff H, Bentz J in Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Seigrist J (1998) *Das Public Health Buch – Gesundheit und Gesundheitswesen*, Urban & Schwarzenberg, München. S. 315
- [26] Mayer OH (2013) *Interview und schriftliche Befragung*. 6. Auflage, Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH, München.
- [27] Polit FD, Beck TC (2012) *Nursing Research – Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice*. 9. Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. S. 521
- [28] Mayring P (2015) *Qualitative Inhaltsanalyse – Grundlagen und Techniken*. 12. Auflage, Beltz Verlag, Weinheim und Basel
- [29] Meuser M, Nagel U (1991): *ExpertInneninterviews vielfach erprobt, wenig bedacht*. In: Garz D, Kraimer K (Hrsg): *Qualitativ-empirische Sozialforschung - Konzepte, Methoden, Analysen*. Opladen: Westdeutscher Verlag 1991
- [30] Kuckartz U (2016). *Qualitative Inhaltsanalyse: Methoden, Praxis, Computerunterstützung*. 3. Auflage. Weinheim und Basel: Beltz Juventa.

- [31] Österreichisches Krebsregister [STATISTIK AUSTRIA – Der Informationsmanager – Menschen und Gesellschaft – Gesundheit – Krebserkrankungen – Grafik(en)]
<https://www.statistik.at/wcm/idc/groups/b/documents/webobj/mdaw/mtex/~edisp/111409.jpg>
Stand: 27. Januar 2022
zitiert am 02.02.2022
- [32] Mayring P (2016) *Einführung in die qualitative Sozialforschung*. 6. Auflage, Beltz Verlag, Weinheim. S.144ff
- [33] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §65 – Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken]
<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&FassungVom=2019-08-05&Artikel=&Paragraf=65&Anlage=&Uebergangsrecht=Fassung vom: 05. August 2019>
Zuletzt aktualisiert: 29. November 2017
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)
zitiert am 13.02.2022
- [34] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §68a – Leiter der Einrichtung und Laborleiter]
<https://www.ris.bka.gv.at/eli/bgbl/1994/510/P68a/NOR40070599>
Fassung vom: 26. Februar 2022
Zuletzt aktualisiert: 29. September 2016
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)
zitiert am 26.02.2022
- [35] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §68 – Durchführung von genetischen Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken – Behördliches Verfahren]
<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&FassungVom=2021-01-19&Artikel=&Paragraf=68&Anlage=&Uebergangsrecht=Fassung vom: 19. Januar 2021>
Zuletzt aktualisiert: 29. September 2016
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)

zitiert am 13.02.2022

[36] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §79 – Register]
<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&FassungVom=2019-02-08&Artikel=&Paragraf=79&Anlage=&Uebergangsrecht=>
Fassung vom: 08. Februar 2019
Zuletzt aktualisiert: 14. Februar 2022
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)

zitiert am 14.02.2022

[37] kvg – Kommunikationsplattform - VerbraucherInnenGesundheit –
Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
[Rechtsvorschriften in Österreich – Gentechnikgesetz - Genanalyseregister gemäß § 79
Abs. 1 Z 1 GTG]
<https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/gentechnik/rechtoe/GTG/Genregister.html>
Stand: November 2021 (PDF-Genanalyseregister)

zitiert am 13.02.2022

[38] Gesundheitswesen – Unternehmenswesen Portal [Brancheninformationen –
Gesundheitswesen – Gentechnik – Genetische Analysen - BMSGPK]
<https://www.usp.gv.at/brancheninformationen/gesundheitswesen/gentechnik/gentechnik-genetische-analyse.html>
Stand: 03. September 2021

zitiert am 26.02.2022

[39] kvg – Kommunikationsplattform - VerbraucherInnenGesundheit –
Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
[Humanmedizin – Gentechnik - Behördeninformation]
<https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/gentechnik/humanm/GenHumBehoerdenifo.html>
Stand: unbekannt

zitiert am 26.02.2022

[40] Ärztekammer für Wien [Niedergelassen]
<https://www.aekwien.at/niedergelassen>
Stand: unbekannt

zitiert am 26.02.2022

- [41] Österreichische Gesellschaft für Humangenetik [Einrichtungen – Zentren für Medizinische Genetik – Präambel PDF]
http://www.oegh.at/images/stories/pdf/ZentrenMedizinische%20Genetik_Praambel.pdf
Stand: unbekannt
zitiert am 26.02.2022
- [42] Verbrauchergesundheit [Bundesministerium für Gesundheit und Frauen BMGF - Checkliste für Kontrollen von Einrichtungen, die genetische Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 68 GTG durchführen PDF]
<https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/gentechnik/rechtoe/GBuch/4.2.checkliste.pdf?8bgawl>
Stand: unbekannt
zitiert am 26.02.2022
- [43] Österreichisches Krebsregister [STATISTIK AUSTRIA – Der Informationsmanager – Menschen und Gesellschaft – Gesundheit – Krebserkrankungen – Krebs im Überblick - Grafik(en)]
https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html
Stand: 19. Januar 2022
Erstellt: 26. Januar 2022
zitiert am 26.02.2022
- [44] Ärzteblatt.de [Archiv – Medizin – Übersichtsarbeit – Molekularpathologische Routinediagnostik in der Präzisionsonkologie - Routine molecular pathology diagnostics in precision oncology - Dtsch Arztebl Int 2021; 118: 255-61; DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0025 - Wenzel, Carina; Herold, Sylvia; Wermke, Martin; Aust, Daniela E.; Baretton, Gustavo B. - Artikel]
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/218609/Molekularpathologische-Routinediagnostik-in-der-Präzisionsonkologie>
Stand: 2021
zitiert am 26.02.2022
- [45] Aysal A, Pehlivanoglu B, Ekmekci S, Gundogdu B. How to Set Up a Molecular Pathology Lab: A Guide for Pathologists. Turk Patoloji Derg. 2020;36(3):179-187. English. doi: 10.5146/tjpath.2020.01488. PMID: 32525209.

- [46] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §71a – Dokumentation der Untersuchungsergebnisse]
<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&Artikel=&Paragraf=71a&Anlage=&Uebergangsrecht=>
Fassung vom: 27. Februar 2022
Zuletzt aktualisiert: 22. Juni 2018
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)
zitiert am 27.02.2022
- [47] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §69 – Einwilligung und Beratung]
<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&Artikel=&Paragraf=69&Anlage=&Uebergangsrecht=>
Fassung vom: 27. Februar 2022
Zuletzt aktualisiert: 21. August 2018
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)
zitiert am 27.02.2022
- [48] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §71 – Untersuchungsergebnisse]
<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&Artikel=&Paragraf=71&Anlage=&Uebergangsrecht=>
Fassung vom: 27. Februar 2022
Zuletzt aktualisiert: 22. Juni 2018
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)
zitiert am 27.02.2022
- [49] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §67 – Verbot der Verwendung von Daten aus genetischen Analysen für bestimmte Zwecke]
<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&Artikel=&Paragraf=67&Anlage=&Uebergangsrecht=>
Fassung vom: 27. Februar 2022
Zuletzt aktualisiert: 30. Dezember 2016
Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)
zitiert am 27.02.2022

[50] RIS – Rechtsinformationssystem des Bundes [Gentechnikgesetz §66 – Genetische Analysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung]

<https://www.ris.bka.gv.at/NormDokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826&Artikel=&Paragraf=66&Anlage=&Uebergangsrecht=>

Fassung vom: 27. Februar 2022

Zuletzt aktualisiert: 22. Juni 20168

Stand: 2022 (Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort)

zitiert am 27.02.2022

[51] Projekte leicht gemacht [Projektplanung: Alle Schritte der Planungsphase auf einen Blick – Zusammenfassung für Eilige]

<https://projekte-leicht-gemacht.de/projektmanagement/klassisches-projektmanagement/projektplanung/>

Stand: unbekannt

zitiert am 03.03.2022

[52] Amtsblatt der europäischen Union [VERORDNUNG (EU) 2017/746 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission – S. 194 – Artikel 5 - Inverkehrbringen und Inbetriebnahme]

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=DE>

Stand: 05.05.2017

zitiert am 03.03.2022

[53] ÖG PATH - KlinMol [Startseite – Qualität – Akkreditierung – Rechtliche Grundlagen]

<https://oegpath.at/qualitaet/akkreditierung/>

Stand: unbekannt

zitiert am 04.03.2022

[54] Lee K, Tripathi A. Parallel DNA Extraction From Whole Blood for Rapid Sample Generation in Genetic Epidemiological Studies. *Front Genet.* 2020 Apr 29; 11:374. doi: 10.3389/fgene.2020.00374. PMID: 32411178; PMCID: PMC7201099.

- [55] Laborjournal [Cleverer Köpfe Produktübersicht: Automatische Nukleinsäure-Extraktionssysteme – Alle Produkte im Überblick - PDF]
<https://laborjournal.de/rubric/produkte/alle/LjPr-17-12.pdf>
Stand: Dezember 2017 (PDF)
zitiert am 05.03.2022
- [56] Chemie.de [Thermocycler]
<https://www.chemie.de/lexikon/Thermocycler.html>
Stand: unbekannt
zitiert am 04.03.2022
- [57] Laborjournal [Produktübersicht Thermocycler - Thermocycler im Überblick - PDF]
<https://laborjournal.de/rubric/produkte/alle/LjPr-20-01.pdf>
Stand: Januar bis Februar 2020 (PDF)
zitiert am 05.03.2022
- [58] Justus-Liebig-Universität Giessen -JLU [Methodenplattform – Real-Time PCR]
<https://www.uni-giessen.de/fbz/fsp/meu/methodenplattform/analysen2/real-time-pcr>
Stand: unbekannt
zitiert am 04.03.2022
- [59] Laborjournal [Produktübersicht RT-PCR-Thermocycler - PDF]
<https://www.laborjournal.de/rubric/produkte/alle/LjPr-15-12.pdf>
Stand: Dezember 2015 (PDF)
zitiert am 05.03.2022
- [60] Medica Medizinische Laboratorien Dr. F. Kaeppli AG [Molekularpathologie - Fragmentanalyse]
<https://www.medica.ch/dienstleistungen/pathologie-zentrum-zuerich/molekularpathologie/fragmentanalyse/>
Stand: 2022
zitiert am 05.03.2022
- [61] ThermoFisher Scientific [Home - Life Sciences - Sequencing - Sanger Sequencing and Fragment Analysis by CE - Sanger Sequencing and Fragment Analysis by Capillary Electrophoresis]
<https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/sequencing/sanger-sequencing.html>
Stand: unbekannt
zitiert am 05.03.2022

[62] ThermoFisher Scientific [Home - Life Sciences - Sequencing - Sanger Sequencing and Fragment Analysis by CE - Applied Biosystems Genetic Analysis Systems - 3500 and 3500 Dx Series Genetic Analyzers]

<https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/sequencing/sanger-sequencing/sanger-sequencing-technology-accessories/applied-biosystems-sanger-sequencing-3500-series-genetic-analyzers.html>

Stand: unbekannt

zitiert am 05.03.2022

[63] Laborjournal [Next-Generation-Sequencing-Plattformen - PDF]

<https://www.laborjournal.de/rubric/produkte/alle/LjPr-16-09.pdf>

Stand: September 2016 (PDF)

zitiert am 05.03.2022

[64] PacBio [Sequencing 101: The Evolution of DNA Sequencing Tools]

<https://www.pacb.com/sequencing-101/the-evolution-of-dna-sequencing-tools/>

Stand: März 2020

zitiert am 05.03.2022

[65] Ye H, Meehan J, Tong W, Hong H. Alignment of Short Reads: A Crucial Step for Application of Next-Generation Sequencing Data in Precision Medicine. *Pharmaceutics*. 2015 Nov 23;7(4):523-41. doi: 10.3390/pharmaceutics7040523. PMID: 26610555; PMCID: PMC4695832.

[66] LABO [Home - Life Sciences - Nukleinsäureanalytik - Bioanalyser]

<https://www.labo.de/nukleinsaureanalytik/bioanalyser-2100-bioanalyser.htm>

Stand: 2021

zitiert am 05.03.2022

[67] Laborpraxis [Bio- & Pharmaanalytik - Hoch sensitives Kit zur DNA-Quantifizierung und Qualitätskontrolle]

<https://www.laborpraxis.vogel.de/hoch-sensitives-kit-zur-dna-quantifizierung-und-qualitaetskontrolle-a-186029/>

Stand: 07.05.2009

zitiert am 05.03.2022

[68] Biologie Unterricht [3.1 Methoden der Gentechnik – c.) Die Gelelektrophorese -AB ausgefüllt - AB_L Gelelektrophorese - PDF]

<https://www.biologie-unterricht.com/ksgentechnik/ksmethoden/>

Stand: unbekannt

zitiert am 01.04.2022

[69] NIPPON Genetics [FastGene FAS-DIGI Compact – Powerful Gel Imaging System in a compact design]

<https://www.nippongenetics.eu/en/products/gel-documentation/gel-documentation-systems/compact/fastgene-fas-digi-compact/>

Stand: 2022

zitiert am 01.04.2022

[70] Qiagen [Home – Products – Instruments & Automation – Quality Control & Fragment Analysis – Qiaxcel Advanced System]

<https://www.qiagen.com/us/products/instruments-and-automation/quality-control-fragment-analysis/qiaxcel-advanced-system/>

Stand: 2013 - 2022

zitiert am 01.04.2022

[71] ThermoFisher Scientific [Home – Life Sciences – Nucleic Acid Extraction and Purification – RNA/ DNA Quantification]

[https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/dna-rna-purification-analysis/nucleic-acid-quantitation.html?ef_id=Cj0KCQjw6J-](https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/dna-rna-purification-analysis/nucleic-acid-quantitation.html?ef_id=Cj0KCQjw6J-SBhCrARIsAH0yMZiGLnbsC06rlw3ifs7iKEnVFK84bpKsY4oTLgwFNOGd-1euj0L4hTgaAhJzEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!529745253288!e!!qubit%20v)

[SBhCrARIsAH0yMZiGLnbsC06rlw3ifs7iKEnVFK84bpKsY4oTLgwFNOGd-1euj0L4hTgaAhJzEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!529745253288!e!!qubit%20v](https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/dna-rna-purification-analysis/nucleic-acid-quantitation.html?ef_id=Cj0KCQjw6J-SBhCrARIsAH0yMZiGLnbsC06rlw3ifs7iKEnVFK84bpKsY4oTLgwFNOGd-1euj0L4hTgaAhJzEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!529745253288!e!!qubit%20v)

[s%20nanodrop&cid=bid_pca_aqb_r01_co_cp1359_pjt0000_bid00000_0se_gaw_bt_pur_c](https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/dna-rna-purification-analysis/nucleic-acid-quantitation.html?ef_id=Cj0KCQjw6J-SBhCrARIsAH0yMZiGLnbsC06rlw3ifs7iKEnVFK84bpKsY4oTLgwFNOGd-1euj0L4hTgaAhJzEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!529745253288!e!!qubit%20v)

[on&gclid=Cj0KCQjw6J-SBhCrARIsAH0yMZiGLnbsC06rlw3ifs7iKEnVFK84bpKsY4oTLgwFNOGd-1euj0L4hTgaAhJzEALw_wcB](https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/dna-rna-purification-analysis/nucleic-acid-quantitation.html?ef_id=Cj0KCQjw6J-SBhCrARIsAH0yMZiGLnbsC06rlw3ifs7iKEnVFK84bpKsY4oTLgwFNOGd-1euj0L4hTgaAhJzEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!529745253288!e!!qubit%20v)

Stand: unbekannt

zitiert am 02.04.2022

[72] Taylor SC, Laperriere G & Germain H. Droplet Digital PCR versus qPCR for gene expression analysis with low abundant targets: from variable nonsense to publication quality data. Sci Rep 7, 2409 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02217-x>

[73] ThermoFisher Scientific [Home – Life Sciences – Polymerase Chain Reaction PCR – Digital PCR – Quantstudio Absolute Q Digital PCR System]

<https://www.thermofisher.com/at/en/home/life-science/pcr/digital-pcr/quantstudio-absolute-q-system.html>

Stand: unbekannt

zitiert am 30.04.2022

[74] BioRad [Home – Life Science Research – Digital PCR – QX ONE Droplet Digital PCR (ddPCR) System]

https://www.bio-rad.com/de-at/life-science/digital-pcr/qx-one-droplet-digital-pcr-ddpcr-system?WT_mc_id=210930032379&WT_srch=1&WT_knsh_id=_kenshoo_clickid_&gclid=Cj0KCQjwvLOTBhCJARIsACVldV2tVpmXVj9FDPaaNUMWXIQGI3JHSUCWJ2T0BHhBthdg0MLxCu6s8aAuZ1EALw_wcB

Stand: unbekannt

zitiert am 30.04.2022

[75] Wikipedia – Die freie Enzyklopädie [Sicherheitswerkbank]

<https://de.wikipedia.org/wiki/Sicherheitswerkbank>

Stand: 19. November 2021 um 23:24 Uhr

zitiert am 30.04.2022

[76] Starlab [Startseite – Geräte – PCR Werkbänke – GuardOne laminar flow-Werkbank]

<https://www.starlabgroup.com/DE-de/product/guardone-laminar-flow-werkbank-pf-sl-789281.html?childSku=PF-SL-789281#>

Stand: unbekannt

zitiert am 30.04.2022

[77] DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie

<https://www.dgho.de>

Stand: 2018

zitiert am 26.05.2022

[78] ESMO – European Society for medical Oncology

<https://www.esmo.org>

Stand: 2022

zitiert am 26.05.2022

[79] Techcomp [Biosafety Laboratory – Modular PCR Testing Laboratory]

<https://techcompindia.com/product/modular-pcr-testing-laboratory/>

Stand: 2020

zitiert am 30.04.2022

[80] Betterscientific [Home – Products – Doppelkopf- und Doppelvisiermikroskop mit einem unendlichen optischen System Bs-800W]

<https://betterscientific.com/product/doppelkopf-und-doppelvisiermikroskop-mit-einem-unendlichen-optischen-system-bs-800w/>

Stand: 2019

zitiert am 07.05.2022

[81] ProfiLab24.com Professional equipment [Home – Laboratory – Centrifuges, Centrifuges with vortex function – Hettich – Hettich Microlitre centrifuge MIKRO 200]

https://profilab24.com/en/laboratory/centrifuge-with-vortex-function/hettich-microlitre-centrifuge-mikro-200_a37

Stand: unbekannt

zitiert am 07.05.2022

[82] Analytics-Shop [Home – Laborbedarf – Laborgeräte – Schüttler – ThermoMixer F1.5 m. Thermob. 220-240V INT]

https://www.analytics-shop.com/de/ep5384000012-de.html?utm_source=google_shopping&utm_medium=cpc&gclid=Cj0KCQjwsdiTBhD5ARIsAipW8CLU0bn3bMm-ydlfeHXmnVG6Q4cMhpUkn2y5NCXwpKz0xx5XMBs393UaAmH-EALw_wcB

Stand: unbekannt

zitiert am 07.05.2022

[83] Mercateo part of Unite [Startseite – Medizinbedarf, Therapie, Labor – Laborbedarf – Separationstechnik – Zentrifugation – Laborzentrifuge – Zentrifugenrotoren – Mikroliterrotor – Artikel]

http://www.mercateo.com/p/163-9721001/Combi_Spin_Zentrifuge_PVC_2400_mit_Rotor_fuer_12x1_5_2_0_ml_Mikroroerchen.html

Stand: unbekannt

zitiert am 07.05.2022

[84] Eppendorf [Home – eShop & Produkte – Pipettieren – Manuelles Pipettieren & Dispensieren – Eppendorf Research® plus – 3123000900]
http://www.mercateo.com/p/163-9721001/Combi_Spin_Zentrifuge_PVC_2400_mit_Rotor_fuer_12x1_5_2_0_ml_Mikroroe hrchen.html

Stand: 2022

zitiert am 07.05.2022

[85] Eppendorf [Home – eShop & Produkte – Pipettieren – Manuelles Pipettieren & Dispensieren – Eppendorf Research® plus]
<https://www.eppendorf.com/de-de/eShop-Produkte/Pipettieren/Manuelles-Pipettieren-Dispensieren/Eppendorf-Research-plus-p-PF-534798>

Stand: 2022

zitiert am 07.05.2022

[86] LabX [Home – Laboratory – Clinical Lab Equipment – Chemistry Analyzer (Clinical Diagnostics)]
<https://www.labx.com/item/agilent-2100-bioanalyzer-dna-rna-proteins-analysis/12712496>

Stand: 2022

zitiert am 26.05.2022

[87] finanzen.net [Home – Währungsrechner – Dollar-Euro]
https://www.finanzen.net/waehrungsrechner/us-dollar_euro

Stand: 26.05.2022

zitiert am 26.05.2022

[88] LabX [Home – Test/ Measurement – Analyzers-All – Analyzers System-Other]
<https://www.labx.com/item/applied-biosystems-3500-genetic-analyzer-system/LV42436196>

Stand: 2022

zitiert am 26.05.2022

[89] LabX [Home – Laboratory – Biotech/ Life Science – DNA Sequencers]
<https://www.labx.com/item/2018-thermo-iontorrent-genestudio-s5-plus-w-ionchef/13935235>

Stand: 2022

zitiert am 26.05.2022

- [90] Marshall Scientific – Integrity, Quality and Value [Home – Brand – ThermoScientific]
<https://www.marshallscientific.com/Thermo-NanoDrop-2000c-Spectrophotometer-p/nd-2000c.htm>
Stand: 2022
zitiert am 26.05.2022
- [91] ThermoFisher Scientific [Home – Shop All Products – Spectroscopy – Fluorometers – Fluorometers and Fluorescence Polarization Systems – Qubit™ 4 Fluorometer, with WiFi]
<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/Q33238>
Stand: unbekannt
zitiert am 26.05.2022
- [92] Roche Diagnostics Deutschland Kundenservice Preise 2020
https://a.storyblok.com/f/94122/x/f3f4f8ea3a/3-roche_diagnostics_deutschland_gmbh_kundenservic_preise_2020-c-roche.pdf
Stand: 2020
zitiert am 26.05.2022
- [93] ThermoFisher Scientific [Home – Products – Zentrifugen – Tischzentrifugen – Universalzentrifugen – ThermoScientific™ Heraeus Megafuge 40 Universalzentrifuge]
<https://www.fishersci.de/shop/products/heraeus-megafuge-40-centrifuge-series/p-4527740>
Stand: 2022
zitiert am 26.05.2022
- [94] StarLab [Startseite – Geräte – PCR Werkbänke – GuardOne® Laminar Flow-Werkbank]
<https://www.starlabgroup.com/DE-de/product/guardone-laminar-flow-werkbank-pf-sl-789281.html?childSku=S8040-0000>
Stand: 2022
zitiert am 26.05.2022 (29% Rabatt-Aktion)
- [95] For my lab - neoLab [Home – Laboratory Equipment – Tempering – Refrigerators, freezers – neoLab Flake ice maker with air cooling, capacity 135 kg / day | 1-0003]
<https://www.neolab.de/en/laborbedarf/temperieren/kuhlgerate-tiefkuhlschranke-freezer/flockeneisbereiter-mit-luftkuhlung-leistung-135-kg-tag-1-0003#description>
Stand: 2021

zitiert am 26.05.2022

[96] Quail, M.A., Smith, M., Coupland, P. et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers. BMC Genomics 13, 341 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-341>

[97] LabX [Home – Laboratory – General Lab Equipment – Automated Liquid Handling]

<https://www.labx.com/item/hamilton-microlab-star-w-co-re-ii-96-head-and-autoload/14269987>

Stand: 2022

zitiert am 26.05.2022

[98] bimedix [Home – Catalog of brands – Qiagen – Laboratory Equipment – DNA Extractor – Pyromark Q24]

<https://bimedix.com/qiagen-pyromark-q24-m36454>

Stand: unbekannt

zitiert am 26.05.2022

[99] Profilab24 [Home – Labor – Thermoschüttler – Hettich Benelux Kühl-und Heiz-Thermoschüttler MKR 23]

<https://profilab24.com/de/labor/thermoschuettler/hettich-benelux-kuehl-und-heiz-thermoschuettler-mkr-23>

Stand: unbekannt

zitiert am 27.05.2022

[100] Carl Roth [Startseite – Laborbedarf – Laborgeräte – Magnetrührer – Magnetrührer mit Heizung – Heiz- Und Magnetrührer ROTILAB® MH15]

<https://www.carlroth.com/de/de/magnetruhrer-mit-heizung/heiz-magnetruhrer-rotilab-mh-15/p/aan2.1>

Stand: unbekannt

zitiert am 27.05.2022

[101] Laborhandel24.de [Home – Geräte & Zubehör – Waagen & Zubehör – Präzisions- & Analysewaagen – Präzisionswaage 0,01 g : 2500 g]

<https://www.laborhandel24.de/pcb-2500-2-de>

Stand: unbekannt

zitiert am 27.05.2022

[102] Biozym [Laborgeräte – Elektrophorese & Blotting – Horizontale Systeme – EasyPhor Maxi]

<https://www.biozym.com/sale/51911/easyphor-maxi-gelelektrophorese-kammer-2-gt?c=7407>

Stand: 2022

zitiert am 27.05.2022

[103] Merck [ma700 – Millipore]

<https://www.sigmaaldrich.com/AT/de/product/mm/ma700>

Stand: 2022

zitiert am 27.05.2022

[104] Laborjournal [Fotostudios für Gele – Produktübersicht für Geldokumentationssysteme – Alle Produkte im Überblick - PDF]

<https://www.laborjournal.de/rubric/produkte/alle/LjPr-16-10.pdf>

Stand: Oktober 2016 (PDF)

zitiert am 27.05.2022

[105] Profilab24 [Home – Labor – Heizbäder, Wasserbäder – JULABO – Julabo Wasserbad PURA]

<https://profilab24.com/de/labor/heizbaeder-wasserbaeder/julabo-wasserbad-pura-10>

Stand: unbekannt

zitiert am 27.05.2022

[106] Laborhandel24.de [Home – Laborkühlschrank Liebherr Mediline LCv 4010, Komfort-Elektronik]

<https://www.laborhandel24.de/lcv-4010-de>

Stand: unbekannt

zitiert am 27.05.2022

[107] Labomedic- MehrWERT im Labor [Home – Übersicht – Lab-Instruments – Kühl- u. Gefrierschränke]

<https://www.labomedic.de/de/lab-instruments/kuehl-u.-gefrierschraenke/15891/gram-ultratiefkuehlschrank-bioultra-ul-570?c=371>

Stand: unbekannt

zitiert am 27.05.2022

- [108] For my lab - neoLab [Startseite – Laborbedarf – Temperieren – Trockenschränke, Wärmeschränke, Inkubatoren – neoLab Mikrowellengerät, Leistung: 1050 W, 40 l. Innenraum, Gehäuse Edelstahl, geeignet für 1L-Laborflasche | 3-2306]
<https://www.neolab.de/de/laborbedarf/temperieren/trockenschanke-warmeschranke-inkubatoren/neolab-mikrowellengerat-leistung-1050-w-br-40-l-innenraum-gehause-edelstahl-geeignet-fur-1l-laborflasche-3-2306>
Stand: unbekannt
zitiert am 27.05.2022
- [109] Medsolut.com – Medical Solution [Startseite – Laborbeinrichtung – Laborspülmaschinen – Miele SlimLine Laborspüler PLW 6111]
<https://medsolut.com/de/p/miele-slimline-laborspueler-plw-6111/>
Stand: unbekannt
zitiert am 27.05.2022
- [110] Profilab24 [Home – Labor – Autoklaven – HMC-Europe Dampfsterilisator HV Serie]
<https://profilab24.com/de/labor/autoklaven/hmc-europe-dampfsterilisator-hv-85->
Stand: unbekannt
zitiert am 27.05.2022
- [111] indiamart [indiaMART – Analyzers & Analytical Instruments – Spectrometer – Thermo Spectrometer]
<https://www.indiamart.com/proddetail/thermo-fisher-scientific-ion-torrent-genexus-system-for-hospital-use-24330426330.html>
Stand: 2022
zitiert am 27.05.2022
- [112] finanzen.net [Home – Devisen – Euro-Indische Rupie]
https://www.finanzen.net/devisen/euro-indische_rupie-kurs
Stand: 27.05.2022
zitiert am 27.05.2022
- [113] LabX [Home – Laboratory – General Lab Equipment – Sample Preparation]
<https://www.labx.com/item/covaris-e220-evolution-focused-ultrasonicator/14270172>
Stand: 2022
zitiert am 26.05.2022

[114] finanzen.net [Home – Währungsrechner – Dollar-Euro]

https://www.finanzen.net/waehrungsrechner/us-dollar_euro

Stand: 27.05.2022

zitiert am 27.05.2022

[115] StarLab [Startseite – Geräte – PCR Werkbänke – GuardOne® Laminar Flow 48“ (120cm)]

<https://www.starlabgroup.com/DE-de/product/guardone-laminar-flow-48-120-cm-s8040-0001.html>

Stand: 2022

zitiert am 27.05.2022 (28% Rabatt-Aktion)

[116] Expondo – Get it done [expondo – Industriebedarf – Laborbedarf – Labor-Brutschränke – Brutschrank Labor - bis 70 °C - 210 l -Umluft]

[https://www.expondo.at/steinberg-systems-brutschrank-labor-bis-70-0c-210-l-umluft-](https://www.expondo.at/steinberg-systems-brutschrank-labor-bis-70-0c-210-l-umluft-10030733?dfw_tracker=61228-)

[10030733?dfw_tracker=61228-ex10030733&gclid=CjwKCAjws8yUBhA1EiwAi_tpEWFMfLXExQoZrR7KjBiy28_9LqP4PjyKVKxuSBZAD8Fp9V-Mwf9SShoCWSMQAvD_BwE](https://www.expondo.at/steinberg-systems-brutschrank-labor-bis-70-0c-210-l-umluft-10030733?dfw_tracker=61228-ex10030733&gclid=CjwKCAjws8yUBhA1EiwAi_tpEWFMfLXExQoZrR7KjBiy28_9LqP4PjyKVKxuSBZAD8Fp9V-Mwf9SShoCWSMQAvD_BwE)

Stand: 2022

zitiert am 29.05.2022 (200€ Rabatt-Aktion)

[117] Roche [Aktuelles – Blog – Ohne Daten keinen medizinischen Fortschritt]

<https://www.roche.de/aktuelles/blog/durch-testung-die-krebstherapie-transformieren/>

Stand: 06. Dezember 2020

zitiert am 28.05.2022

[118] Stadt Wien [Landesgesetzblatt für Wien – 41. Verordnung der Wiener Landesregierung über die Festsetzung der Ambulatoriumsbeiträge für die Wiener städtischen Krankenanstalten]

<https://www.wien.gv.at/recht/landesrecht-wien/landesgesetzblatt/jahrgang/2011/html/lg2011041.html>

Stand: 30. Dezember 2011

zitiert am 04.06.2022

[119] Biocartis [Home – Meet Idylla™ – Idylla™ Oncology Tests]

<https://www.biocartis.com/en/meet-idylla/idylla-oncology-tests>

Stand: 2022

zitiert am 04.06.2022

[120] Biovox [A user experience of Idylla™, the mini-lab]

<https://biovox.eu/a-user-experience-of-idylla-the-mini-lab/>

Stand: 17. Juni 2015

zitiert am 04.06.2022

[121] Statistik Austria – Der Informationsmanager – Sozialministerium [Prognose der Krebsprävalenz bis 2030 – Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz]

https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Prognose_der_Krebspraevalenz_bis_2030.pdf

Stand: Februar 2018

zitiert am 04.06.20

Anhang

[1] Fragebogen Experteninterview

Masterarbeit ULG Medizinische Genetik	
Datum:	
Name:	
Beruf:	
1. Persönlich Einschätzung zur Rolle der Molekularpathologie in der Tumordiagnostik (Diagnostik, Prognose, Therapie, Entwicklung der letzten Jahre)	
2. Aktuelle diagnostische Landschaft im Bereich der Molekularpathologie	
3. Vorteile der Etablierung einer Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich	

4. Anforderungen an eine Molekularpathologie im niedergelassenen Bereich (Untersuchungsportfolio, Methodenspektrum, usw.)

5. Herausforderungen für den niedergelassenen Bereich

6. Gründe bzw. Vorteile um molekularpathologische Analysen im niedergelassenen Bereich zu veranlassen

<p>7. Gründe bzw. Nachteile molekularpathologische Analysen NICHT im niedergelassenen Bereich zu veranlassen</p>	
<p>8. Gründe bzw. Vorteile um molekularpathologische Analysen an einer Universität bzw. einem entsprechenden Institut zu veranlassen</p>	
<p>9. Gründe bzw. Nachteile um molekularpathologische Analysen NICHT an einer Universität bzw. einem entsprechenden Institut zu veranlassen</p>	
<p>10. Zukünftige Entwicklung der Laborlandschaft in Österreich</p>	

Einwilligungserklärung Interview

Ich erkläre hiermit mein Einverständnis zur Nutzung der personenbezogenen Daten, die im Rahmen des folgenden Gesprächs erhoben wurden:

- **Datum des Interviews: Tag/Monat/Jahr**
- **Namen der interviewenden Person:**
- **Kurzbeschreibung des Forschungsprojekts:**

Thema der Masterarbeit:

**Molekulare Onkologie –
Voraussetzungen für den Aufbau und die Integration einer Molekularpathologie
(Projektplanung für ein Labor im niedergelassenen Bereich)**

Die Komplexität bzw. Heterogenität der Tumorerkrankungen, Zugänglichkeit der Tumoren und Diagnosezeitpunkt stellen eine große Herausforderung dar. Gerade aus diesem Grund gewinnt die Etablierung eigener Molekularpathologien auch im niedergelassenen Bereich zunehmend an Bedeutung. Die doch sehr breite und aufwendige molekulare Diagnostik, die bis jetzt meist zentralisiert an den Universitäten und deren spezialisierten Instituten in Österreich durchgeführt wird, fordert zunehmend mehr Raum in der Onkologie. Die Logistik, der zeitliche Aspekt, das zunehmende Probenaufkommen und die Priorisierung einzelner Proben machen eine Umstrukturierung der Laborlandschaft in Österreich für die Zukunft unabdingbar. Im Rahmen meiner Masterarbeit werde ich die Aufgaben einer Molekularpathologie, ihre Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Prognose und einen exemplarischen Aufbau einer Molekularpathologie mit den entsprechenden Voraussetzungen für den niedergelassenen Bereich darstellen.

- **Durchführende Hochschule: Medizinische Universität Graz**
- **Leiter*in des Projekts: Katharina Wagner**

Die Daten werden im Rahmen eines mündlichen Gesprächs erhoben, das mit einem Aufnahmegerät aufgezeichnet wird oder je nach Präferenz schriftlich durchgeführt. Zum Zwecke der Datenanalyse werden die mündlich erhobenen Daten verschriftlicht (Transkription), wobei jegliche Daten anonymisiert werden: die Interviewpartner werden mit einer ID-Nummer geführt, es werden weder Name, Initialen oder die Institution festgehalten. Nur der Studienverantwortliche kann die ID-Nummer dem Interviewpartner zuordnen. Eine Identifizierung der interviewten Person ist somit ausgeschlossen.

Kontaktdaten, die eine Identifizierung der interviewten Person zu einem späteren Zeitpunkt ermöglichen würden, werden aus Dokumentationsgründen in einem separaten Schriftstück lediglich den Gutachter*innen der wissenschaftlichen Ausarbeitung zur Verfügung gestellt. Nach dem Abschluss des Projekts werden diese Daten gelöscht.

Der Speicherung der personenbezogenen Daten zu Dokumentationszwecken kann durch die interviewte Person jederzeit widersprochen werden. Die Teilnahme an dem Gespräch erfolgt freiwillig. Das Gespräch kann zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden. Das Einverständnis zur Aufzeichnung und Weiterverwendung der Daten kann jederzeit widerrufen werden.

Vorname und Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

Datum, Ort

[3] Preisinformation Firma BioRad (Screenshot: E-Mail)

IL Info Sales Lsg
WG: Preisanfrage für Masterarbeit (exemplarische Kostenaufstellung)
An: wagnerkatharina83@gmail.com

Sehr geehrte Frau Wagner,

recht herzlichen Dank für Ihre Anfrage zu unseren Technologien und deren Preise.

Wir nennen Ihnen hier die Listenpreise 2022.


Bei dem QX ONE Droplet System belaufen sich die Anschaffungskosten inkl. Starter Kit und PX1 Plate Sealer (netto) auf 274.000 €. Der T100 ist für 5.196 € (netto) erhältlich.

Wir wünschen viel Erfolg bei der Anfertigung Ihrer Masterarbeit.

Mit freundlichen Grüßen aus München

i.A. Dr. Martin Pfordt

Inside Sales
Life Science Group
Bio-Rad Laboratories GmbH
Kapellenstraße 12 | 85622 Feldkirchen
Phone: +49 89 31884 - 177
Fax: +49 89 31884 - 123
e-mail: info.sales.LSG@bio-rad.com
<http://www.bio-rad.com>

Find order status now → 

<https://commerce.bio-rad.com/orderstatus>

View the Quick Guide - Step-by-step instructions for registering, adding an account number, and standing order lookup.