

# Richtlijnen Kwaliteitsbewaking



PARELSNOER INITIATIEF

Versie: 1.22  
Status: definitief  
Datum: 29 april 2008

## Inhoud

1	Parelsnoer richtlijnen kwaliteitsbewaking.....	3
1.1	Doel en achtergrond van het document.....	3
1.2	Richtlijnen voor kwaliteitsbewaking .....	3
1.3	Criteria voor kwaliteitsbewaking van lichaamsmateriaal .....	6
1.4	Kwaliteitsbewaking .....	8
1.5	Gebruikte begrippen .....	8

# 1 Parelsnoer richtlijnen kwaliteitsbewaking

Dit document is opgesteld door de werkgroep kwaliteit, bestaande uit:

Peter Riegman	<a href="mailto:p.riegman@erasmusmc.nl">p.riegman@erasmusmc.nl</a>
Tini Smale	<a href="mailto:t.h.smale@lifelines.umcg.nl">t.h.smale@lifelines.umcg.nl</a>
Mariken de Krom	<a href="mailto:m.dekrom-3@umcutrecht.nl">m.dekrom-3@umcutrecht.nl</a>
Rob de Haan	<a href="mailto:Rob.deHaan@amc.uva.nl">Rob.deHaan@amc.uva.nl</a>
Marlies van Steenbergen	<a href="mailto:marlies.van.steenbergen@sogeti.nl">marlies.van.steenbergen@sogeti.nl</a>

## 1.1 Doel en achtergrond van het document

Binnen parelsnoer zijn er veel partijen vertegenwoordigd, 8 UMC's en 8 parels. Het is de bedoeling dat er lichaamsmaterialen en klinische data worden verzameld die binnen een parel en eventueel over parels heen gebruikt gaan worden voor wetenschappelijk onderzoek. Om dit onderzoek goed uit te kunnen voeren is het essentieel dat de lichaamsmaterialen en klinische data van hoge en vooral ook van gelijkwaardige kwaliteit zijn binnen het parelsnoerinitiatief. *Het doel* van dit document is het geven van de minimale set aan richtlijnen en criteria om een voldoende kwaliteit te garanderen. Deze richtlijnen en criteria zullen door alle parels en UMC's moeten worden gevolgd. Er zullen geen SOP's worden beschreven, zodat iedere parel/biobank kan werken volgens eigen SOP's, met in acht neming van de gestelde richtlijnen en criteria voor kwaliteitsbewaking opgesteld in dit document. Er zullen uitgewerkte en in de praktijk veel gebruikte voorbeeld SOP's ter beschikking worden gesteld.

## 1.2 Richtlijnen voor kwaliteitsbewaking

De richtlijnen hieronder vermeld zijn punten met betrekking tot kwaliteitsbewaking, die binnen een parel en in sommige gevallen binnen het UMC moeten worden geregeld en nageleefd.

1. Om er voor te zorgen dat materiaal volgens bepaalde normen van kwaliteit worden behandeld in het traject binnen een parel, is er een aantal aspecten waarvoor verwacht wordt, dat deze beschreven zijn in een SOP en gewerkt wordt volgens de SOP binnen de parel. Deze aspecten zijn:
  - a. Het verkrijgen van een informed consent;
  - b. het verzamelen van (lichaams)materialen;
  - c. het bewerken en opslaan van (lichaams)materialen;
  - d. monsteropslag;
  - e. Verzamelen en vastleggen klinische en monster gegevens;
  - f. het verwerken van aanvragen en het uitgeven van (lichaams)materiaal;
  - g. het terugvinden van monsters binnen de opslag (biobank);
  - h. transport van monsters;
  - i. het labelen en volgen van monsters;
  - j. eisen aan apparatuur en kalibratie van apparatuur;
  - k. kwaliteitscontrole van opgeslagen data en (lichaams)materiaal.
2. Binnen het parelsnoer is er een geordende administratie nodig vanaf het vragen voor deelname aan een patiënt tot en met de uitgifte van een monster ten behoeve van onderzoek in het kader van parelsnoer. Om deze administratie te stroomlijnen binnen parelsnoer is er een aantal onderwerpen waar (digitale) formulieren voor aanwezig moeten zijn binnen de parel.

- a. informed consent van de parel;
  - b. patiëntinformatie behorend bij het informed consent;
  - c. formulier om gegevens over materiaal te noteren;
  - d. formulier voor notatie resultaten kwaliteitscontrole (zowel opslagcontrole als materiaalcontrole);
  - e. formulier voor het aanvragen van materiaal voor onderzoek;
  - f. formulier voor de overeenkomst voor overdracht van materiaal.
3. Personen werkzaam binnen parelsnoer moeten er op gewezen worden, dat ze met vertrouwelijk materiaal en data werken. Tevens moet er geregeld en geadmistreerd worden, welke personen toegang hebben tot databanken en materialen. Alle werkzaamheden voor de parel moeten uitgevoerd worden door gekwalificeerd personeel.
  4. Binnen de parel wordt een minimale dataset overeengekomen met de betrokken UMC's. Deze moet voor de beoogde experimenten compleet en voor de deelnemende instituten haalbaar zijn. Echter door de tijd kunnen nieuwe wetenschappelijke inzichten een aanpassing van deze dataset verlangen, deze moet dan ook binnen de parel kunnen worden uitgebreid na nieuwe afspraken over de minimale dataset.
    - a. Ook moet worden afgesproken hoe de patiëntgegevens, waaronder eventueel beeldmateriaal, in de minimale dataset binnen de verschillende betrokken UMC's op een gestandaardiseerde manier vastgesteld en genoteerd moeten worden, zodat de data na samenvoegen ook daadwerkelijk vergelijkbaar is. Voor de klinische gegevens betekent dit dat de minimale dataset moet worden gedefinieerd in een data dictionary. Er wordt tevens aangegeven welke velden bekend moeten zijn en minimaal moeten worden opgenomen in de databank (indien relevant). Er moet ook expliciet onderscheid gemaakt worden tussen verplicht in te vullen gegevens en optionele gegevens. Optionele gegevens kunnen niet toegevoegd worden aan de dataset als niet alle verplichte gegevens ingevuld zijn. Na het maken van deze afspraken dienen deze notatiewijzen in de betrokken UMC's geïmplementeerd te worden.

Tevens dient de data beveiligd te zijn volgens de richtlijnen van de parelsnoerwerkgroep Informatiebeveiliging. Deze is te vinden in het door deze werkgroep geproduceerde document Informatiebeveiliging parelsnoer.

5. Criteria voor bewaking van kwaliteit van de dataset. De criteria die hier worden genoemd zijn bedoeld om er voor te zorgen, dat alle data op een eenduidige manier zullen worden opgeslagen binnen de parels, waardoor een dekkende kwaliteitsgarantie kan worden afgegeven over de data aanwezig in de parelsnoerdatabanken.
  - a. Gegevens betreffende patiënten en hun lichaamsmaterialen moeten gepseudonimiseerd worden opgeslagen in de gezamenlijke databanken van het parelsnoer. De ingevoerde data moeten (indien relevant) voorzien zijn van de volgende monstergegevens:
    - manier gebruikt voor afname van het lichaamsmateriaal;
    - de gebruikte analysemethode met eventuele conversiefactor;
    - het gebruikte apparaat;
    - datum en tijdstip materiaal afgenomen/ test uitgevoerd;
    - door wie en wanneer is de QC (quality check) uitgevoerd.
 Gegevens over de monstergegevens:
    - door wie en wanneer is de data ingevoerd;
    - wanneer beschikbaar gekomen in databank van UMC;
    - wanneer beschikbaar gekomen in parelsnoerdatabank.
  - b. Op de lokaal ingevoerde gegevens worden een aantal controles uitgevoerd. Er wordt gecontroleerd of data ontbreken of buiten de door de Parel

- gedefinieerde reikwijdte vallen. Ook wordt de onderlinge consistentie van een combinatie van gegevens gecontroleerd. Beide type controles kunnen resulteren in een correctie van data of het constateren van een afwijking die juist blijkt te zijn. In dat laatste geval wordt de betreffende inconsistentie 'gemerkt', maar niet meer als inconsistent gedefinieerd. De definitie van de controles, het moment van uitvoer (tijdens de invoer of achteraf) en, bij controle achteraf, de frequentie van controle moet gedocumenteerd zijn.
- c. Indien er sprake is van tot de patiënt herleidbare gegevens, en indien er sprake is van brondocumenten, wordt in een steekproef de waarden uit de dataset getoetst aan de brondocumenten. Frequentie en omvang van de steekproeven moet gedocumenteerd zijn, alswel de uitkomsten van uitgevoerde steekproeven.
  - d. Acties op de dataset moeten worden gelogd op auteur en voorzien van een tijdskenmerk. Deze data tezamen met de eerder genoemde gegevens over de monstergegevens wordt gebruikt voor verbetering en borging van kwaliteit van de gegevens en traceerbaarheid van de monsters. Deze zijn toegankelijk voor de biobankbeheerders en eventuele bewakers van kwaliteit van gegevens.
  - e. Of alle vereiste gegevens zijn ingevuld, wordt gecontroleerd tijdens de upload naar het centrale systeem en door (statistische) analyses over de hele dataset heen. Frequentie en vorm van de statistische analyses moet gedocumenteerd zijn, even als de uitkomsten van uitgevoerde analyses
  - f. Het is van belang dat alle gegevens van een tijdskenmerk worden voorzien (bijvoorbeeld datum van invoer). Dit tijdskenmerk maakt het mogelijk om een opgevraagde dataset op datum x volledig te kunnen reproduceren op datum y. Dit zou van belang kunnen zijn bij het beantwoorden van vragen van referenten bij een artikel.
  - g. Om te voorkomen dat gegevens verloren gaan, moet bij elk UMC een back-up procedure geïmplementeerd zijn voor de lokale bronbestanden.
6. Materialen die opgeslagen worden in de biobanken moeten voorzien worden van een uniek nummer, dat gekoppeld wordt aan de patiëntdata, maar wel gepseudonimiseerd moet zijn. Alles wat te maken heeft met het materiaal moet voorzien zijn van hetzelfde identificatienummer. Het voorzien van het identificatienummer moet zo snel mogelijk na ontvangst gebeuren om verwarring en misplaatsing van materialen en data te voorkomen.
  7. De fysieke opslag van de materialen moet dusdanig plaatsvinden dat de materialen te allen tijden terug te vinden zijn binnen een redelijke termijn (dagen). Hierbij moet rekening gehouden worden met een goede administratie van de data en materialen en daarnaast moet er binnen de biobanken sprake zijn van een goede infrastructuur van vriezers en overige opslagcapaciteit, om materiaal altijd snel te kunnen lokaliseren.
  8. Tijdens het verzamelen van data en verwerken van materiaal moet er altijd gewerkt worden met gekalibreerde en waar mogelijk gestandaardiseerde apparatuur. Data moeten op een uniforme, binnen de parel afgesproken, wijze worden vastgelegd en aansluiten bij het Parelsnoer informatiemodel (PIM).
  9. Er moet met regelmaat een kwaliteitscontrole plaatsvinden op de opgeslagen materialen voor parelsnoer binnen de biobanken. Er moet een scoringsstelsel worden afgesproken binnen de parel aan de hand waarvan bepaald wordt of materialen voldoen aan de kwaliteitseisen. Er moeten afspraken worden gemaakt over wat mindere kwaliteit is. Er moeten afspraken gemaakt en vastgelegd worden binnen een parel welk percentage van de monsters van mindere kwaliteit mag zijn. Het percentage zal afhangen van het type monster, doel van de

verzameling en bron waar het monster uit afkomstig is. Deze percentages zullen worden vastgesteld in overleg met de parelcoördinatoren met in acht neming van de kwaliteitseisen en controles zoals deze momenteel worden gebruikt en toegepast.

10. Binnen ieder UMC wordt reglementair vastgesteld welke personen verantwoordelijk zijn voor het kwaliteitsbeheer van de data-invoer en de opgeslagen materialen in de biobank en klinische databases ten behoeve van parelsnoer. Deze personen zullen tevens fungeren als contactpersoon kwaliteit voor de directie van het parelsnoer initiatief.
11. Voor het opslaan en bewerken van materiaal moet gebruik gemaakt worden van een gevalideerde methode waarbij in acht moet worden genomen voor welk doel het materiaal wordt verzameld. Bijvoorbeeld bloed verzameld voor een enzymbepaling moet anders worden behandeld en verwerkt dan bloed voor DNA isolatie.
12. Voor ieder monster waar de mate van afbraak van de beoogde derivaten belangrijk is, moet duidelijk zijn hoe lang het heeft geduurd voordat het monster is verwerkt en opgeslagen en bij overige handelingen uit opslag is geweest. Dit moet geadmistreerd worden en als informatie worden opgenomen bij het nummer van het monster in de biobankdatabank.
13. Materiaal en data wordt, volgens de procedures omschreven in het referentiekader, uitgegeven, maar uitdrukkelijk niet zonder:
  - a. de aanwezigheid van een getekende overeenkomst (door een vertegenwoordiger van de parel) van overdracht van materiaal en data;
  - b. een getekende informed consent;
  - c. goedkeuring van de daartoe geëigende instanties voor het doen van het beoogde onderzoek aan de opgevraagde data;
  - d. door lokale biobank en ontvanger ondertekende overdracht van materiaal ook wel bekend als Material Transfer Agreement (MTA).

### **1.3 Criteria voor kwaliteitsbewaking van lichaamsmateriaal**

De criteria die in dit stuk worden genoemd zijn bedoeld om er voor te zorgen dat alle basishandelingen op een eenduidige manier zullen plaatsvinden binnen de parels waardoor een dekkende kwaliteitsgarantie kan worden afgegeven. Sommige criteria zijn met praktijkvoorbeelden geïllustreerd. Het kan uiteraard voorkomen dat, voor de hier niet genoemde lichaamsmaterialen andere, binnen de parel af te spreken, normen gelden.

1. Informed consent: De gegevens van nieuwe donor moeten na het tekenen van het informed consent binnen één werkdag zijn ingevoerd in de betreffende UMC databanken. De gegevens moet voorzien worden van een uniek identificatienummer waar overige data en opgeslagen materialen aan gekoppeld kunnen worden.
2. Vertragingstijd:
  - a. deze dient in de parel besproken te worden voor elk van de te verzamelen gegevens en lichaamsmaterialen;
  - b. dient in sommige gevallen precies te zijn omschreven en zeer streng in de gaten te worden gehouden. Dit geldt vooral voor die derivaten die kunnen vervallen of worden afgebroken binnen een korte tijd, zoals o.a. RNA en sommige eiwitten (zoals specifieke enzymen);
  - c. welke vertragingstijd wordt afgesproken, is sterk afhankelijk van het veronderstelde gebruik van de monsters, echter deze dient hetzelfde te

zijn bij alle betrokken partijen. Gezien het prospectieve karakter van de aan te leggen verzamelingen en in de tijd mogelijk verschuivende experimentele mogelijkheden en doelen, is het raadzaam om een zo'n strak en strikt mogelijke vertragingstijd binnen de parel te bediscussiëren.

Twee uitgewerkte, veel gebruikte en geaccepteerde, voorbeelden:

*Weefsels:*

- a. weefsel moet zo kort mogelijk hypoxische condities verkeren;*
- b. na uitname door de chirurg moet weefsel zo snel mogelijk bij de biobank zijn voor verdere verwerking. Transport van OK naar de biobank vindt plaats in de normale vereiste transportcontainers, echter gekoeld;*
- c. het weefsel moet binnen 30 minuten na oogsten op de OK worden verwerkt en opgeslagen. Voor de verwerking van het weefsel kunnen standaard protocollen worden gebruikt. Het is aan te raden om, indien mogelijk, voor snapvriezen van weefsel isopentaaan te gebruiken in plaats van vloeibaar stikstof;*
- d. na verwerking, vries- en OCT-coupes opslaan bij minimaal -80°C en paraffinecoupes tussen de 4°C-18°C;*
- e. weefsel bedoelt voor RNA isolatie mag nooit in contact komen met formaline. Voorkom ook uitdroging van het weefsel en vermijdt direct contact met absorberende materialen als tissues.*

*Ook hier is variatie mogelijk, want de basis kwaliteit van weefsels wordt aangegeven op vier niveaus (waar b het meest geaccepteerde niveau is):*

- a. het materiaal is meteen geconserveerd na verwijdering door de chirurg;*
- b. het materiaal is geconserveerd tussen 15 en 30 minuten na verwijdering door de chirurg;*
- c. het materiaal is geconserveerd binnen 2 uur na verwijdering door de chirurg;*
- d. het materiaal is geconserveerd na onbekende tijd, of na meer dan 2 uur na verwijdering door de chirurg. Het vierde niveau is materiaal dat alleen voor tests gebruikt kan worden.*

*Bloed:*

*Ook voor bloedmonsters wordt, afhankelijk van de vereiste bewerking, een minimale vertragingstijd afgesproken. Bijvoorbeeld: Na afname moet een bloedmonster binnen een half uur bij de biobank zijn voor verdere verwerking. De vertragingstijd die er vervolgens is voor de verdere verwerking, is afhankelijk van het doel van het bloedmonster. Indien er eiwit/enzymbepalingen moeten gebeuren, moet dit meteen na ontvangst. In het geval van DNA of RNA isolatie kan dit binnen 24 uur. Na verwerking moeten deze monsters worden opgeslagen bij minimaal -80°C.*

3. Monsterlabeling: lichaamsmaterialen die bij de biobank binnen komen krijgen meteen het juiste monsteridentificatienummer. Naast het monster hebben ook de vriezers, rekken en opslagdoosjes een uniek nummer. De opslagplaats van het monster wordt meteen opgenomen in de opslagdatabank.
4. Kwaliteitscontrole: omdat de verzamelingen niet direct gebruikt zullen worden is het van belang systematische fouten die, zelfs na vele jaren van afleveren van onberispelijke kwaliteit, in de beschreven procedures kunnen sluipen snel op te sporen. Dergelijke fouten kunnen, indien ze niet tijdig worden onderkend, desastreuze effecten hebben op experimenten. Een strenge kwaliteitscontrole is daarom noodzakelijk. Kwaliteit van de opgeslagen monsters binnen de biobank moet minimaal 1 maal per jaar op 1% van de monsters, die willekeurig worden geselecteerd, worden gecontroleerd. Alle geselecteerde monsters moeten worden gecontroleerd op afbraak, van de beoogde derivaten en op werkzaamheid in standaard laboratorium technieken, bijvoorbeeld PCR en weefselkleuringen.

Daarnaast moeten deze monsters worden gecontroleerd op aanwezigheid en juiste plaatsing in het opbergsysteem en de juiste vermelding in de databank. Indien binnen het jaar van verzamelen het gebruik van monsters meer dan 1% bedraagt, kunnen ook de resultaten van deze monsters worden gedocumenteerd en verwerkt tot een rapport dat de kwaliteit van de biobank weergeeft over dat jaar.

## **1.4 Kwaliteitsbewaking**

Het is van belang dat binnen het parelsnoerinitiatief de kwaliteit van de data en materialen in de gaten wordt gehouden en vooral het naleven van de richtlijnen en criteria opgesteld binnen dit kwaliteitsbewakingdocument. Voor deze controle is de directie van het parelsnoerinitiatief verantwoordelijk. Per parel en per UMC zullen jaarlijks audits uitgevoerd gaan worden. Deze audits kunnen uitgevoerd worden binnen het kwaliteitssysteem van de UMC's. Indien er geen eigen kwaliteitssysteem aanwezig is binnen het UMC zal de Parelsnoerdirectie ervoor zorgen dat er een audit georganiseerd wordt. De resultaten van de audits zullen aan de Parelsnoerdirectie gerapporteerd worden.

## **1.5 Gebruikte begrippen**

**Data** wordt hier gebruikt als term om monstergegevens en klinische data tezamen aan te geven.

**Data dictionary** is een document wat beschrijft wat de eisen zijn omtrent notatiewijze van de in de minimale dataset omschreven velden. Ook wordt erin aan gegeven of de velden verplicht moeten worden ingevuld en waar in het proces deze verplichting wordt vereist (indien relevant)

**Klinische data** wordt hier gebruikt met inbegrip van demografische gegevens.