

Qualitätsanforderungen an das Tissue Biobanking

E. Herpel, J. Berger, P. Schirmacher
Pathologisches Institut
Universitätsklinik &
BioMaterialBank Heidelberg (BMBH)
Heidelberg

Gewebebanken?

Arten:

- Biobanken lt. Transplantgesetz
- Diagnostische Biobanken
- **Forschungs-Biobanken**
- Gemischte Biobanken

Ausrichtung:

- Kommerziell vs. **öffentlich-rechtlich** (Ertrag)
- Inhalt (Art des Biomaterials und der Daten)
- **Nutzer (Akademia, Industrie)**
- **Träger (Akademia, andere)**
- Lokalisation und Zuständigkeit
- **Physisch** vs. virtuell

Policy NCT-Gewebebank NCT

- **Zentrale** und umfassende Standortstruktur
- **Forschungs- nicht Sammlungs-**
Orientierung: ‚Forschung möglich machen‘
- Umfassende Absicherung der **ethisch/**
rechtliche Rahmenbedingungen
- **Good scientific practice; Qualitäts-**
management; Qualitätssicherung
- **Integration und Berücksichtigung**
klinischer und pathologischer Expertise
- **Technologieentwicklung und -plattform**

Qualität Ausgangsmaterial

- >50% der homogenisierenden Analysen humaner Gewebe nutzen **unzureichend charakterisiertes Material** und sind daher fehlerhaft
 - Experten-Evaluation (Diagnose, homogene Bewertung, Qualität, Zusammensetzung)
 - Studienspezifische Parameter
 - Standard Entry- und Exit-Kontrollen
 - Standard Reporting und Dokumentation
- **Good scientific practice/QM sind zentrale Grundlage** biomedizinischer Untersuchungen an humanem Gewebe
- Wesentlicher **wissenschaftlicher Beitrag**

Technische Einflußfaktoren

- Endogene Gewebe-/Tumor-Situation (z.B. Vaskularisation/Hypoxie/Nekrose, Kapsel/Stroma-Anteil, Tumor-assoziierte Entzündung, Bezug zu Ausgangsgewebe)
- Präoperative Veränderungen (z.B. Medikation, Ernährung, Comorbiditäten, neoadjuvante Behandlung)
- Intraoperative Veränderungen (warme Ischämie, Manipulationen)
- Sample-Prozessierung (Kalte Ischämie, Einfrieren/Fixierung, Lagerungsbedingungen, Sample Manipulation)
- Fehler

Entwicklungstendenzen

- Es geht immer mehr an immer ‚schlechterem‘ Material (FFPE, geringe Mengen, Degradation etc.)
- Bestimmte Technologien sind anfälliger als andere
 - Relativ robust: DNA-basierte Analysen (Sequenzierung, PCR; FISH etc.), miRNA
 - Labil: mRNA, Metabolische Analysen, Protein-Analytik (Proteomics>spez. Modifikationen>Expression)
- Labilität ist Organ- bzw. Tumortyp-abhängig
- Bestimmte Fragen sind nicht zu untersuchen, wenn nur qualitätsgesichert, prospektiv asserviertes Material verwendet wird (seltene Erkrankungen, internationale Projekte etc.)

Qualität ist fragestellungs-/technologieabhängig und immer projektbezogen zu beurteilen (kaum völlig unbrauchbares Gewebe!); die letztendliche Verantwortung liegt immer beim Forscher

Schlussfolgerung I

- Eine a priori Sample-Kategorisierung gemäß technischer Parameter bzw. deren umfassende Dokumentation ist bei Gewebe sinnlos
 - Myriaden von Einflussfaktoren, die niemals komplett qualitativ oder gar quantitativ erfassbar sind und deren Wechselwirkung völlig unbekannt ist
 - Relevanz der Einflussfaktoren ist Analyse-abhängig und kann nicht qualitativ oder quantitativ belegt oder gar ‚herausgerechnet‘ werden
 - Endogene Faktoren können niemals a priori erfasst werden
 - Kategorisierung führt zu zahllosen Subgruppen, die niemals die erforderliche Fallzahl für Stratifizierungen oder signifikante Ergebnisse erlangen

Schlussfolgerung II

- Prozessoptimierung und Anforderungen an das Sample-Processing sind sinnvoll, da sie die Zahl verwertbarer Proben optimieren
- Quality Assessment gemäß Analysen-relevanter Parameter (Quality marker, Nukleinsäure-Degradation, Quantifizierung etc.) ist sinnvoll:
 - Qualitätsüberwachung (Stichproben)
 - Post-event Kontrollen
 - Beurteilung externer Biobanken/Sammlungen
- Experten-betriebene Entry- und Exit-Kontrollen sind der entscheidende Qualitätsparameter
 - Entry: Optimierung der Banking-Effizienz
 - Exit: Spezifisch projektbezogene Qualitätskontrolle

NCT Gewebebank

Universität

Medizinische
Facultät

Institut für
Pathologie

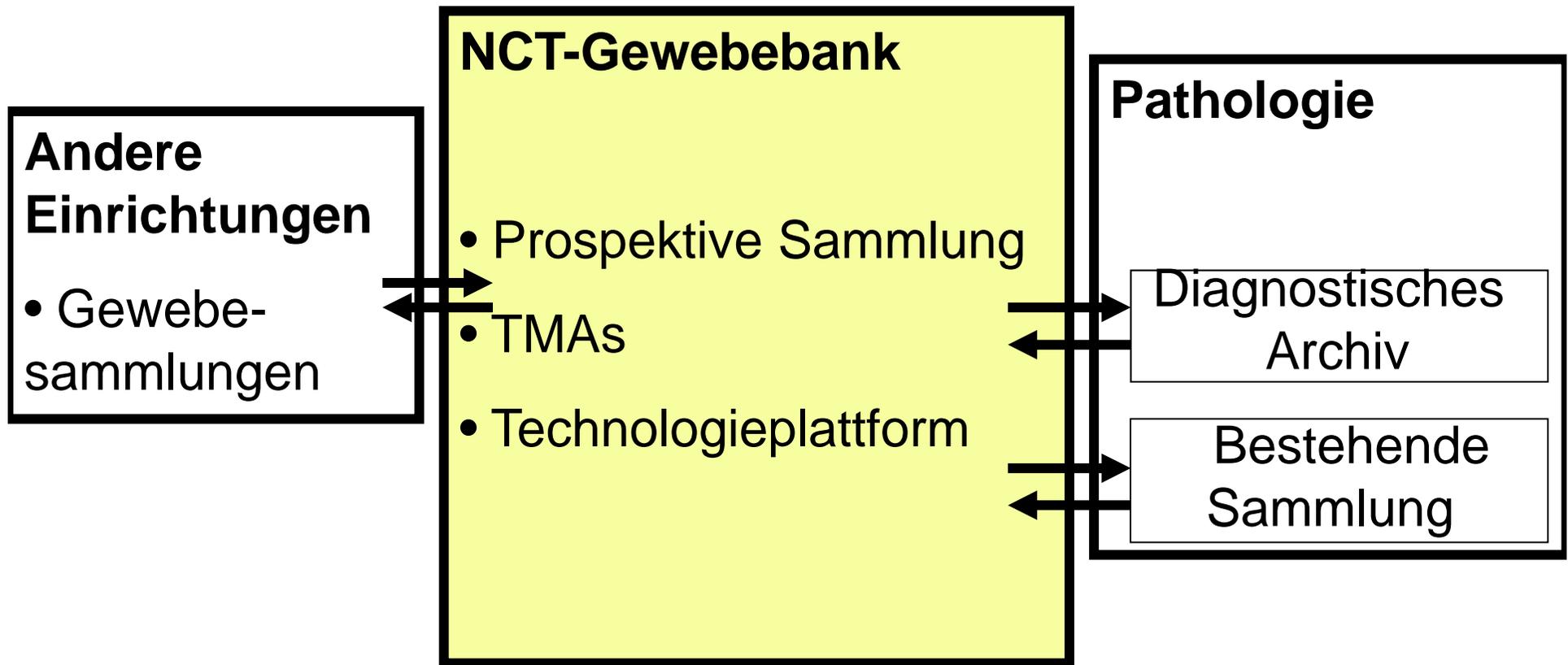
betreibt

Gewebe
bank

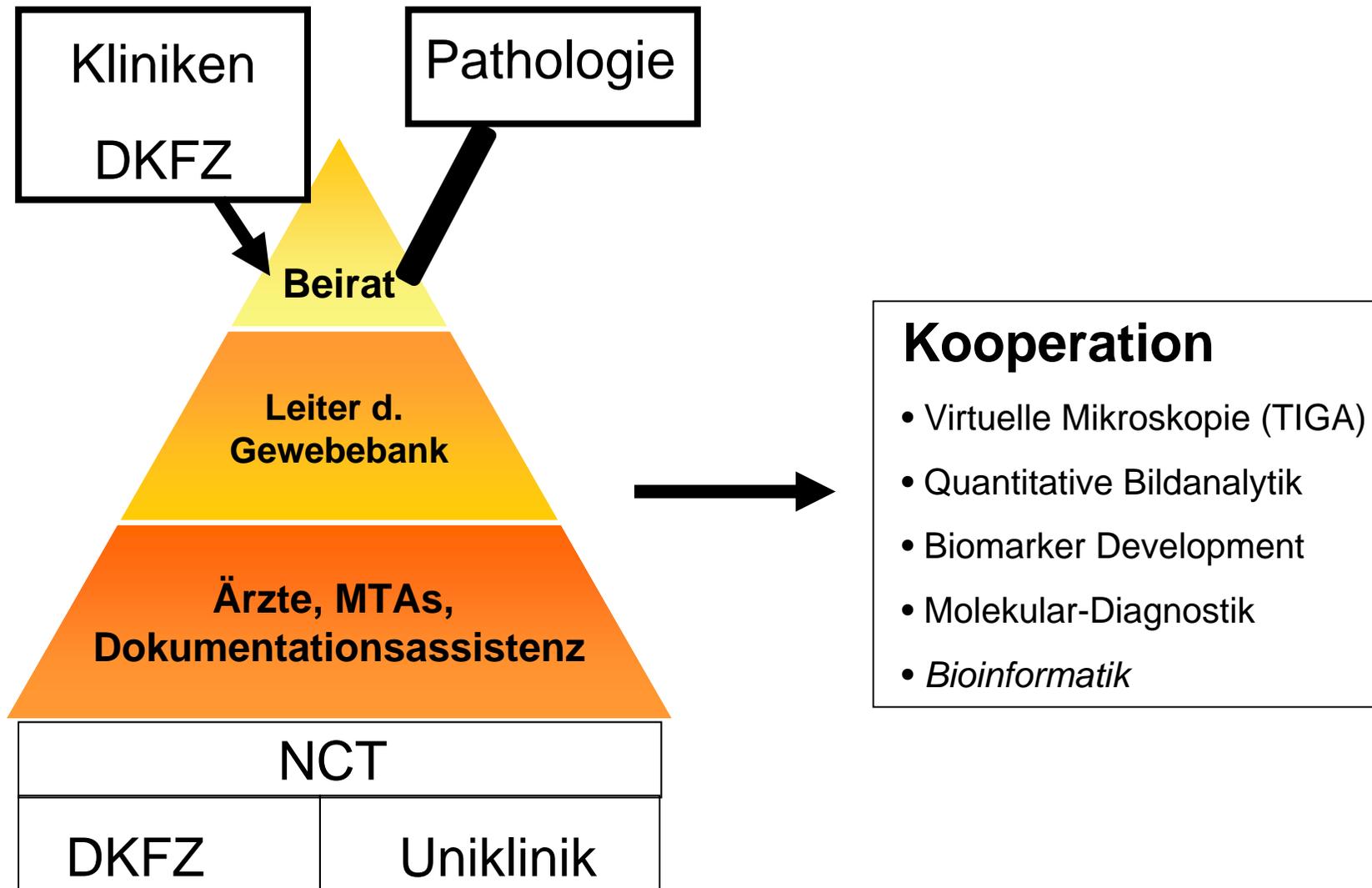


DKFZ

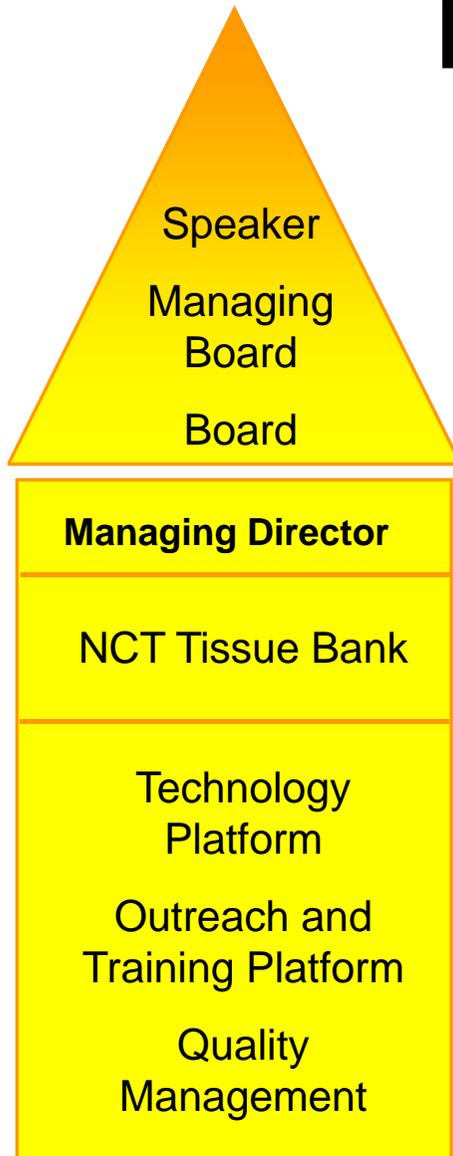
Schnittstellen(definition)



Aufbau NCT-Gewebebank



BioMaterialBank Heidelberg (BMBH) cBMB-Konzept



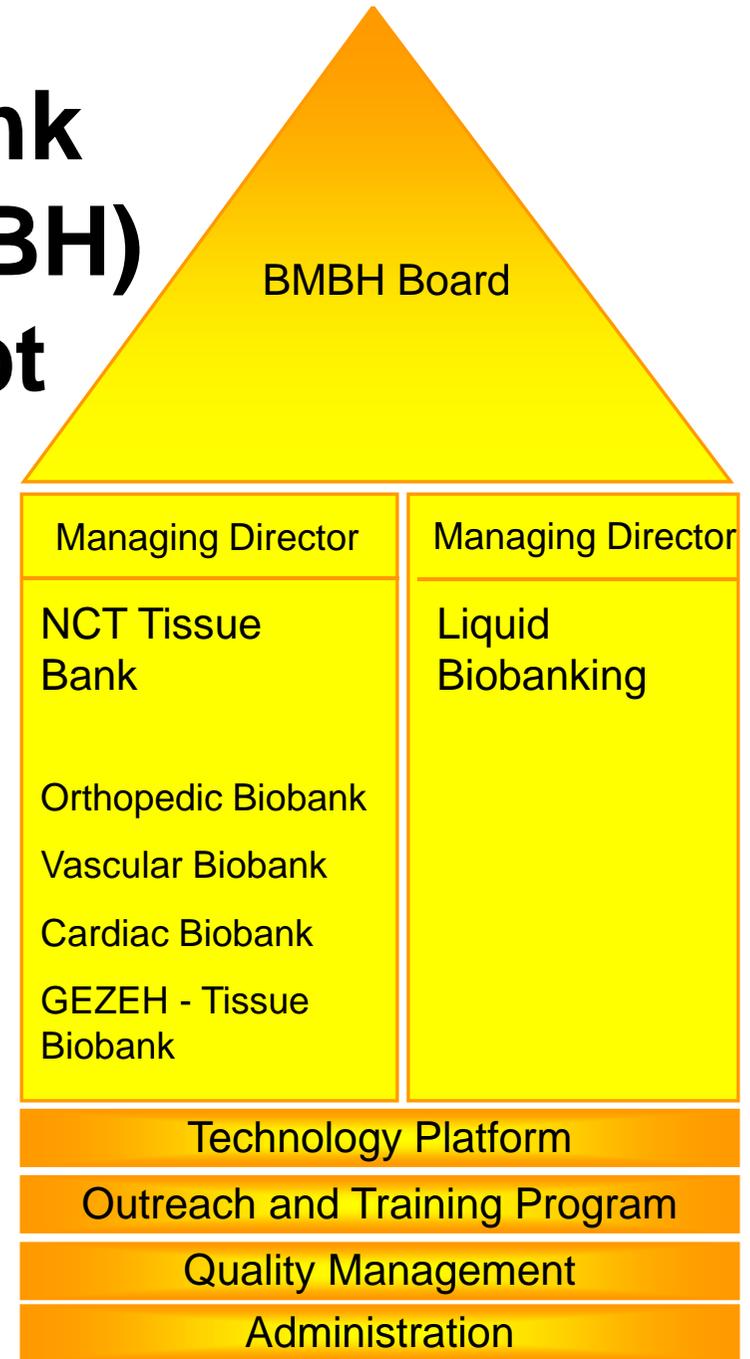
Orthopedic Tissue Bank

Vascular Tissue Bank

Cardiac Tissue Bank

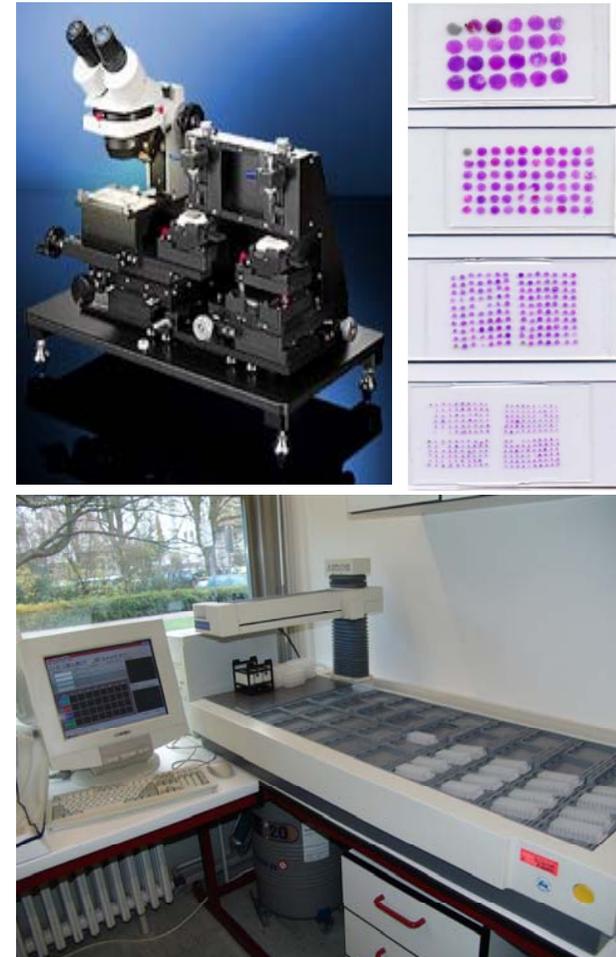
GEZEH - Tissue Biobank

Liquid Biobanking modules



Technologieplattform Gewebebank

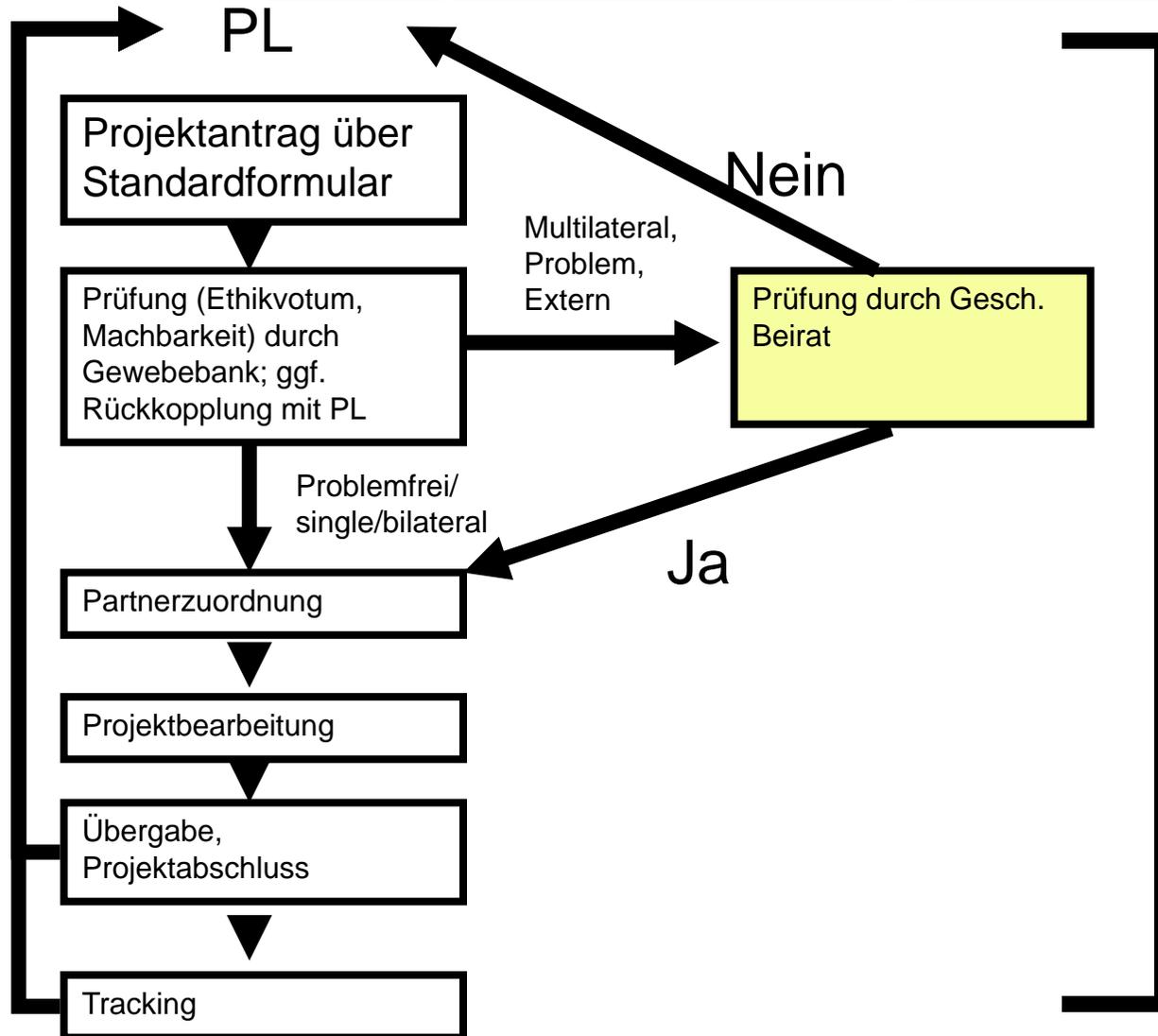
- Histotechnologie
- Immunhistologie (aut.)
- Multi-Tissue-Arrays (aut./man.)
- Extrakte (Nukleinsäuren, Proteine)
- Laser-Mikrodissektion
- Virtuelle Mikroskopie/Bildanalyse
- *MALDI-Imaging*
- Projektbearbeitung
- Erstellung von Kollektiven
- Dokumentation und Archivierung
- Referenz- und Trainingsleistungen



Nachhaltigkeit

- Zentrale Frage bei Gewebebanken (Förderung begrenzt; Wert wächst mit Zeit!); meist ungeklärt
- Aspekte (finanziell und organisatorisch)
 - Nachhaltige Finanzierung
 - Nachhaltige Zugangsregelung
 - Betreibende/garantierende Einrichtung
 - Terminierungsregeln
- Erfordert Klärung *ab initio* (z.B. GO)!
- Erfordert betriebswirtschaftliches Konzept

Projektmanagement



Reviews:

Beirat
(halbjährlich)

NCT-Leitung
(jährlich)

DAkkS (18
monatlich)

International
(alle 3 Jahre;
Bereich G)

SOPs (n>300)



Strukturbezogene SOPs	Prozessbezogene SOPs
Organisation und Leitungsverantwortung	Materialeingangskontrolle durch Pathologen
Definition Leitbild und Ziele	Frischgewebsasservierung,
Beschreibung Funktionen	Gewebelagerung
Dokumentation	Geräteprüfung
Internes Reviewing	Prozessierung von Geweben/ Materialien (Derivateerzeugung)
Trainingspläne	Projektmanagement
Spendereinverständnis	Ausgangskontrolle und – beurteilung der Gewebe/ Materialien inkl. MTA
Rückruf Einverständnis	Projekt-Tracking

Qualitätsmanagement

Strukturelle Komponenten	Prozessbezogene Komponenten
1. Innerer Aufbau	1. Gewebe-Handling und - Beurteilung (entry/exit Kontrolle)
2. Regularien	2. Projektevaluation und Projektmanagement
3. Interne und externe Reviews	3. Projekttracking and documentation

Anforderungsbogen Gewebebank
 Aufträge entgegennehmen, Bitte in DRUCKBUCHSTABEN
 Schriftlich und unterschrieben an:
 Qualitätsmanagement, NCT
 Gmelinstraße 44, 52074 Aachen, Deutschland
 Telefon: +49 6221 36 3594, Fax: +49 6221 36 8523

Gewebetyp
 Kryogewebe
 (Bitte Angeben der Proben)

Projekt
 Titel, Projekt-Nummer,
 Kurzbeschreibung des Projektes

Institution/ Klinik

Projektleiter
 Name: _____ Unterschrift: _____
 Datum: _____ Tel. Nr.: _____
 E-Mail: _____

Wird von der Gewebebank ausgeführt:

Antragsnummer: _____
Projekt-Nummer: _____

Proben ID

Berater
 Name: _____ Unterschrift: _____
 Datum der Genehmigung: _____

Datum der Ausgabe

Kooperationspartner
 Name: _____ Klinik: _____

Bemerkungen

Logos: dkfz, NCT, etc.

Anforderungsbogen Gewebebank
 Aufträge entgegennehmen, Bitte in DRUCKBUCHSTABEN
 Schriftlich und unterschrieben an:
 Qualitätsmanagement, NCT
 Gmelinstraße 44, 52074 Aachen, Deutschland
 Telefon: +49 6221 36 3594, Fax: +49 6221 36 8523

Gewebetyp
 Kryogewebe
 (Bitte Angeben der Proben)

Projekt
 Titel, Projekt-Nummer,
 Kurzbeschreibung des Projektes

Institution/ Klinik

Projektleiter
 Name: _____ Unterschrift: _____
 Datum: 08.07.2008 Tel. Nr.: _____
 E-Mail: _____

Wird von der Gewebebank ausgeführt:

Antragsnummer: Bcoo1
Projekt-Nummer: 16

Proben ID

Berater
 Name: _____ Unterschrift: _____
 Datum der Genehmigung: 02.01.2009

Datum der Ausgabe: 20.02.2009

Kooperationspartner
 Name: _____ Klinik: _____

Bemerkungen

Logos: dkfz, NCT, etc.

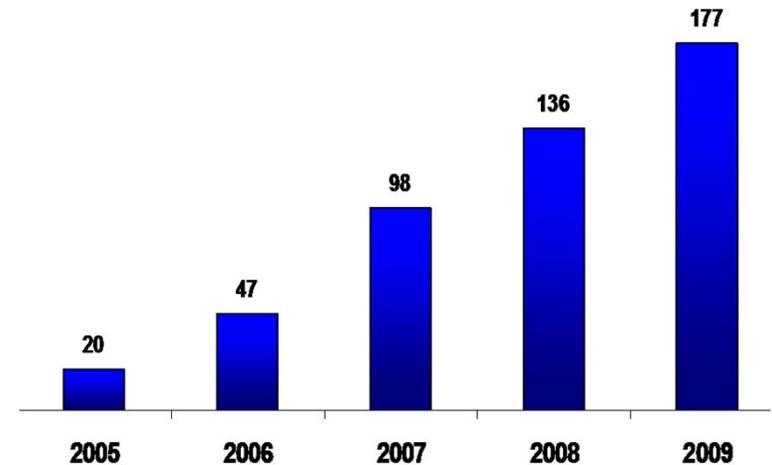
Anforderungsbogen Gewebebank
 Aufträge entgegennehmen, Bitte in DRUCKBUCHSTABEN
 Schriftlich und unterschrieben an:
 Qualitätsmanagement, NCT
 Gmelinstraße 44, 52074 Aachen, Deutschland
 Telefon: +49 6221 36 3594, Fax: +49 6221 36 8523

NCT- Nr.	GEWEBE	TUMOR VITAL (%)	TUMOR NERVOSE (%)	TUMOR STROMA (%)	DIAGNOSE/ LOKALISATION/ ANMERKUNG	
TUMOR						
1	210	PLECA	50	/	50	diffus/infiltrierend, gering verformendes, inzentrales Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
2	266	PLECA	70	/	30	diffus/infiltrierend, hochgradig verformendes, inzentrales Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
3	298	PLECA	70	10	20	diffus/infiltrierend, hochgradig verformendes, inzentrales Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
4	300	PLECA	70	10	20	diffus/infiltrierend, hochgradig verformendes, inzentrales Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
5	303	PLECA	60	10	30	gering- und vorwiegend basophil differenziertes Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
6	329	PLECA	80	10	10	Manifestationen eines hoch- differenzierten Plattenepithelkarzinoms (Tumoren)
7	341	PLECA	30	30	40	mäßig differenziertes verformendes Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
8	351	PLECA	40	10	10	mäßig differenziertes hoch verformendes Plattenepithelkarzinom metastabiles Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
9	386	PLECA	60	5	35	gering differenziertes, hoch verformendes Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
10	420	PLECA	80	10	10	diffus/infiltrierend, gering verformendes Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
11	461	PLECA	40	10	50	diffus/infiltrierend, gering verformendes Plattenepithelkarzinom metastabiles Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
12	549	PLECA	70	10	20	diffus/infiltrierend, hochgradig verformendes, inzentrales Plattenepithelkarzinom des Kehlkopfes (Tumoren)
13	562	PLECA	60	/	40	gering verformendes, hochgradig differenziertes, metastabiles Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
14	603	PLECA	90	/	10	gering verformendes, metastabiles Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
15	680	PLECA	80	10	30	gering verformendes, metastabiles Plattenepithelkarzinom (Tumoren)
16	716	PLECA	40	10	50	gering differenziertes Plattenepithelkarzinom (Tumoren)

Logos: dkfz, NCT, etc.

Projektstatus

- Projekte: 850 (01/2012)
- Erfüllungsquote: >97%
- Multi-Tissue-Arrays: 75
- Gefriergewebe: 11.000 Proben (steigend; + 10.000 Altproben)
- Paraffinarchiv (>500.000 Proben)



Hoher Nutzungsgrad; international eine der aktivsten Gewebebanken

Zielsetzung QM

Einführung eines QMS und Akkreditierung bzw.
Zertifizierung der Gewebebanken

Akkreditierungsnormen:

ISO 17025 – Prüf- und Kalibrierlaboratorien

ISO 15189 – Medizinische Laboratorien

ISO 17020 – Inspektionsstellen

ISO 17024 - Personenzertifizierer

ISO 17021 – MS-Zertifizierer

ISO 45011 – Produktzertifizierer

ISO 17043 – Ringversuchanbieter

ISO 17025 + Guide 34 – Referenzmaterialhersteller

Zertifizierungsnormen:

ISO 14001 – Umweltmanagement

ISO 20000 – IT-Service-Management

ISO 22000 – Lebensmittelsicherheit

ISO 5001 – Energiemanagementsysteme

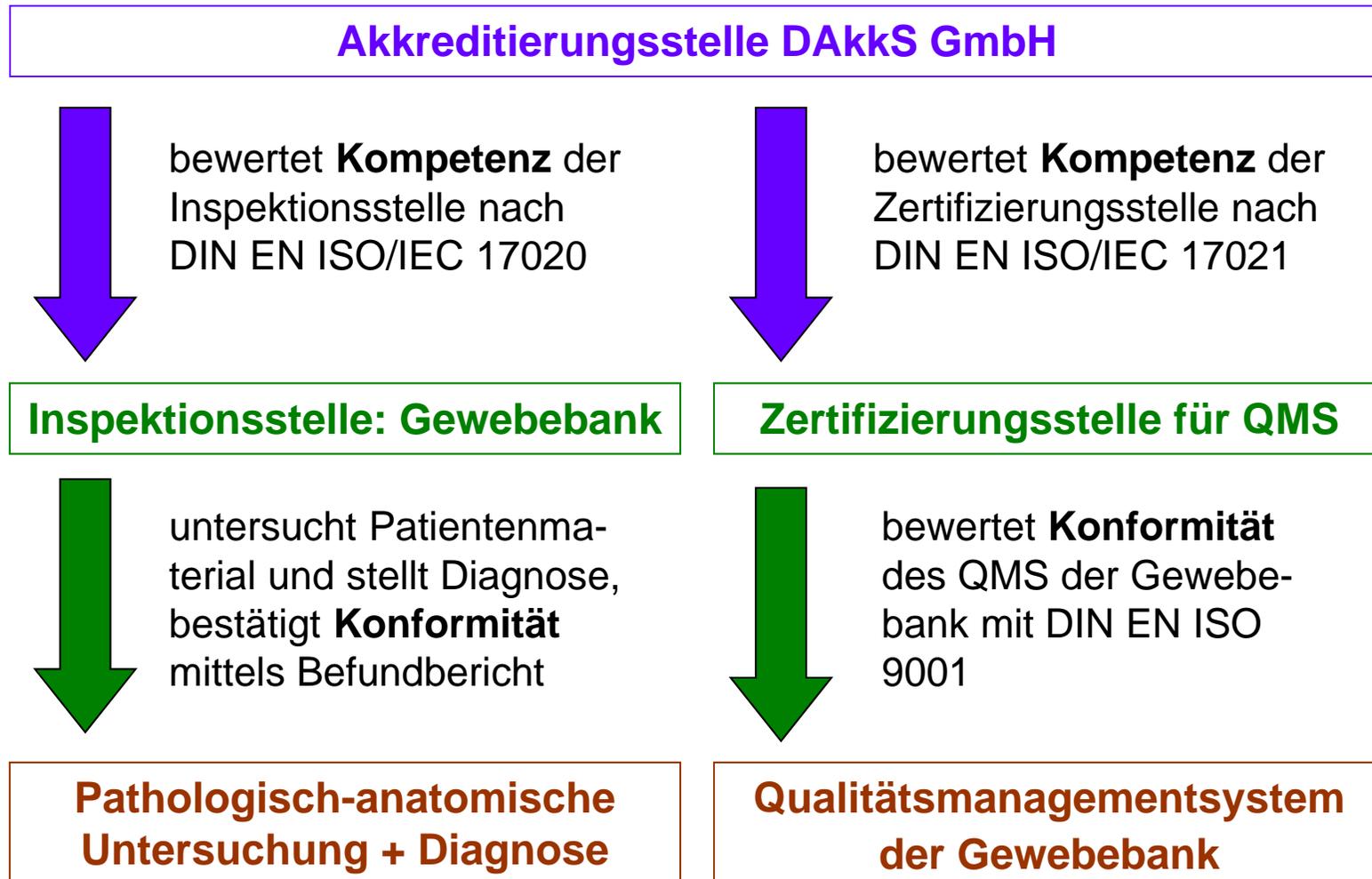
ISO 27002 – Informationssicherheit

ISO 9001 – Qualitätsmanagementsysteme

ISO 16949 – Qualitätsmanagementsysteme in der Automobilindustrie

etc.

Konformitäts- und Kompetenzbestätigung



ISO 17020 vs. ISO 9001 - Schwerpunkte der Akkreditierung bzw. Zertifizierung

ISO 17020

- QMS
- Kompetenz Mitarbeiter
- gerätetechn./räuml. Anforderungen
- gesamter Ablauf von Probenannahme bis Archivierung u. Entsorgung
- Rückverfolgbarkeit
- Nachvollziehbarkeit der Diagnostik und Befundung
- Erstellung/Korrektur Befunde

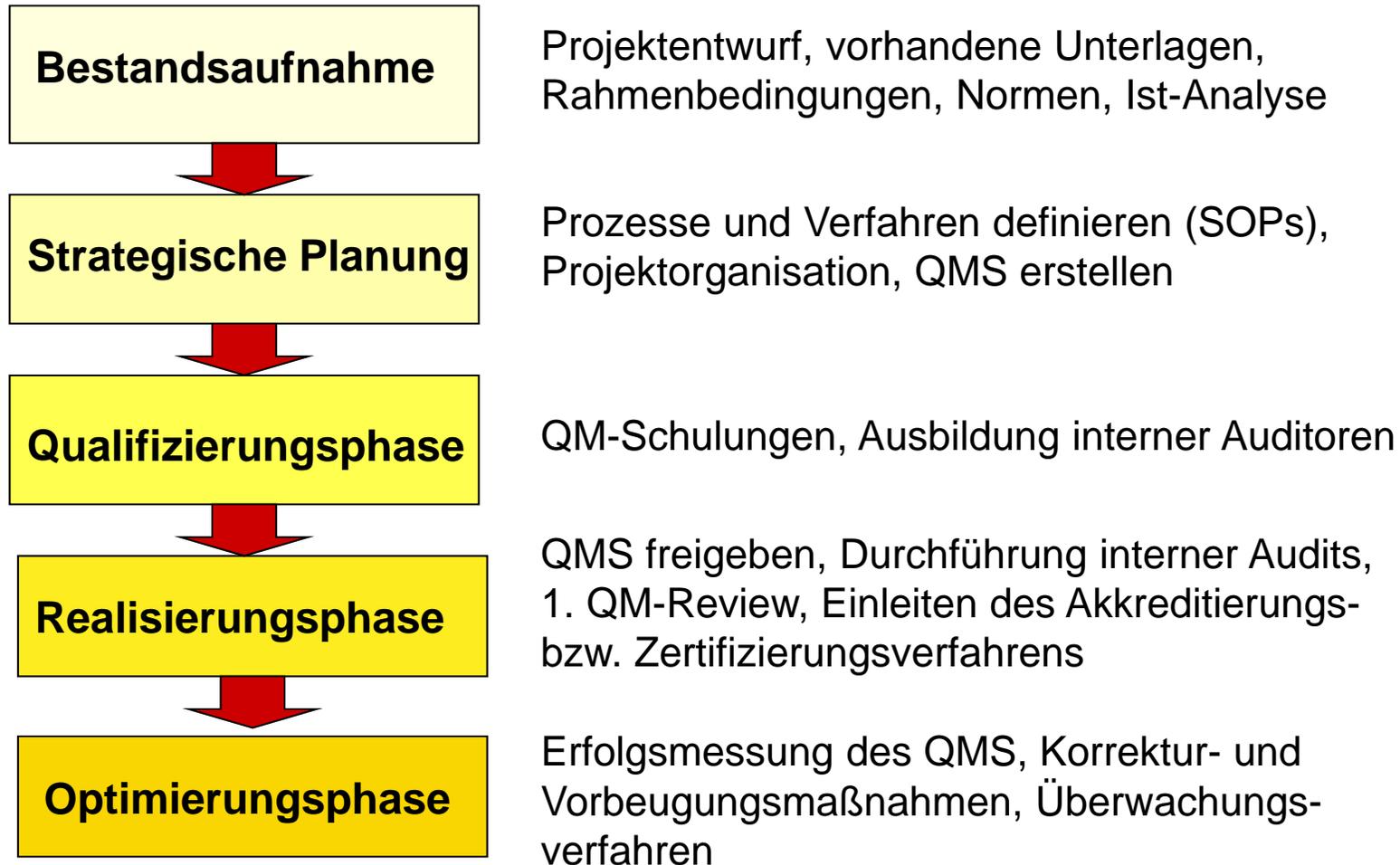
Normtext, Leitfaden und Beschlüsse des Sektorkomitees (= fachspezifische Kriterien), Gesetze und sonstige Richtlinien

ISO 9001

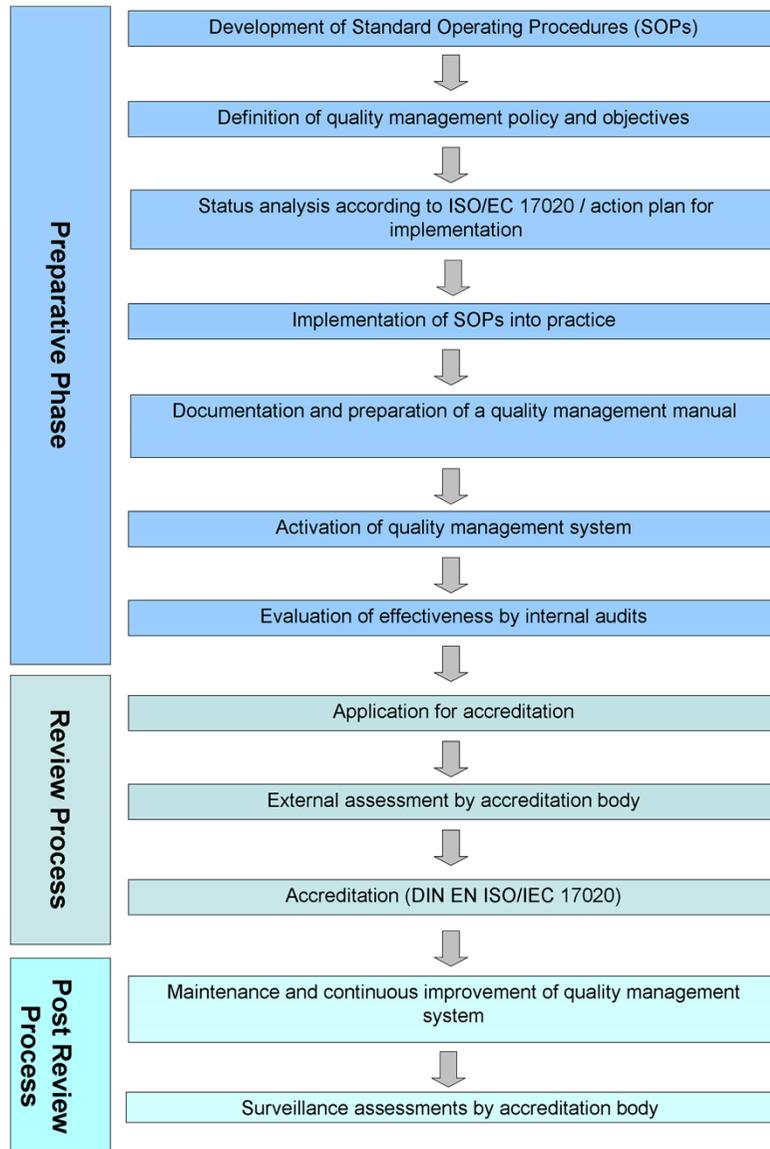
- Standards werden durch Einrichtung festgelegt, Beurteilung der Übereinstimmung der Festlegung mit dem Ist-Zustand
- Arzt nicht zwingend im Auditteam
- fachspezifische Anforderungen des Sektorkomitees müssen nicht zwingend umgesetzt werden
- Schwerpunkt Kundenzufriedenheit

Normtext, Gesetze und sonstige Richtlinien

Roter Faden zum Aufbau eines QMS



Akkreditierung

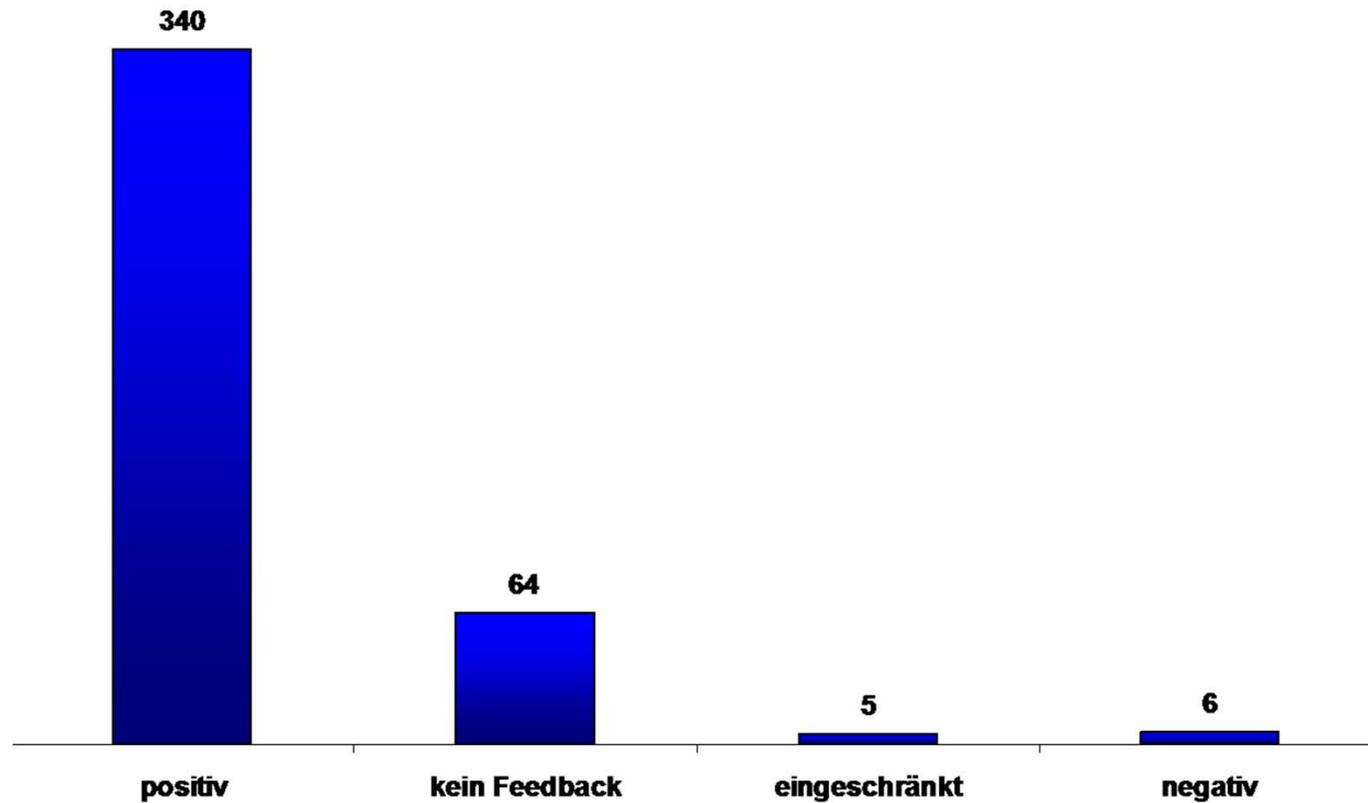


- 2007 Sektorkomitee der DAP (heute DAkkS): Gewebekbanken sind akkreditierbar
- 2009 Akkreditierung der NCT-Gewebekbank nach DIN EN ISO/IEC 17020 : 2004

Pros und Cons der Akkreditierung

Positiv	Negativ
Induziert umfassende Systemanalyse (Troubleshooting)	Hoher Aufwand (Personal, Zeit, Kosten)
Erhöht interne und externe Akzeptanz (Vertrauen, 'Marketing')	Kaum spezifisches Funding für Akkreditierung
Wichtig für Projekte mit Industriebeteiligung (Qualitätslabel)	Erfordert Erfahrung mit Akkreditierung
Integriert die Leistung aller Beteiligten (integrative Maßnahme)	
Erhöht Transparenz aller Arbeitsabläufe für alle Beteiligten; erleichtert Einarbeitung neuer Mitarbeiter	
Festigt die Bedeutung der histopathologischen Expertise (Pathologie)	
Wichtige Begründung für Funding	

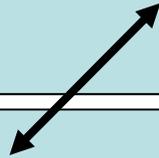
Project Tracking – Qualität



Standardisiertes Tracking nach 90 and 180 Tagen

Coordinative Office/AG Biomaterialbanken (TMF)

GP-Biobanks



DGP



**AG
Gewebebanken**

AG CCCs

cBMBs (Tissue)

DZIF (Tissue)

DKTK (Tissue)

DZL (Tissue)

Liquid clinical

**Liquid
epidemiological**

AG Gewebebanken der Tumorzentren

Topics

- Gewebebankenstrukturen
- Ethikvoten;
Einverständniserklärungen
- Rechtliche Fragen
- QM, Akkreditierung
- Kostenstruktur und -kalkulation
- IT-Lösungen und Datenbanken
- Industriekooperationen
- Leitlinien
- Gewebebankenkooperation;
gemeinsame Projekte
- Forschungsanträge
- Info-Plattform

- 25 teilnehmende Zentren
- Interne Struktur (Board,
Mitgliederversammlung)
- Eingebettet in AG der CCCs
- Kooptiert mit der Deutschen
Gesellschaft für Pathologie
- Kooperation TMF

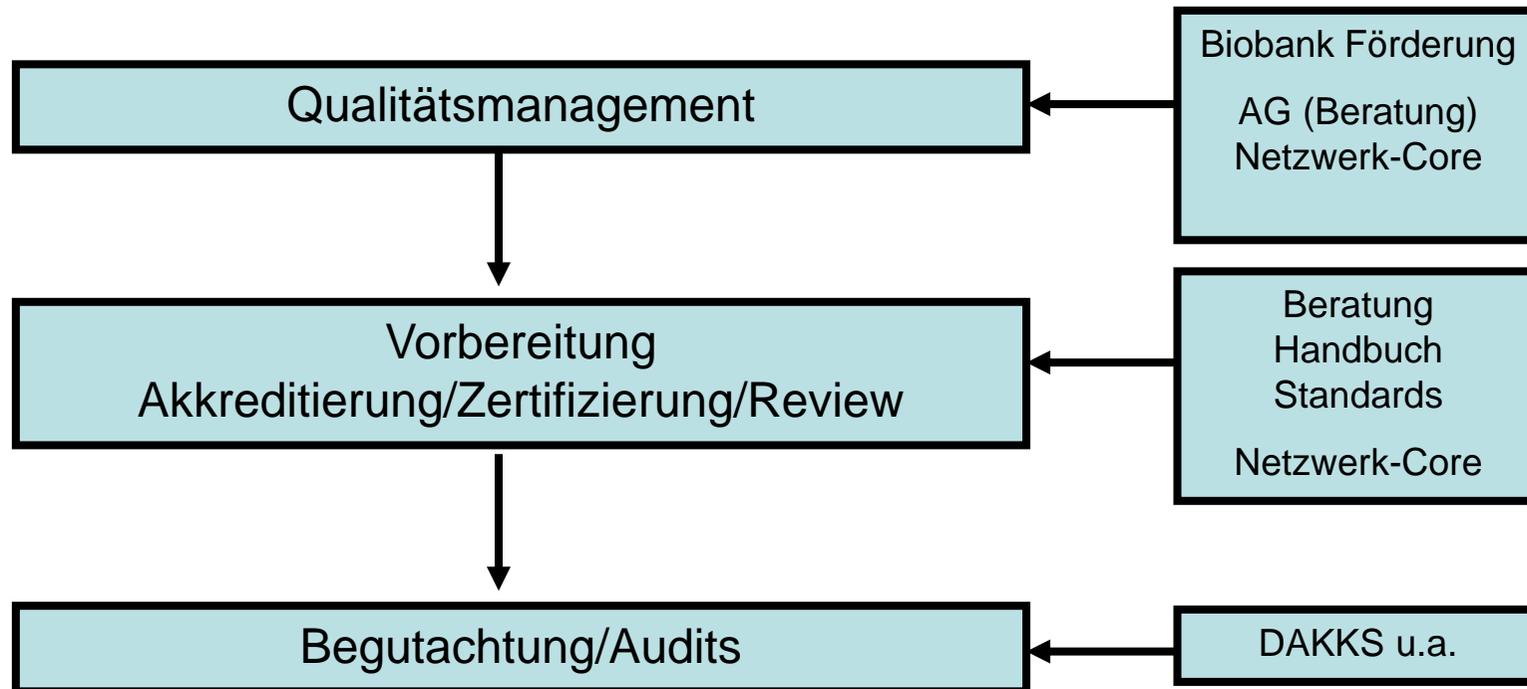
Meetings

- 7.12.2006
- 7.7.2007
- 28.2.2008
- 3.12.2008
- 14.05.2009
- 04.11.2009
- 21.6. 2010
- 23.2.2011
- 15.10.2011

QM in Netzwerken

- DZGs (ab 2012; DKTK, DZIF, DZL)
 - Biobanking-QM Bestandteil der Cores
 - QM-,Roll-out‘
- cBMBs/M4
 - Essentieller Förderbestandteil
- AG CCCs (AG Gewebebanken), TMF
 - Haupt-Topic

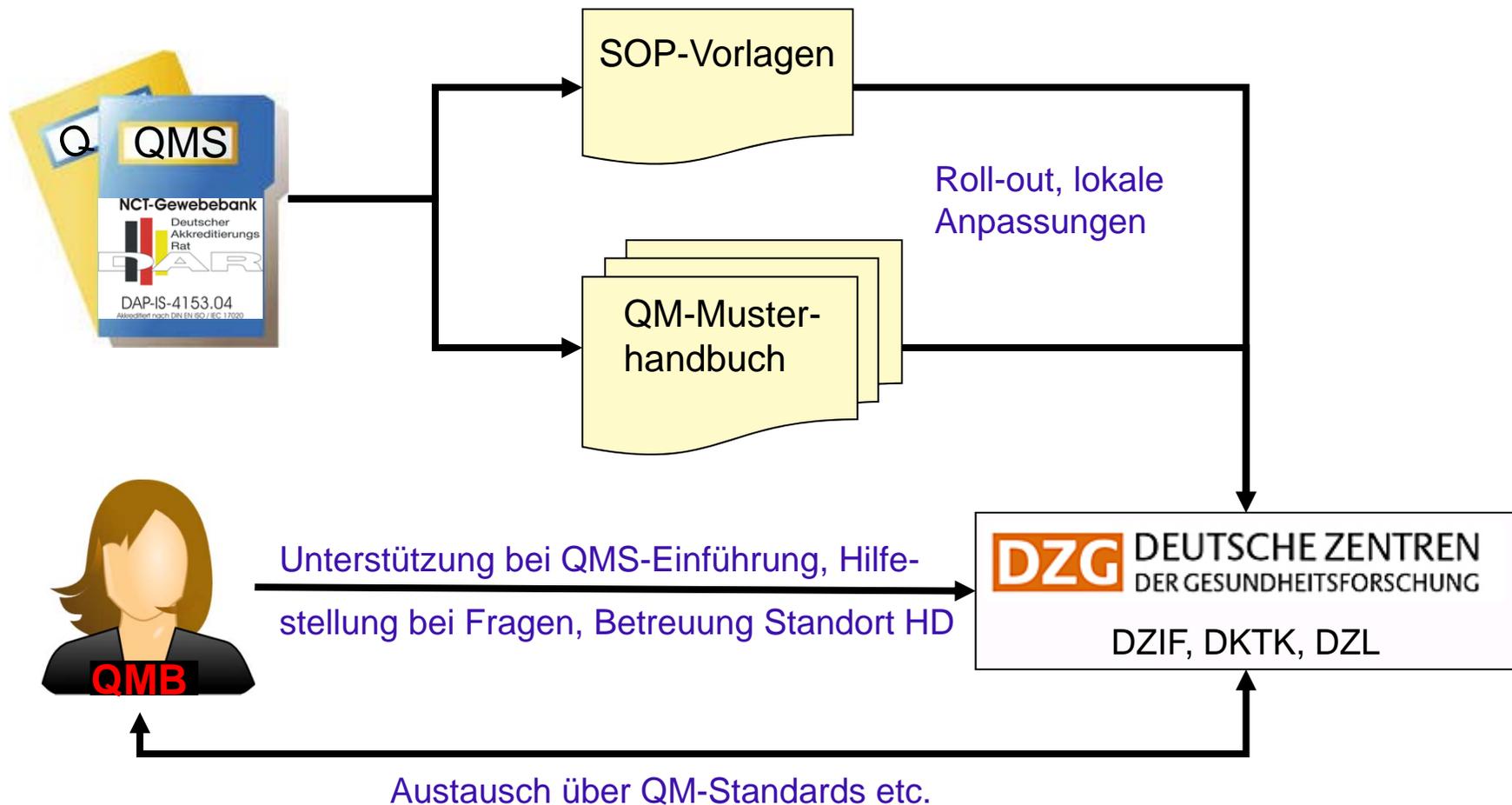
Dezentraler QM-Aufbau



Eigenleistungen der Standorte

- QM-Vorlagen an lokale Gegebenheiten anpassen
- Aktualisierungen vornehmen (z. B. neue Geräte, Mitarbeiter, Verfahren...)
- Schulung des Personals (intern, extern)
- Durchführung von internen Audits
- ggf. Teilnahme an Ringversuchen
- Anmeldung zur Akkreditierung/Zertifizierung

Tools zur QM-Einführung



AG CCCs, DZGs, cBMBs

- Bereitstellung von SOP-Vorlagen
- Beratung/Hilfestellung bei QM-Fragen
- Beratung/Hilfestellung bei Akkreditierungs-/Zertifizierungsfragen, Handbuch

Kontakt:

Dipl.-Ing. (FH) Jennifer Berger
Qualitätsmanagementbeauftragte BMBH

BioMaterialBank Heidelberg
Pathologisches Institut
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 220/221
69120 Heidelberg
Tel.: 06221-56-39964
E-Mail: jennifer.berger@med.uni-heidelberg.de

Zusammenfassung

- Gewebebanken brauchen ein strukturiertes Qualitätsmanagement
- Biobanken-QM sollte einer externen Validierung unterzogen werden
- Für Biobanken-QM bestehen nationale unterstützende Strukturen und Maßnahmen
- Weiterentwicklung Biobanken QM ist zentrales Anliegen von Politik, Förderern (und Forschung?)

Was ist zu tun?

- Biobanking als **zentrale Aufgabe** definieren (national und lokal);
Entwicklungsplan
- **Nachhaltige Basisfinanzierung** qualitätsgesicherter Zentren und zentraler
Koordination sichern
- **Good scientific practice/QM** positionieren
 - Förderer, Publisher, Fachgesellschaften
 - Leitlinien
 - Begutachter
- **Offene Fragen** klären
 - Schnittstellen definieren
 - Vollkostenkalkulation (Einpreisung von Qualitätssicherung)
 - Weiterbildung
 - Qualitätsmarker (Quality assessment)
- **QM-Handbuch; Roll-out-Programm**
- **Lokale Umsetzung**