

# TMF-Jahreskongress 2009

Austausch fördern, Lösungen weiterentwickeln

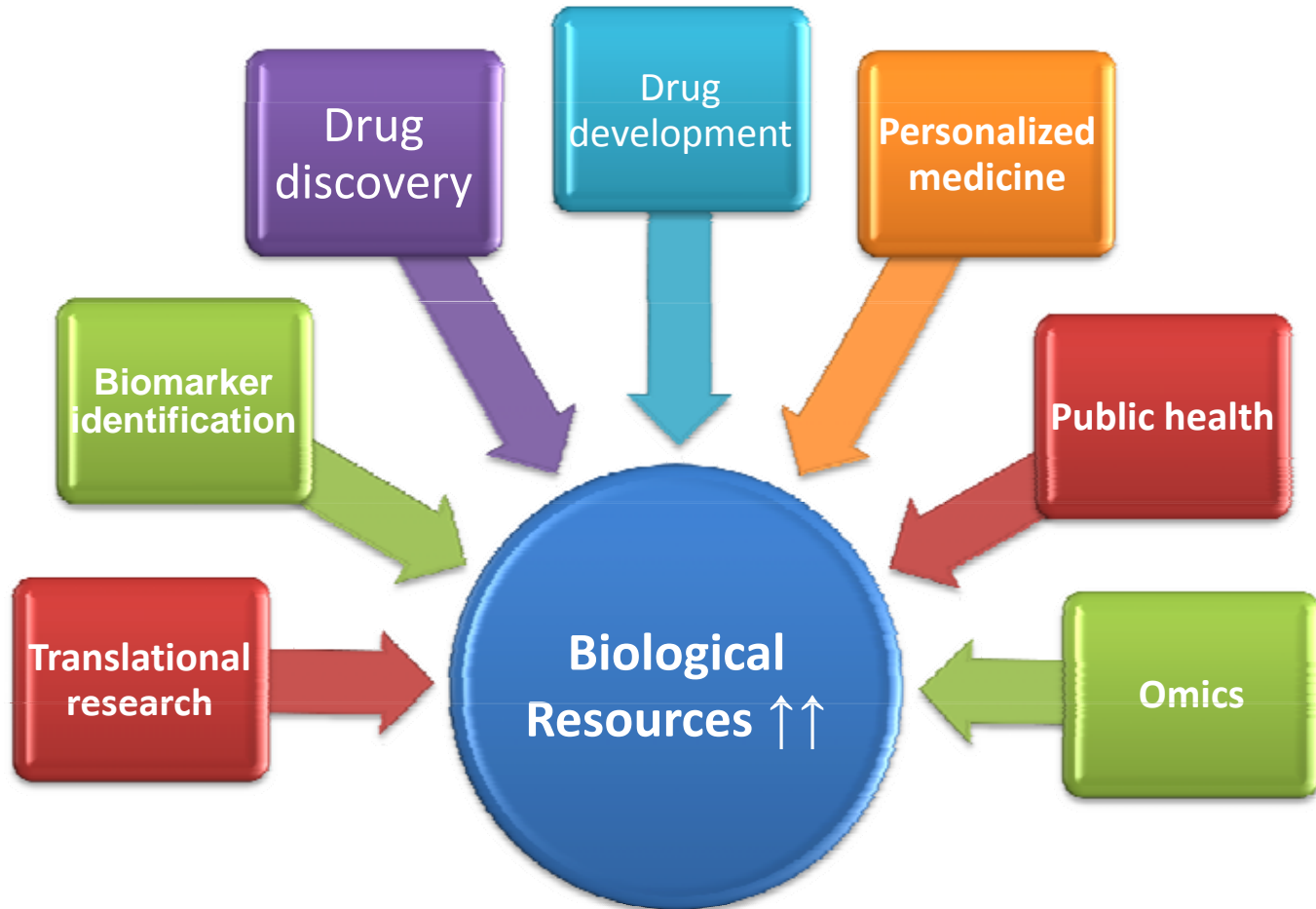
---

## Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung von Biobanken

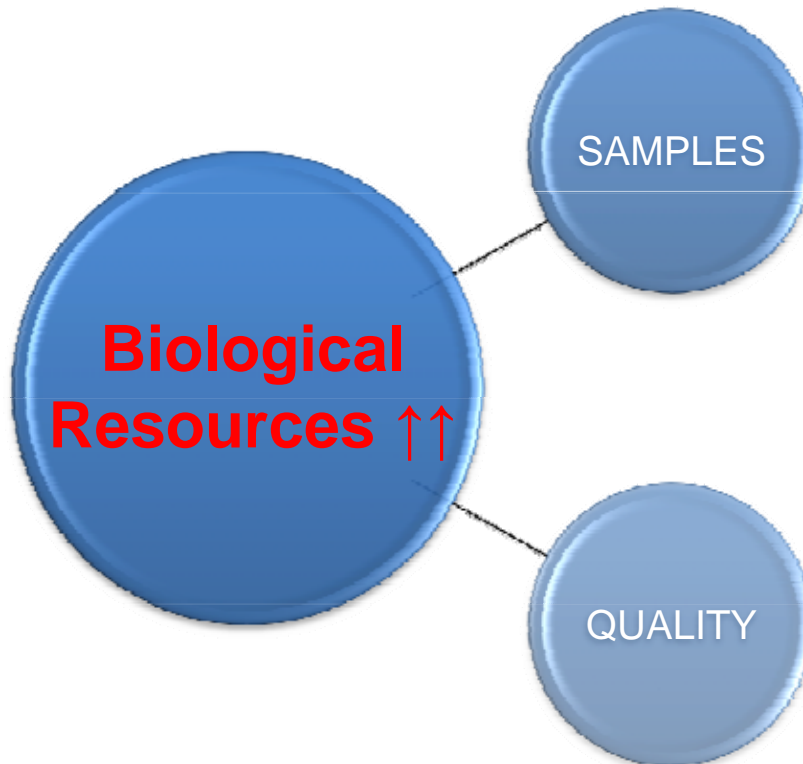
**Dr. Dr. Michael Kiehntopf**

Kompetenznetz Sepsis, Institut für Klinische Chemie, Jena





# Growing Worldwide Demand for Biological Resources



- quantity
- ethnic origin
- specific cohorts
  - disease
  - risk
  - other...

- stability
  - long term
  - short term
- specific technologies
  - Peptidomics
  - Phosphoproteomics
  - ...



**BRCs**



## QM und QC von Biobanken in der translationalen Forschung ?



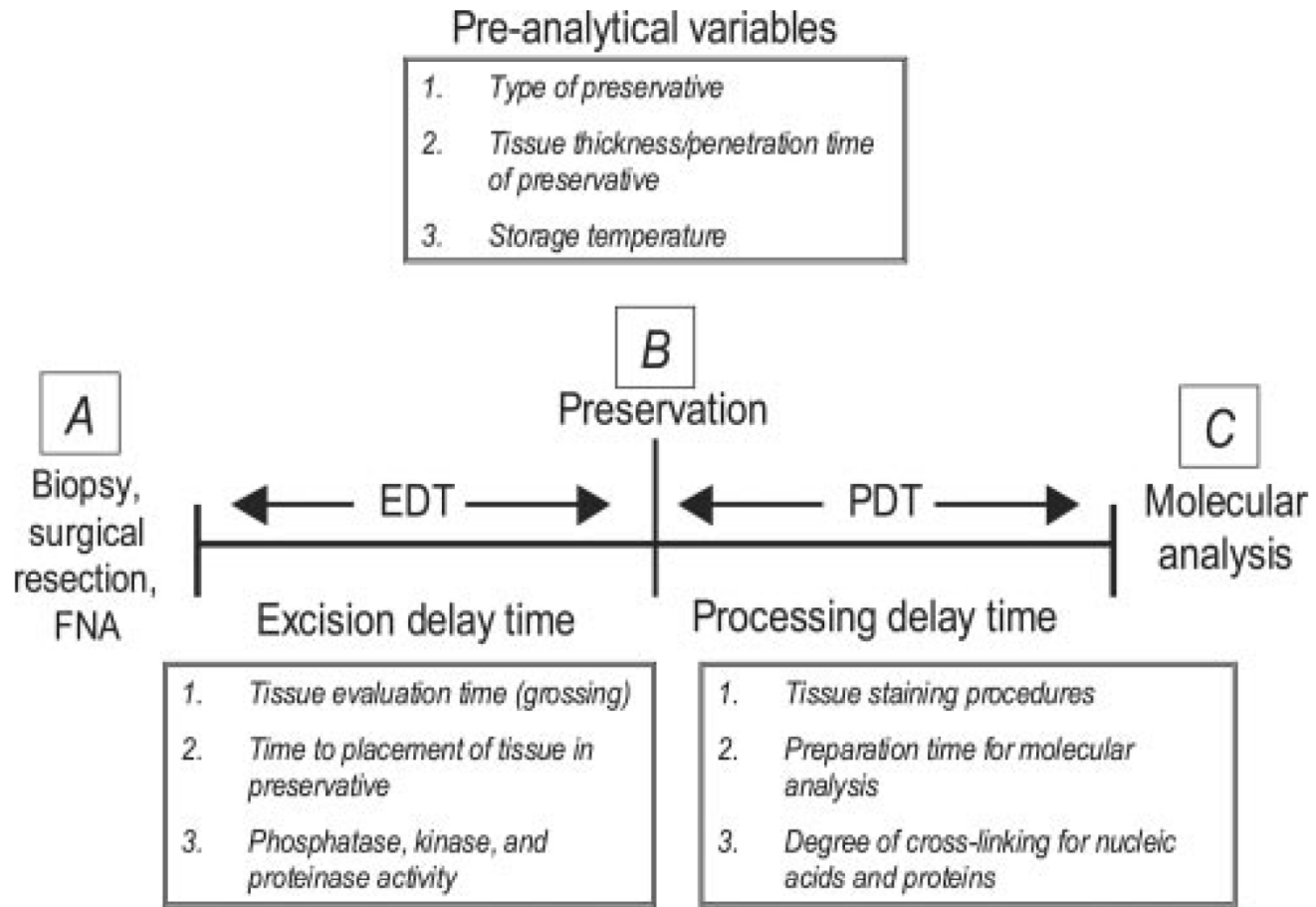
## Unterstützung des Qualitätsmanagements von Biobanken durch TMF-Werkzeuge



## Lösungsmöglichkeiten auf der Basis von TMF-Werkzeugen am Beispiel der Biobank SEPNET



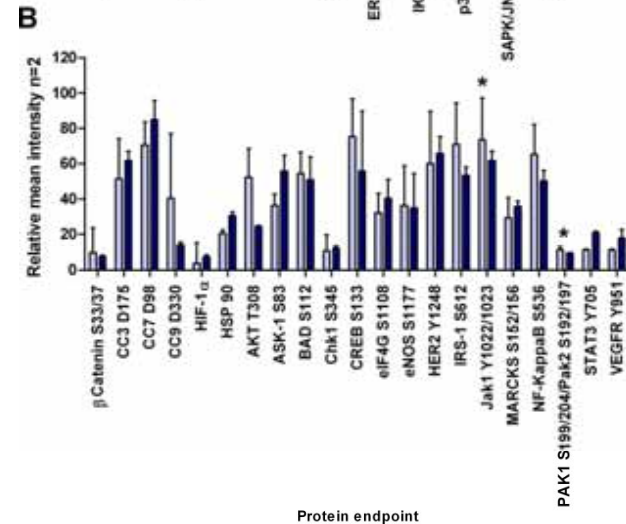
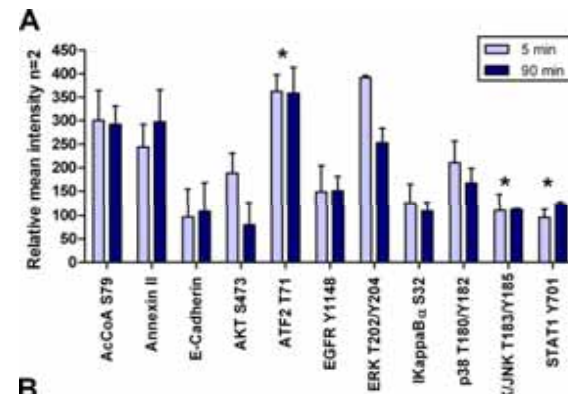
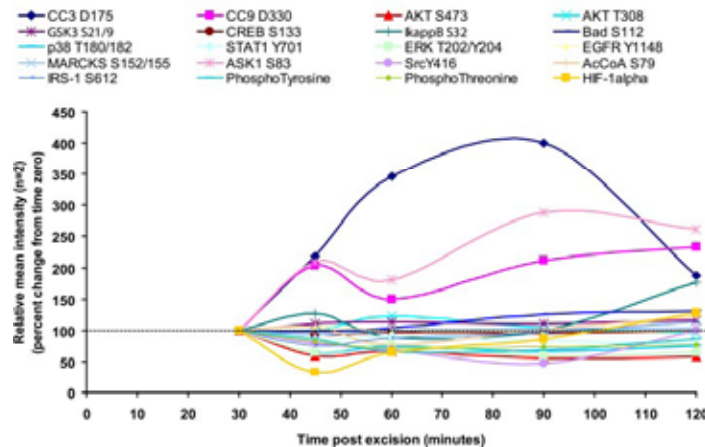
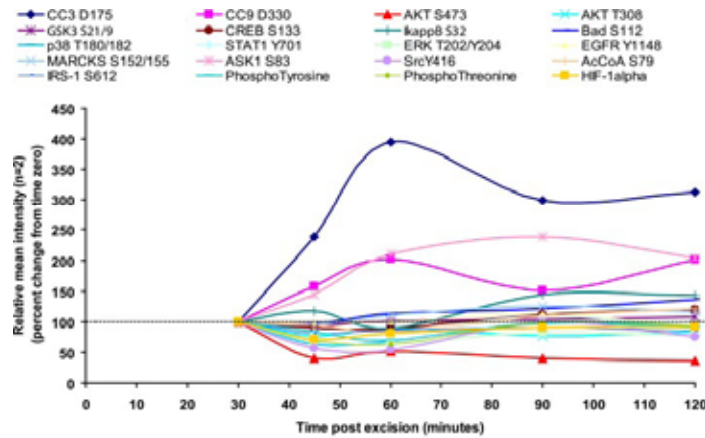
# Preanalytical variables during tissue acquisition





# Reality: Sample Quality – Stabilisation

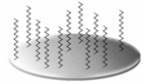
## Tissue Phosphoprotein Stability in the Clinical Tissue Procurement Process



Source: Espina et al. Mol Cell Proteomics. 2008 Oct;7(10):1998-2018”

# ProteinChip® technology: SELDI TOF-MS Detection

## Chemical Surfaces – Expression Difference Mapping:



Hydrophobic



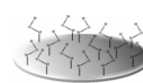
Anionic



Cationic

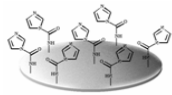


Metal Ion



Normal Phase

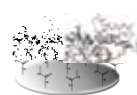
## Biological Surfaces – Interaction Discovery Mapping:



PS-1 or PS-2



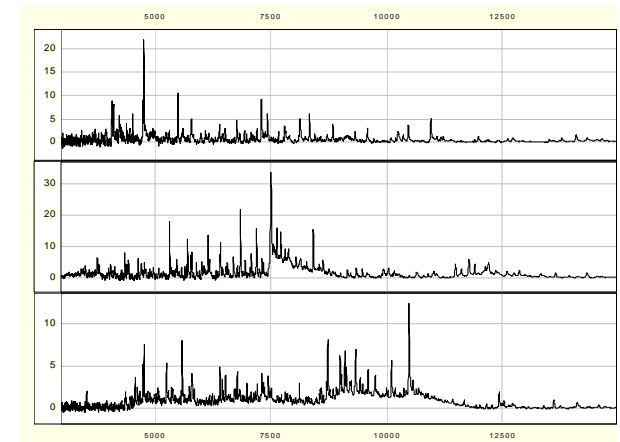
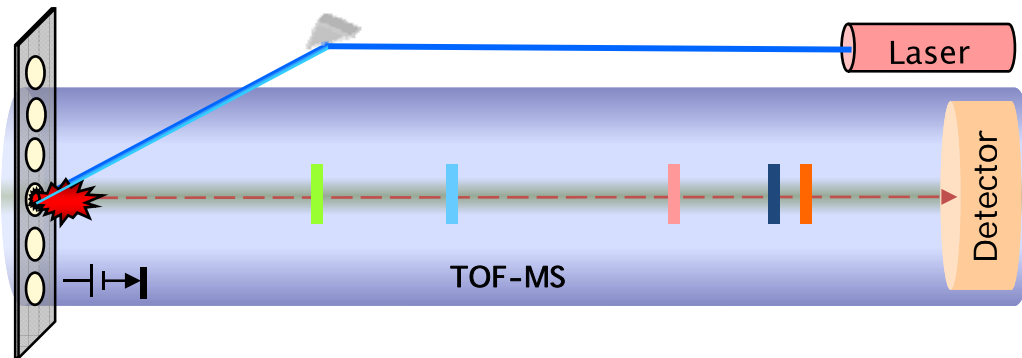
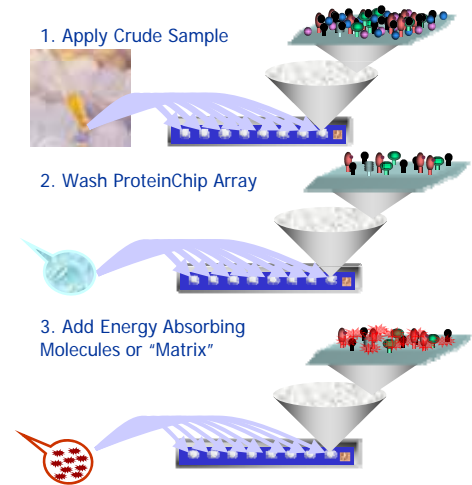
Antibody - Antigen



Receptor - Ligand

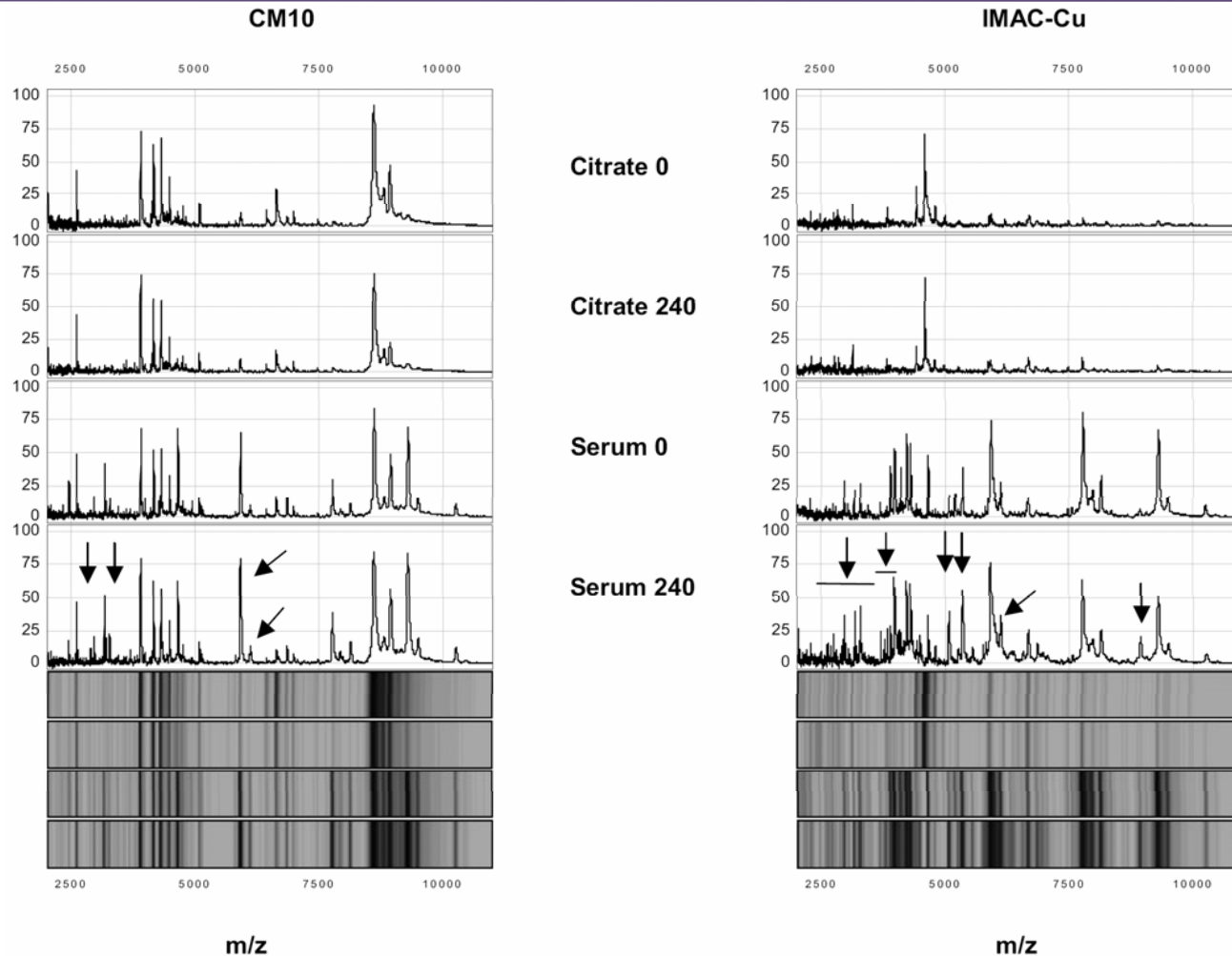


DNA - Protein





# Reality: *Sample Quality – Sample Processing*



Source: Banks et al. Clinical Chemistry 51:9 1637–49 (2005)





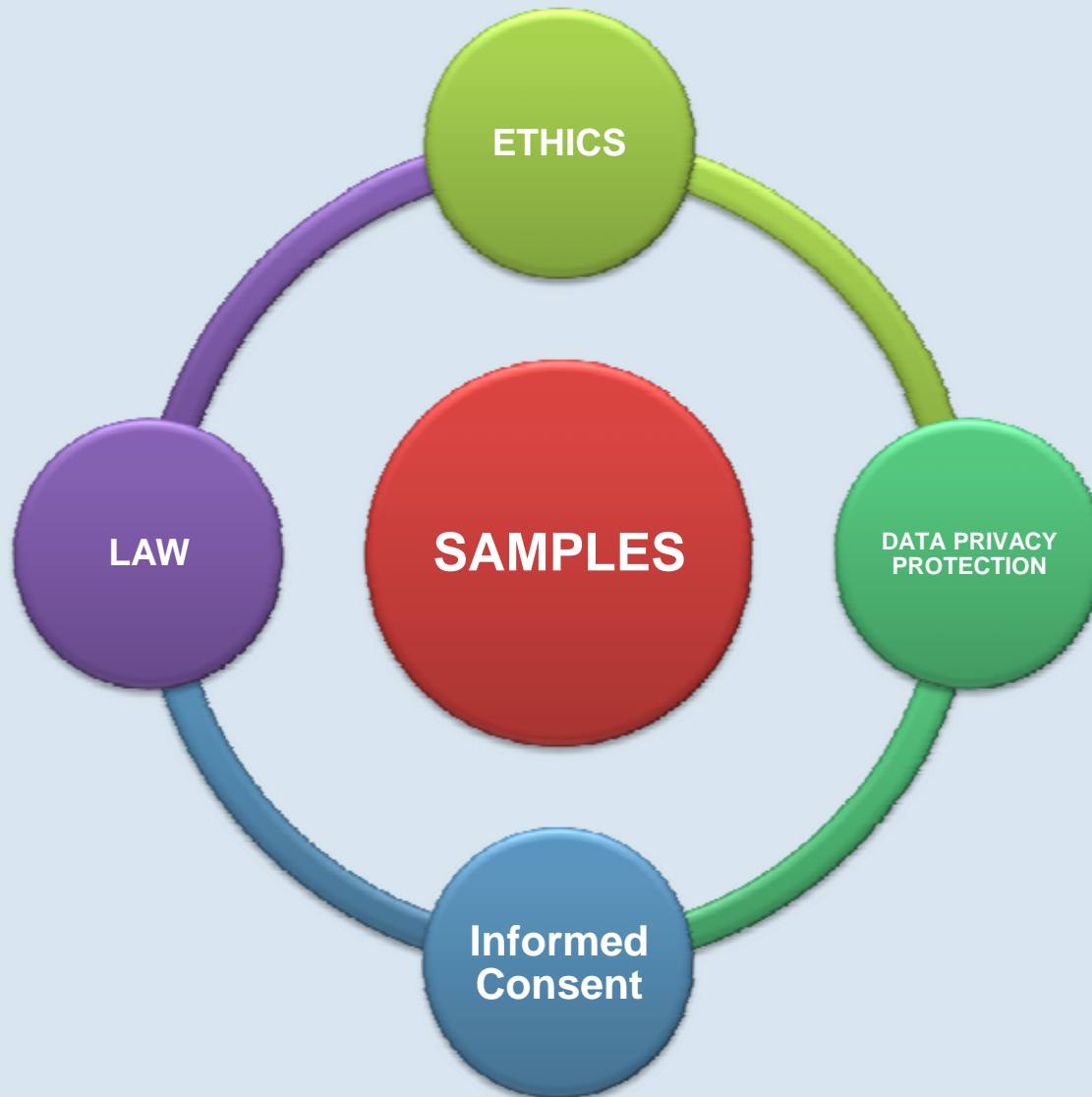
QM und QC von Biobanken in der translationalen Forschung ?



Unterstützung des Qualitätsmanagements von Biobanken durch TMF-Werkzeuge



Lösungsmöglichkeiten auf der Basis von TMF-Werkzeugen am Beispiel der Biobank SEPNET





# TMF Biomaterial Banking initiative working group: *subprojects (sp)*

## **SP 0: BMB-Models**

Prof. Dr. Jürgen W. Goebel, Bad Homburg  
RAe Goebel & Scheller

## **SP I: Legal questions**

Prof. Dr. Michael Krawczak, IMIS, Kiel  
NGFN Project: PopGen  
PD Dr. Michael Hummel, UKBF, Berlin  
Competence Network Malignant Lymphomas

## **SP II: Data security**

Prof. Dr. K. Pommerening, IMBEI, Mainz  
Competence Network Pediatric Oncology and Hematology (KPOH)

## **SP III: Patient consent**

Peter Ihle, PMV, Köln  
Urs Harnischmacher, KKS, Köln

## **SP IV: *Structure, organization and quality control of BMB***

Dr. Dr. Michael Kiehntopf, IKCL, Jena  
Competence Network Sepsis (SEPNET)

***Project-coordination:* Regina Becker (TMF)**

## Proben = Sachen

- ↪ Proben sind, aufgrund der fehlenden Absicht einer körperlichen Rückführung, Sachen im Sinne des §90 BGB. Deshalb finden die Regelungen des Sachenrechts aus §§ 854-1296 BGB Anwendung.
  
- ↪ An ihnen können folgende Rechte bestehen:
  - ↪ Eigentums- und Besitzrechte,
  - ↪ Nutzungsrechte und Nießbrauchrechte,
  - ↪ Persönlichkeitsrechte,
  - ↪ das Recht auf informationelle Selbstbestimmung (Datenschutzrecht)

Bei **zurückgelassenem Körpermaterial**, z.B. bei einem Arzt oder in einer Klinik, **kann nicht grundsätzlich von einer stillschweigenden Eigentumsaufgabe ("Dereliktion")** gemäß § 959 BGB ausgegangen werden, denn

- ↪ steht die weitere Aufbewahrung der Probe im Zusammenhang mit der Heilbehandlung, ist eine Eigentumsaufgabe auszuschließen,
- ↪ der notwendige Verzichtswille wird regelmäßig (schon wegen Unwissenheit) fehlen, und
- ↪ ein Behandler ist verpflichtet (§ 667 BGB), alle zur Erfüllung des Behandlungsvertrags erhaltenen Sachen an den Patienten zurückzugeben.

## Abgestufte Einwilligung

- (1) *Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben in **pseudonymisierter** Form für **aktuelle** wissenschaftliche Studien des Kompetenznetzes X zur genetischen Erforschung der **Krankheit Y** im Kompetenznetz X genutzt werden.*
- (2) *Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben in **pseudonymisierter** Form auch für **künftige Studien** des **Kompetenznetzes X** aufbewahrt und genutzt werden.*
- (3) *Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben in **anonymisierter** Form auch an andere Forscher **außerhalb des Kompetenznetzes** weitergegeben werden, wenn das Kompetenznetz dies genehmigt und die Studien der genetischen Erforschung der Krankheit Y dienen.*
- (4) *Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben in **anonymisierter** Form auch für die genetische Erforschung **anderer Krankheiten** genutzt werden, wenn das Kompetenznetz dies genehmigt.*

## Band 2: Biomaterialbanken - Rechtliche Rahmenbedingungen

### Wildwuchs verhindern, langfristige Nutzung ermöglichen

Der Aufbau und Betrieb von großen Biomaterialbanken wird zunehmend wichtiger: Materialbanken, die Proben langfristig für medizinisch-wissenschaftliche Analysen verfügbar machen, bieten ein großes Potential für die Klärung drängender Fragen der medizinischen Forschung. Dies gilt besonders, wenn die Proben mit Daten zum Erkrankungsverlauf der jeweiligen Patienten zusammengeführt werden.

Die zunehmende Vernetzung in der biomedizinischen Forschung führt auch zum Aufbau übergreifender Daten- und Probensammlungen. Dabei stellt sich eine Vielzahl von rechtlichen und organisatorischen Fragen, für die in Deutschland bisher eine eindeutige Regelung fehlte. Die TMF hat diese Fragen aufgegriffen und in einem interdisziplinären Projekt viele Aspekte geklärt, die den Forschern nun in Form von Handlungsleitfäden und Mustertexten an die Hand gegeben werden. Der vorliegende zweite Band der TMF-Schriftenreihe beleuchtet aus juristischer Sicht die rechtlichen Rahmenbedingungen für den Aufbau und Betrieb von Biomaterialbanken.

- umfassendes Rechtsgutachten
- Zusammenstellung der Rechtsvorschriften
- Musterverträge können von der TMF zur Verfügung gestellt werden

Das Buch kann bei der TMF-Geschäftsstelle, im Buchhandel oder beim Verlag [bestellt](#) werden:

Simon / Paslack / Robiński /  
Goebel / Krawczak

### Biomaterialbanken – Rechtliche Rahmenbedingungen

1. Auflage, 240 Seiten, September 2006

€ 69,95 [D]

ISBN 978-3-939069-14-0



## Band 3: Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung

### Informed consent - praktische Hilfestellung für klinische Forscher

Eine wesentliche Grundlage für die rechtssichere Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von pseudonymisierten Patientendaten in Studien und Forschungsvorhaben ist die Patienteneinwilligung. Daraus resultiert ein hoher Anspruch an den Informationsgehalt und die eindeutige Dokumentation des Patientenwillens in Bezug auf das jeweilige Projekt. Bei der Formulierung einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind medizinische, ethische und datenschutzrechtliche Vorgaben zu beachten.

Mit dem dritten Band der TMF-Schriftenreihe liegt nun ein Referenzwerk vor, das den Anwendern ermöglicht, auf der Basis von relevanten, dokumentierten und kommentierten

Quellen Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen zu erstellen, die den regulatorischen Anforderungen entsprechen.

Neben den Vorgaben zur Erstellung einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung für einwilligungsfähige Erwachsene sind auch die besonderen Vorgaben enthalten, die bei der Verarbeitung von Biomaterialien im Rahmen von konkreten Forschungsvorhaben oder auch bei der Errichtung von Biomaterialbanken berücksichtigt werden müssen.

Aus dem Inhalt

- Gesetzliche Rahmenbedingungen und Spezialfälle der Patienteneinwilligung
- Material und Methodik
- Begriffe und Definitionen
- Erläuterungen zur Checkliste
- Kommentierte Checkliste
- Spezifische Probleme bei der Forschung mit Biomaterialien
- Datenschutzrechtliches Gutachten







Source: Nature 453, 843-845 (2008) B. MELLOR

**QM und QC von Biobanken in der  
translationalen Forschung ?**



**Unterstützung des Qualitätsmanagements  
von Biobanken durch TMF-Werkzeuge**



**Lösungsmöglichkeiten auf der Basis  
von TMF-Werkzeugen am Beispiel der  
Biobank SEPNET**



## Sample Quality: Critical Issues





## Requirements:

**Translational research requires biological samples of specific quality**

**Therefore each sample should be**

- **collected**
- **transported**
- **processed**
- **and stored**
- **according to standardized protocols**
- **clearly defining, beforehand, the entire pre-analytical process**
- **and comprising strict quality assurance**
- **and quality control procedures**
- **to ensure as great a degree of consistency as is achievable**
- **and remove, as much as possible, process variation as a source of error in subsequent analyses.**



# TMF Biomaterial Banking initiative working group: subproject IV: Structure, organization and quality control of BMB

Schriftenreihe der Telematikplattform  
für Medizinische Forschungsnetze



M. Kiehntopf | K. Böer

## Biomaterialbanken – Checkliste zur Qualitätssicherung

unter Mitarbeit von J. Goebel

Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

### Inhaltsverzeichnis

<b>4</b>	<b>Itemliste</b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>17</b>
Item 1.1	Spezielle Unterschiede/Gemeinsamkeiten im Qualitätsmanagement in Abhängigkeit vom Organisationsmodell	19
Item 1.2.1	Zusammenfassung von Gesetzen, Regularien, Normen, Richtlinien zur Regelung der Arbeitsabläufe einer BMB	21
Item 1.2.2	Allgemeine organisatorische/qualitätssichernde Maßnahmen zur Einhaltung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien	24
Item 1.2.2.1	Verpflichtung zur Einhaltung des Datenschutzes	24
Item 1.2.2.2	Einführung und Unterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems	26
Item 1.2.2.3	Abfallsorgung	29
Item 1.2.2.4	Umgang mit Biomaterial	31
Item 1.2.2.5	Transport von Biomaterial	33
Item 1.2.2.6	Einhaltung von Maßnahmen zum Brand- und Katastrophenschutz	35
Item 1.2.2.7	Einhaltung der Schweigepflicht	36
Item 1.2.3	Aufgaben spezieller Funktionsträger (Datenschutzbeauftragter, Qualitätsmanagementbeauftragter, Sicherheitsbeauftragter, Gefahrgutbeauftragter, Abfallbeauftragter, Arzt) zur Erfüllung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien	38
Item 1.2.3.1	Datenschutzbeauftragter	38
Item 1.2.3.2	Qualitätsmanagementbeauftragter	40
Item 1.2.3.3	Gefahrgutbeauftragter	41
Item 1.2.3.4	Abfallbeauftragter	43
Item 1.2.3.5	Katastrophenschutzbeauftragter	45
Item 1.2.3.6	Arzt	46
Item 1.2.4	Technische und bauliche Anforderungen an Räumlichkeiten, Geräte und Einrichtungen zur Erfüllung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien	48
Item 1.3.1	Rechtliche Maßgaben in Abhängigkeit von Größe und Umfang der BMB	49
Item 1.3.2	Einfluss von Größe und Umfang der BMB auf das Qualitätsmanagement	51
Item 1.4	Qualitätssichernde Maßnahmen zur Umsetzung der empfohlenen Datenschutzkonzepte	52
Item 1.5	Organisatorische Vorkehrungen und Organisation der Vernichtung und Herausgabe von Proben	54
Item 1.6.1	Verantwortlichkeit für Biomaterialien vor Einstellung in die BMB, bei der Weitergabe an Dritte und nach Auflösung der BMB	55
Item 1.6.2	Unschlagmäßige Handhabung der Proben – Nachweis und Haftung	56
Item 1.6.3	Organisatorische Maßnahmen bei Feststellung einer unsachgemäßen Handhabung von Proben (Qualitätssichernde Maßnahmen zur Vermeidung weiterer Fehler, Dokumentation, Sanktionen)	60

# 4 Itemliste

## 4.1 Grundlagen

Item 1.1	Spezielle Unterschiede/Gemeinsamkeiten im Qualitätsmanagement in Abhängigkeit vom Organisationsmodell	19
Item 1.2.1	Zusammenfassung von Gesetzen, Regularien, Normen, Richtlinien zur Regelung der Arbeitsabläufe einer BMB	21
Item 1.2.2	Allgemeine organisatorische/qualitätssichernde Maßnahmen zur Einhaltung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien	24
Item 1.2.2.1	Verpflichtung zur Einhaltung des Datenschutzes	24
Item 1.2.2.2	Einführung und Unterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems	26
Item 1.2.2.3	Abfallentsorgung	29
Item 1.2.2.4	Umgang mit Biomaterial	31
Item 1.2.2.5	Transport von Biomaterial	33
Item 1.2.2.6	Einhaltung von Maßnahmen zum Brand- und Katastrophenschutz	35
Item 1.2.2.7	Einhaltung der Schweigepflicht	36
Item 1.2.3	Aufgaben spezieller Funktionsträger (Datenschutzbeauftragter, Qualitätsmanagementbeauftragter, Sicherheitsbeauftragter, Gefahrgutbeauftragter, Abfallbeauftragter, Arzt) zur Erfüllung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien	38
Item 1.2.3.1	Datenschutzbeauftragter	38
Item 1.2.3.2	Qualitätsmanagementbeauftragter	40
Item 1.2.3.3	Gefahrgutbeauftragter	41
Item 1.2.3.4	Abfallbeauftragter	43
Item 1.2.3.5	Katastrophenschutzbeauftragter	45
Item 1.2.3.6	Arzt	46
Item 1.2.4	Technische und bauliche Anforderungen an Räumlichkeiten, Geräte und Einrichtungen zur Erfüllung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien	48
Item 1.3.1	Rechtliche Maßgaben in Abhängigkeit von Größe und Umfang der BMB	49
Item 1.3.2	Einfluss von Größe und Umfang der BMB auf das Qualitätsmanagement	51
Item 1.4	Qualitätssichernde Maßnahmen zur Umsetzung der empfohlenen Datenschutzkonzepte	52
Item 1.5	Organisatorische Vorkehrungen und Organisation der Vernichtung und Herausgabe von Proben	54
Item 1.6.1	Verantwortlichkeit für Biomaterialien vor Einstellung in die BMB, bei der Weitergabe an Dritte und nach Auflösung der BMB	55
Item 1.6.2	Unsachgemäße Handhabung der Proben – Nachweis und Haftung	56
Item 1.6.3	Organisatorische Maßnahmen bei Feststellung einer unsachgemäßen Handhabung von Proben (Qualitätssichernde Maßnahmen zur Vermeidung weiterer Fehler, Dokumentation, Sanktionen)	60

1. Plan  
und Au



3. Transport,  
Eingang und  
Aufarbeitung  
der Materialien



ing der  
Materialien

## 4.2 Materialgewinnung

Item 2.1.1	Grundsätzliche präanalytische, qualitätssichernde Aspekte bei der Gewinnung des Biomaterials.....	64
Item 2.1.2	Aspekte zur Probenverarbeitung am Entnahmeort in Abhängigkeit vom Material.....	68
Item 2.1.3	Qualitätssicherung bei Probenlagerung und -verarbeitung am Ort der Entnahme.....	72
Item 2.1.4	Organisatorische Rahmenbedingungen bezüglich der Vorverarbeitung und Zwischenlagerung am Ort der Entnahme.....	74
Item 2.1.5	Organisation der eindeutigen Probenidentifikation und -zuordnung.....	76

### Item 2.1.2 Aspekte zur Probenverarbeitung am Entnahmeort in Abhängigkeit vom Material

#### Bewertung der Relevanz

Notwendig

#### Gesetze/Regularien/Normen

Keine Angaben

#### Empfehlungen/Richtlinien

##### ISBER

- „The optimal procedure would be to handle all specimens in a sterile manner; [...] If a sterile hood is not available, the repository staff can set up a “clean” area on a sterile cloth towel. [...] sterile gloves and sterile instruments for resection of the tissue. [...] be placed directly in appropriately labeled sterile containers of saline or media (unless a researcher specifies otherwise) for transport to the repository for processing. If the tissue is to be frozen immediately, it is not necessary to place it in saline because this may cause ice crystals to form on the outside of the specimen when freezing.
- Specimens should NEVER be resected on a dry towel, or other absorbent material, [...]
- [...] fresh blades and instruments to use between different specimens and different areas of the same specimen
- [...]
- [...]. Thus, all samples should be labeled appropriately (Section 12, Labels) as to the identity of the patient, the location and perceived diagnosis (i.e., primary breast tumor, metastatic breast tumor to a lymph node, uninvolved breast tissue), and the time of specimen resection and collection.
- Samples requiring snap freezing can be frozen in a Dewar of liquid nitrogen. Otherwise, it is recommended that samples be transported in saline, on wet ice, to the repository laboratory for additional processing.
- If a frozen section is cut for diagnostic reasons, then the Repository staff should make every effort to obtain an extra slide for QC. If sufficient amounts of tissue are available following a diagnosis, the Repository staff should save some of the tissue as snap frozen, and an adjacent section for making a paraffin block that will become the property of the Repository. An H&E slide can then be cut from each paraffin block that will serve as the QC for that specimen. If insufficient amounts of tissue are provided by the pathologist to allow for making a paraffin block, then the Repository staff should request an H&E slide to be made from the pathology department’s paraffin block (which will be used as the QC for the Repository).“  
[ISBER, 2005, S. 36f]

##### SHSSR

„[...] tubes of blood should be kept closed at all times in a vertical, stopper-up position. Serum or plasma should be physically separated from contact with cells as soon as possible.



A maximum limit of two hours from the time lines). Separated serum or plasma should remain for assays are not completed within 8 hours, and +8°C. If assays are not completed within 48 h beyond 48 hours, samples should be frozen and thawed only once.

Analyte deterioration may occur in samples (NCCLS Guidelines). However, there are data performed within 24 hours on whole blood cl

Therefore the sub-group recommend a cor be carried out on all assays prior to archiving

#### DGKL

##### 1.3.1 Probenahme und Transportzeit

[...] Zur Gewinnung von Serum aus Vollblut mi nene Probe mindestens 30 min. bei Raumtem

##### 1.3.2. Zentrifugation

Es empfiehlt sich, Blutentnahmegefäße in 90° hier die Sedimentoberfläche einen rechten W ist die Berührungsfahr mit dem Blutkucher Analysegeräten (oder Aliquotiergeräten d. Ve Serum: Nach Abschluss der Gerinnung sol tens 1500 g zentrifugiert werden.

Plasma: Um zellfreies Plasma zu erhalter oder Heparinblut) mindestens 15 min. bei 2t winnung von Serum und Plasma sollte die Ten und nicht über 24°C steigen."

[DGKL, 2002, S. 8f]

#### Wissenschaftliche Publikationen

[Holland et al., 2003] „5.4.5. Degradation: [ proteases, particularly if cell integrity has been by addition of commercially available protea after collection. [...] protease inhibitors are t during protein handling must take place on ic dation by abundant and ubiquitous RNAses. f dling and addition of commercially available RNA is not protected at low temperatures. In in biological samples. The stability of DNA allo bodily fluids, clotted blood, from Guthrie card: ing, as is often the case in forensic investigati

der Verarbeitung eingefroren wird (z. B. makroskopische Beurteilung von Gewebeproben). Ist eine Verarbeitung am Ort der Entnahme notwendig, so werden folgende Verarbeitungsschritte empfohlen:

1. Trennung von flüssigen (z. B. Plasma, Serum) und zellulären Bestandteilen (siehe Empfehlungen der DGKL) – immer empfohlen
2. Gegebenenfalls (je nach Probenart und Verwendungszweck) Zugabe entsprechender Zusätze zur Erhöhung der Stabilität (Empfehlungen der DGKL, siehe Empfehlungen/Richtlinien)
  - RNase-Inhibitoren
  - Protease-Inhibitoren
  - u. a.
3. Vorbereitende Maßnahmen zur Anfertigung von histologischen Präparaten
4. Gegebenenfalls (je nach Probenart und Verwendungszweck) Auftragen des Materials auf Trägerstoffe (z. B. Trockenblutkarten)
5. Überführung von Gewebeproben in sterile Behälter und Benetzung mit physiologischer Kochsalzlösung
6. Schockfrieren und nachfolgende Kryokonservierung; gegebenenfalls (je nach Probenart und Verwendungszweck) auch in Konservierungslösungen wie z. B. RNAlater™

Für die Verarbeitung der Proben sind Standardarbeitsanweisungen zu erstellen und am Ort der Verarbeitung zur Verfügung zu stellen. Alternativ kann die Verarbeitung im Handbuch für die Primärprobenentnahme (siehe Item 2.1.1) beschrieben werden. Die Verarbeitung muss in einer Form erfolgen, durch die die Kontamination und Degradation des Biomaterial/eines definierten Bestandteils der Probe vermieden wird.

#### Modellabhängige Besonderheiten

Eine Verarbeitung am Entnahmeort ist insbesondere in BMB, die nach den Modellkonzepten 1 und 2 organisiert sind, von Bedeutung. Die Notwendigkeit zur Verarbeitung und deren Umfang richtet sich nach der Art der Probe und nach dem jeweiligen Biomarker von Interesse (empfindliche Biomarker, z. B. RNA, erfordern eine zeitnahe Verarbeitung, DNA-Verarbeitung auch nach längerer Lagerung möglich) sowie der Praktikabilität im klinischen Umfeld.

g the collection process is essential if the im- m the sample. Bacteria or fungal contamina- biomarkers, can introduce new products and liable.

imple, for example, aliquoting and freezing, [...] the original sample may be divided into urposes. [...], Aliquots [...] analysis of folate id) and EDTA [...]; immunological biomarkers mportantly, dividing each of the various sam- into multiple aliquots (e.g. multiple aliquots le slides for cytogenetic analysis and blood mponents by avoiding the damage inflicted ich component to be appropriately stored or

Prozessierung von Blutproben auf die mittels apsed time between venipuncture and sepa- les altered the profiles obtained, particularly chips. The type of serum collection tube also clotting time. In vitro manipulation of plate- les of serum appeared to be derived directl h as sample handling, can markedly influence

#### Ättschenarmen Plasma

Abnahme oder zumindest vom Zeitpunkt der in die Biobank Veränderungen unterliegen. rialbank (insbesondere Modell 2) kann daher neter bereits am Ort der Entnahme zu messen w. eine erste Verarbeitung der Proben durch- B. Trennung flüssiger und zellulärer Bestand- Zwischenlagerung des Biomaterials am Ort

tung der Biomaterialien empfohlen. Hierfür unter standardisierten Bedingungen von der ik überführt werden (siehe Item 3.2.1 - 3.2.8). sand zentrifugiert oder eingefroren werden e am Ort der Entnahme bzw. eine Aufteilung tum Versand unter definierten Bedingungen in. Priorität hat immer die Standardisierung chmäßige Probenqualität zu erzielen. Soweit id dokumentiert werden, falls die Probe nach

### 4.3 Transport, Eingang und Aufarbeitung der Materialien

Item 3.1.1	Qualitätssichernde Maßnahmen beim Probentransport (Probenqualität, -homogenität)	79
Item 3.1.2	Organisatorische Anforderungen beim Transport von Biomaterial in Abhängigkeit von der Gefahrenklasse	81
Item 3.1.3	Dokumentation des Biomaterialeingangs und -versands	84
Item 3.1.4	Probenidentifikation beim Eingang in die BMB	85
Item 3.1.5	Qualitätskriterien für die Übernahme des Biomaterials in die BMB	86
Item 3.1.6	Maßnahmen bei Verlust des Biomaterials während des Transports	88
Item 3.1.7	Vertragliche Regelungen zwischen Zulieferern und BMB	90
Item 3.2.1	Allgemeine Aspekte zur Probenverarbeitung	93
Item 3.2.2	Qualitätssichernde Aufarbeitung von DNA	96
Item 3.2.3	Qualitätssichernde Aufarbeitung von RNA	99
Item 3.2.4	Qualitätssichernde Aufarbeitung von Serum und Plasma	101
Item 3.2.5	Qualitätssicherung bei der Aufarbeitung von Zellen	102
Item 3.2.6	Qualitätssicherung bei der Aufarbeitung von Urin	104
Item 3.2.7	Qualitätssicherung bei der Aufarbeitung von Geweben	105
Item 3.2.8	Empfehlungen zur Aliquotierung von Plasma/Serum	108
Item 3.2.9	Empfehlungen zum Auftauen/Einfrieren von Biomaterial	110
Item 3.2.10	Empfehlungen zur Automatisierung von Probenbearbeitungsprozessen	112
Item 3.2.11	Organisatorische Voraussetzungen für die Prozessautomatisierung	114

#### Item 3.1.2 Organisatorische Anforderungen beim Transport von Biomaterial in Abhängigkeit von der Gefahrenklasse

##### Bewertung der Relevanz

Notwendig

##### Gesetze/Regularien/Normen

GGVSE

Anwendung der Regelungen auf diagnostische Proben s.u.

##### Empfehlungen/Richtlinien

##### ISBER

„[3.100 *Review of packaging test report*: The shipper is responsible for choosing appropriate packaging for the material being shipped. This includes a review of all test reports from the testing of the packaging to meet the regulation requirements. Packaging that has undergone stringency testing must be used in the same configuration under which it was tested (i.e., primary cryovials of equivalent rating, blood collection devices of equivalent rating).“

[ISBER, 2005, S. 33]

##### Wissenschaftliche Publikationen

[Thurm, 2003] Es ist also davon auszugehen, dass humanes Biomaterial generell zumindest als potentiell infektiös zu bewerten ist.

[ADR, 2006] Der Begriff der diagnostischen Probe (siehe ADR 2005) wird seit 2007 nicht mehr verwendet. Hierfür wurde der neue Begriff **Patientenproben** eingeführt: „Von Patienten entnommene Proben (Patientenproben) sind menschliches oder tierisches Material, das direkt von Menschen oder Tieren entnommen wird, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf Ausscheidungsstoffe, Sekrete, Blut und Blutbestandteile, Gewebe und Abstriche von Gewebsflüssigkeit sowie Körperteile, die insbesondere zu Forschungs-, Diagnose-, Untersuchungs-, Behandlungs- oder Vorsorgezwecken befördert werden.“

„[...] Von Menschen oder Tieren entnommene Proben (Patientenproben), bei denen eine minimale Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie Krankheitserreger enthalten, unterliegen nicht den Vorschriften des ADR, wenn die Probe in einer Verpackung befördert wird, die jegliches Freiwerden verhindert und die mit dem Ausdruck ‚FREIGESTELLTE MEDIZINISCHE PROBE‘ bzw. ‚FREIGESTELLTE VETERINÄRMEDIZINISCHE PROBE‘ gekennzeichnet ist.“ [Wernery, 2007] „Eine Dreifachverpackung ist jedoch auch hier erforderlich, jedoch mit geringeren Anforderungen als denen nach Verpackungsvorschrift P650.“

[ADR, 2006] Von den Patientenproben, für die eine minimale Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie Krankheitserreger enthalten, sind die Proben abzugrenzen, die ansteckungsgefährliche Stoffe enthalten. Diese werden als „**Biologischer Stoff**“ bezeichnet. „Ein ansteckungsgefährlicher Stoff, der den Kriterien für eine Aufnahme in Kategorie A nicht entspricht wird als „Ansteckungsgefährliche Stoffe der Kategorie B“ bezeichnet und ist der UN-Nummer 3373 zuzuordnen.“ Biomaterialien, die ansteckungsgefährliche Stoffe der WHO-Risikogruppe 4

enthalten, sind als Biologischer Stoff der UN-Nr. 2814 zu klassifizieren. Verpackung: P650 für Proben der UN-Nr. 3373. P620 für ansteckungsgefährliche Stoffe der UN-Nr. 2814

**Kennzeichnung:** Dreifachverpackung – „Freigestellte medizinische/veterinärmedizinische Probe“ (Patientenproben)

P650 – „Biologischer Stoff, Kategorie B“ (bisherige Diagnostische Proben)

P620 – „Ansteckungsgefährlicher Stoff, gefährlich für Menschen, UN-Nr. 2814“, zusätzl. ist ein Gefahrgutzettel anzubringen (Gefahrgutklasse 6.2)

**Verpackung:** Dreifachverpackung für „Freigestellte medizinische/veterinärmedizinische Probe“: „[...] Die Verpackung wird als den oben aufgeführten Vorschriften entsprechend angesehen, wenn sie folgende Bedingungen erfüllt:

- a) Die Verpackung besteht aus drei Bestandteilen:
  - (i) (einem) wasserdichten Primärgefäß(en);
  - (ii) einer wasserdichten Sekundärverpackung und
  - (iii) einer in Bezug auf ihren Fassungsraum, ihre Masse und ihre beabsichtigte Verwendung ausreichend festen Außenverpackung, bei der mindestens eine der Oberflächen eine Mindestabmessung von 100 mm × 100 mm aufweist.
- b) Für flüssige Stoffe ist zwischen dem (den) Primärgefäß(en) und der Sekundärverpackung absorbierendes Material in einer für die Aufnahme des gesamten Inhalts ausreichenden Menge eingesetzt, so dass ein während der Beförderung austretender oder auslaufender flüssiger Stoff nicht die Außenverpackung erreicht und nicht zu einer Beeinträchtigung der Unversehrtheit des Polstermaterials führt.
- c) Wenn mehrere zerbrechliche Primärgefäße in eine einzige Sekundärverpackung eingesetzt werden, sind diese entweder einzeln eingewickelt oder so voneinander getrennt, dass eine gegenseitige Berührung verhindert wird.“

Für biologische Stoffe der Kategorie B sind darüber hinaus weitere in der Verpackungsanweisung P650 angegebene Anforderungen einzuhalten, die diese Verpackung zu einer medizinischen Sicherheitsverpackung machen. Es wird daher insbesondere für den Postversand dieser Proben empfohlen, von der Industrie angebotene Verpackungen zu verwenden, die von der BAM geprüft wurden (Bauart zugelassene Verpackung).

**Transport:** Freigestellte medizinische/veterinärmedizinische Proben die bzw. Biologische Stoffe der Kategorie B (UN-Nr. 3373), die in Übereinstimmung mit der Verpackungsanweisung in Dreifachverpackung bzw. P650 verpackt sind, unterliegen keinen weiteren gefahrgutrechtlichen Anforderungen. Versandstücke mit Stoffen, die in tiefgekühlt verflüssigtem Stickstoff befördert werden, sind außerdem mit einem Gefahrgutzettel nach Muster 2.2 zu versehen. Bei ansteckungsgefährlichen Stoffen der UN-Nr. 2814 richten sich die weiteren Transportanforderungen nach der jeweiligen WHO-Risikogruppe, zum Teil auch der beförderten Menge.

#### Bewertung

Materialien, die durch Biobanken verschickt werden bzw. in diese eingehen, werden zu meist als potentiell infektiös zu werten sein und unterliegen deshalb den geltenden Gefahrgutvorschriften. Mit der 18. ADR-Änderungsverordnung vom 08.09.2006 (BGBl. II S. 826) dürften die meisten Proben als Proben mit geringer Wahrscheinlichkeit von Krankheitser-

regern freigestellt sein („Freigestellte medizinische/veterinärmedizinische Probe“), was jedoch nur die Art der Kennzeichnung, aber nicht die nicht die Art des Versands in Bezug auf die Notwendigkeit einer Dreifachverpackung ändert. Die Verpackung der Materialien für den Versand ist abhängig von der Art des Transports (z. B. Risikoklasse) und den Transportbedingungen (z. B. Temperatur). Hinsichtlich der Beförderung von Gefahrgut sind außerdem die Allgemeinen Geschäftsbedingungen des beauftragten Transportunternehmens zu beachten.

#### Standardvorgehen/-lösung

Die Transportverpackung für Patientenproben ebenso wie für Biomaterial besteht aus einem wasserdichten Probengefäß (Primärverpackung) und einem wasserdichten Schutzgefäß (Sekundärverpackung) sowie einer Umverpackung. Das Primär- und das Sekundärgefäß sollten bruchsticher sein. Beim Versand flüssiger Proben muss zwischen beiden Gefäße saugfähiges Material (z. B. Zellstoff) angeordnet sein. Die Umverpackung für Proben nach UN 3373 (gilt nicht für freigestellte Proben) muss bauartzugelassen sein (BAM). Es wird empfohlen, geprüfte vorkonfektionierte Umverpackungen zu verwenden. Bestehen keine Vorgaben hinsichtlich der Versandzeit, -dauer und -temperatur, kann der Transport diagnostischer Proben über den normalen Postversand erfolgen. Der Versandbehälter muss, soweit es sich um eine Patientenprobe handelt und diese freigestellt ist (gilt für die meisten Proben), als „Freigestellte medizinische/veterinärmedizinische Probe“ gekennzeichnet sein.

Beim Versand von Proben unter besonderen Temperaturbedingungen (4°C, -20°C, -80°C), von Proben, die nur eine begrenzte Zeit transportiert werden dürfen, oder von Proben höherer Risikoklassen (3 und 4) sollten vor dem Transport nähere Informationen bei dem beauftragten Transportunternehmen eingeholt werden. Entsprechend geprüfte Verpackungsmaterialien (Temperaturerhalt, Sicherheit usw.) sind z. T. von den beauftragten Transportunternehmen zu erhalten.

#### Modellabhängige Besonderheiten

Für die Modellkonzepte 1–3 wird das gleiche Standardvorgehen empfohlen.



## 4 Itemliste

### 4.4 Lagerung von Biomaterialien

Item 4.1	Allgemeine Qualitätssicherungsaspekte bei Lagerung unterschiedlicher Biomaterialien	117
Item 4.2	Qualitätssicherungsaspekte bei der Kurzzeitlagerung von Biomaterial	120
Item 4.3	Technische und räumliche Voraussetzungen für eine sachgerechte Lagerung von Biomaterial	121
Item 4.4	Einfluss der Lagerungstemperatur auf die Langzeitstabilität verschiedener Biomaterialien	123
Item 4.5	Einfluss von Probenbeimengungen (z. B. EDTA, Citrat, Heparin) auf die Stabilität verschiedener Biomaterialien	126
Item 4.6	Anforderungen an Probenaufbewahrungsgefäße (Probengefäße, Boxen, Label usw.)	128
Item 4.7	Technische Anforderungen bei der automatisierten Probeneinlagerung bei -80°C	130
Item 4.8	Technische Anforderungen bei der Probeneinlagerung unterhalb von -130°C	132
Item 4.9	Überwachungsparameter bei der Lagerung von Biomaterial	134
Item 4.10	Havariekonzepte bei Ausfall der Lagerungstechnik	137
Item 4.11	Kriterien, die zur Auslagerung von Biomaterial führen	139
Item 4.12	Organisatorische/technische/räumliche Voraussetzungen zur Gewährleistung des Schutzes der Proben vor unerlaubtem Zugriff	140

## 4 Itemliste

### 4.5 Materialwiederfindung, -verwendung, -weitergabe

Item 5.1.1	Allgemeine Qualitätssicherungsaspekte bei der Probenrückgewinnung	143
Item 5.1.2	Sicherstellung einer eindeutigen Probenidentifikation bei der Rückgewinnung	144
Item 5.1.3	Dokumentation der Materialentnahme	145
Item 5.1.4	Überprüfung und Dokumentation der Probenqualität und der Lagerungsqualität nach Langzeitlagerung	147
Item 5.1.5	Maßnahmen bei Feststellung einer fehlerhaften Einlagerung (Identifikationsfehler, Qualitätsfehler)	149
Item 5.1.6	Kriterien für die zweckentsprechende Verwendung bzw. Sperrung einer Probe nach Langzeitlagerung	151
Item 5.2.1	Vertragliche Regelungen bei der Verwendung von Biomaterial innerhalb der BMB	152
Item 5.2.2	Organisatorische Umsetzung der vertraglichen Regelungen innerhalb der BMB	155
Item 5.3.1	Notwendige und freiwillige vertragliche Regelungen beim Probenzugang durch Dritte	156
Item 5.3.2	Organisatorische Umsetzung der vertraglichen Regelungen zwischen Biobank und Nutzer bzw. Dritten	159
Item 5.3.3	Kriterien zur Überprüfung einer Probe vor Abgabe an Dritte	160
Item 5.3.4	Dokumentation der Abgabe einer Probe an Dritte (Art, Menge, Qualität, Empfänger)	161
Item 5.3.5	Informationen für Empfänger bei der Abgabe einer Probe an Dritte	163
Item 5.3.6	Inhalt des Material Transfer Agreements bei der Weitergabe von Proben an Dritte	165
Item 5.3.7	Auflistung und Dokumentation einzuhaltender Transportbedingungen beim Versenden einer Probe an Dritte	167

## 4.6 Anhang zur Itemliste

### 4.6.1 Anhang II der Biostoffverordnung

Sicherheitsmaßnahmen bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen in Laboratorien und laborähnlichen Einrichtungen

- (1) Die Schutzstufe 1 umfasst allgemeine Hygienemaßnahmen entsprechend den vom Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe festgelegten technischen Regeln.  
 (2) Die Schutzstufen 2, 3 und 4 umfassen die nachfolgenden Sicherheitsmaßnahmen:

A Sicherheitsmaßnahmen	B Schutzstufen		
	2	3	4
1. Der Arbeitsplatz ist von anderen Tätigkeiten in demselben Gebäude abzutrennen	nein	verbindlich, wenn die Infizierung über die Luft erfolgen kann	verbindlich
2. Zu- und Abluft am Arbeitsplatz müssen durch Hochleistungsschwebstoff-Filter oder eine vergleichbare Vorrichtung geführt werden	nein	verbindlich für Abluft	verbindlich für Zu- und Abluft
3. Der Zugang ist auf benannte Beschäftigte zu beschränken	verbindlich	verbindlich	verbindlich mit Luftscheuse
4. Der Arbeitsplatz muss zum Zweck der Desinfektion hermetisch ab dichtbar sein	nein	empfohlen	verbindlich
5. Spezifische Desinfektionsverfahren	verbindlich	verbindlich	verbindlich
6. Am Arbeitsplatz muss ein Unterdruck aufrechterhalten werden	nein	verbindlich, wenn die Infizierung über die Luft erfolgen kann	verbindlich
7. Wirksame Vektorkontrolle, z. B. Nagetiere und Insekten	empfohlen	verbindlich	verbindlich
8. Wasserundurchlässige und leicht zu reinigende Oberflächen	verbindlich für Werkbänke	verbindlich für Werkbänke und Böden	verbindlich für Werkbänke, Wände, Böden und Decken

A Sicherheitsmaßnahmen	B Schutzstufen		
	2	3	4
9. Gegen Säuren, Laugen, Lösungs- und Desinfektionsmittel widerstandsfähige Oberflächen	empfohlen	verbindlich	verbindlich
10. Sichere Aufbewahrung eines biologischen Arbeitsstoffes	verbindlich	verbindlich	verbindlich unter Verschluss
11. Der Raum muss mit einem Beobachtungsfenster oder einer vergleichbaren Vorrichtung versehen sein, damit die im Raum anwesenden Personen bzw. Tiere beobachtet werden können	empfohlen	verbindlich	verbindlich
12. Jedes Laboratorium muss über eine eigene Ausrüstung verfügen	nein	empfohlen	verbindlich
13. Der Umgang mit infiziertem Material, einschließlich aller Tiere, muß in einer Sicherheitswerkbank oder einem Isolerraum oder einem anderen geeigneten Raum erfolgen	wo angebracht	verbindlich, wenn die Infizierung über die Luft erfolgt	verbindlich
14. Verbrennungsofen für Tierkörper	empfohlen	verbindlich, zugänglich	verbindlich vor Ort

4.6	Anhang zur Itemliste	169
4.6.1	Anhang II der Biostoffverordnung	169
4.6.2	Anhang III der Biostoffverordnung	171
<b>5</b>	<b>Checkliste</b>	<b>173</b>
5.1	Planung und Aufbau einer Biomaterialbank	173
Checkliste 1.1	Struktur der BMB	173
Checkliste 1.2	Relevanz rechtlicher Rahmenbedingungen für die Organisation und Qualitätskontrolle von BMB	174
Checkliste 1.4	Datentechnische Rahmenbedingungen	175
Checkliste 1.5	Eigentumsrechte und Besitzverhältnisse an Proben	175
Checkliste 1.6	Verantwortlichkeit für die Handhabung von Proben	176
5.2	Gewinnung der Materialien	177
Checkliste 2.1	Präanalytische Aspekte am Ort der Materialgewinnung	177
5.3	Transport, Eingang und Aufarbeitung der Materialien	179
Checkliste 3.1	Materialtransport und Materialeingang in die Biobank	179
Checkliste 3.2	Aufarbeitung von Biomaterialien	181
5.4	Lagerung von Biomaterialien	184
Checkliste 4.1	Allgemeine Qualitätssicherungsaspekte	184
Checkliste 4.2	Qualitätssicherungsaspekte bei Kurzzeitlagerung	185
Checkliste 4.3	Technische und räumliche Voraussetzungen für die Lagerung	185
Checkliste 4.4	Einfluss der Lagerungstemperatur auf die Langzeitstabilität	186
Checkliste 4.5	Einfluss von Probenbeimengungen auf die Stabilität	186
Checkliste 4.6	Anforderungen an Probenaufbewahrungsgefäße	187
Checkliste 4.7	Technische Anforderung bei Probeneinlagerung unterhalb von -80°C	187
Checkliste 4.8	Technische Anforderung bei Probeneinlagerung unterhalb von -130°C	188
Checkliste 4.9	Überwachungsparameter	188
Checkliste 4.10	Havariekonzepte	189
Checkliste 4.11	Kriterien, die zur Auslagerung von Biomaterial führen	189
Checkliste 4.12	Voraussetzungen zum Schutz der Proben vor unerlaubtem Zugriff	190
5.5	Materialwiederfindung, -verwendung, -weitergabe	190
Checkliste 5.1	Materialwiederfindung	190
Checkliste 5.2	Verwendung von Materialien innerhalb der BMB	192
Checkliste 5.3	Materialweitergabe	193

## Checkliste 1.2 Relevanz rechtlicher Rahmenbedingungen für die Organisation und Qualitätskontrolle von BMB

	Ja	Nein	Nicht zutreffend
1.2.1 Werden sämtliche im zugehörigen Item aufgelisteten Gesetze und Normen zur Regelung der Arbeitsabläufe einer BMB eingehalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2.2 Sind die folgenden organisatorischen/qualitätssichernden Maßnahmen zur Einhaltung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien umgesetzt?			
■ Verpflichtung zur Einhaltung des Datenschutzes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Einführung und Unterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems nach ISO 9001:2000 bzw. ISO 17025	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Verpflichtung zur gesetzestkonformen Abfallentsorgung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Verpflichtung zum gesetzestkonformen Umgang mit Biomaterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Verpflichtung zum gesetzestkonformen Transport von Biomaterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Einhaltung von Maßnahmen zum Brand- und Katastrophenschutz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Einhaltung der Schweigepflicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2.3 Existieren die folgenden speziellen Funktionsträger zur Erfüllung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien?			
■ Datenschutzbeauftragter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Qualitätsmanagementbeauftragter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Gefahrgutbeauftragter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Abfallbeauftragter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Katastrophenschutzbeauftragter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Arzt (falls erforderlich)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2.4 Werden alle erforderlichen technischen und baulichen Anforderungen an Räumlichkeiten, Geräte und Einrichtungen zur Erfüllung geltender Gesetze, Regularien, Normen, Richtlinien erfüllt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Korrespondenzadresse



**Universitätsklinikum  
Jena**

**Michael Kiehntopf**

Institut für Klinische Chemie und  
Laboratoriumsdiagnostik  
Universitätsklinikum Jena

[biobank@med.uni-jena.de](mailto:biobank@med.uni-jena.de)

[sepnet.probenbank@med.uni-jena.de](mailto:sepnet.probenbank@med.uni-jena.de)



**Kompetenznetz SEPIS**

SepNet Büro

Klinik f. Anästhesiologie und Intensivtherapie,  
Universitätsklinikum Jena



TMF e.V.: **Deutsches Biobanken-Register**

<http://www.biobanken.de/>

<http://www.tmf-ev.de/>



**Vielen Dank!**