

Afspraken PSI biobanken

Auteur : H.W. Verspaget c.s.
 Versie : 8.0

Naam en affiliatie coördinator(en)	Parel
G. Dijkstra en M. Löwenberg, UMCG/AMC	IBD
N. Hoogerbrugge, Radboud UMCN	BED
L. Kappelle en G. Rinkel, UMCU	CVA
P. Sonneveld, Erasmus MCR	LML
T. Huizinga, LUMC	RAOA
G. Navis, UMCG	NRF
P. Aalten en W. van der Flier, MUMC/VUmc	NDZ
J. Dekker en C. Stehouwer, VUmc/MUMC	DIA
B. Mulder, AMC	CONCOR
G. Valk, UMCU	MEN
E. Boersma, Erasmus MCR	IHZ
O. Busch en M. Boermeester, AMC	PANCR
J. Ruurda, UMCU	OMT
H. Berendse, VUmc	PARK

Datum vigerend: 1 november 2015

Datum document	Versie	Documenteigenaar
1 november 2015	8.0	PSI biobanken
Auteur	Datum goedkeuring DB	Revisiedatum
Prof. dr. ir. H.W. Verspaget	3 december 2015	1 november 2017

Inhoud

	Inleiding	3
1	Afkortingen	3
2	Harmonisatiefilosofie.....	4
3	Algemene biobankafspraken	5
3.1	Implementatie van biobankafspraken.....	5
3.2	Wijzigingenbeleid biobankafspraken.....	5
4	Te verzamelen biomaterialen.....	6
5	Procesgegevens afname en opslag van biomaterialen	7
5.1	Vastleggen in procedures (SOP's).....	7
5.2	Lokale administratie.....	7
5.3	Centrale administratie (CI-PIM).....	8
6	Aanpak kwaliteitsborging biomaterialen	9
7	Toetsingsbeleid PSI-biobanken	10
8	Codering van biomateriaal	11
9	Uitgifte van materiaal	12
10	Hoe te handelen na (deels) intrekken van informed consent.....	13
11	Materiaalspecifieke afspraken	14
11.1	EDTA Plasma.....	14
11.2	Citraat Plasma	15
11.3	Serum.....	16
11.4	Liquor.....	17
11.5	Pancreas(cyste)vocht	18
11.6	Urine	19
11.7	Urine met antioxidans	20
11.8	Feces	21
11.9	Vriesweefsel	22
11.10	Formaline-gefixeerd paraffine-ingebed (FFPE)-weefsel.....	23
11.11	DNA uit bloed	24
11.12	Isolatie van viabele cellen (LML).....	25
11.13	RNA isolatie uit viabele cellen (LML)	25
11.14	DNA isolatie uit viabele cellen (LML)	25
12	Wijzigingen ten opzichte van voorgaande versie(s).....	27

Inleiding

In het kader van het Parelinoer Instituut worden in de acht UMC's biomaterialen verzameld. Deze materialen worden in verschillende biobanken opgeslagen, maar vormen uiteindelijk één gezamenlijke bron voor wetenschappelijk onderzoek. Bij het verzamelproces zijn verschillende UMC's, verschillende Parels en verschillende afdelingen betrokken. Elke Parel staat voor een ziekte of groep van ziekten. Om de kwaliteit en de vergelijkbaarheid van het biomateriaal te garanderen, zijn er gezamenlijke afspraken gemaakt. Deze zijn vastgelegd in dit biobankdocument.

1 Afkortingen

BBC	:	Biobank Code
BED	:	Erfelijke Darmkanker
CONCOR	:	Congenitale Corvita
CSF	:	Cerebrospinal fluid, liquor
CVA	:	Cerebrovasculaire aandoeningen
DIA	:	Diabetes
IBD	:	Inflammatory Bowel Disease
IHZ	:	Ischemische hartziekten
LML	:	Leukemie, Myeloom, Lymfoom
MEN	:	Multipole Endocriene Neoplasie
NDZ	:	Neurodegeneratieve ziekten
NRF	:	Nierfalen
OMT	:	Oesofagus/Maag
PANCR	:	Pancreas
PARK	:	Parkinson
PIM	:	Parelinoer Informatie Model
PSI	:	Parelinoer Instituut
RAOA	:	Reumatoide Arthritis en Osteoarthritis
SOP	:	Standard Operating Procedure
UMC	:	Universitair Medisch Centrum

2 Harmonisatiefilosofie

In de opzet van het Parelinoer Instituut is niet gekozen voor standaardisatie, maar voor harmonisatie. Per onderwerp is bepaald wat cruciaal is en welke stappen de kritieke zijn. De volgende onderwerpen zijn in dit document opgenomen:

Algemene biobankafspraken

- Implementatie van biobankafspraken.
- Te verzamelen materialen.
- Gegevens over afname bewerken en opslag van biomaterialen.
- Kwaliteitsborging en kwaliteitscontrole.
- Codering van biomateriaal.
- Uitgifte van materiaal.
- Hoe te handelen na intrekken informed consent.

Materiaalspecifieke afspraken

- EDTA plasma.
- Citraat plasma.
- Serum.
- Liquor.
- Pancreas(cyste)vocht.
- Urine.
- Urine met antioxidans.
- Feces.
- Vriesweefsel
- Formaline-gefixeerd paraffine-ingebed (FFPE)-weefsel.
- DNA.
- Isolatie van viabele cellen (LML).
- RNA isolatie uit viabele cellen (LML).
- DNA isolatie uit viabele cellen (LML).

3 Algemene biobankafspraken

3.1 Implementatie van biobankafspraken

Binnen het biobankoverleg worden gewogen afspraken gemaakt over verwerking en opslag van biomaterialen, waarbij de breedst gedragen mening de doorslag geeft. Deze in dit document opgenomen afspraken worden als zodanig geïmplementeerd in de UMC's.

Het is van groot belang dat door en voor een Parel in een vroeg stadium goede afspraken worden gemaakt met alle relevante partijen, landelijk zowel als lokaal, over de te verzamelen biomaterialen. Daarbij moeten alle betrokkenen, als afdelingen klinische chemie en laboratorium geneeskunde, pathologie, endoscopie, DNA-isolatie laboratoria, etc., samen met de biobankorganisatie komen tot en optimaal proces van verzameling van de gewenste biomaterialen.

Binnen de UMC's is het de verantwoordelijkheid van de biobankcoördinator om deze afspraken te communiceren. De biobankafspraken moeten bekend zijn bij alle betrokken partijen. Wijzigingen van biobankafspraken moeten op eenzelfde consensus manier tot stand komen, als beschreven in onderstaand wijzigingenbeleid biobankafspraken.

3.2 Wijzigingenbeleid biobankafspraken

Mits goed onderbouwd, is het altijd mogelijk om generieke wijzigingen in de biobankafspraken, of specifiek voor een Parel, voor te stellen. Dergelijke voorstellen dienen via de landelijke Biobankcoördinator en/of landelijke Parelcoördinator op het biobankoverleg te worden geagendeerd en besproken. Nadat het gewijzigde biobankdocument is vastgesteld binnen het PSI biobankcoördinatoren overleg wordt het document toegezonden aan alle landelijke Parelcoördinatoren. Zij kunnen vervolgens hun reactie op de gewijzigde versie bij de landelijke Biobankcoördinator indienen.

Op basis van consensus worden de wijzigingen definitief aangepast in dit biobankdocument. Het aangepaste document wordt aan het Dagelijks Bestuur van PSI voorgelegd ter bekrachtiging.

Indien elke Parel en het bestuur de aanpassing(en) in het document heeft goedgekeurd, is deze versie van het document vigerend en wordt het document naar alle UMC-coördinatoren verzonden. De UMC-coördinatoren dragen er zorg voor dat de onderliggende SOP's binnen de UMC's aangepast worden.

Doelstelling is om maximaal 1 maal per jaar het document te reviseren. In het biobankoverleg wordt besloten om indien nodig ook tussentijds een nieuwe versie te laten verschijnen. Minimaal 1 maal per 2 jaar wordt het document gereviewd en gereviseerd.

4 Te verzamelen biomaterialen

Voor iedere Parel is een overkoepelende procesbeschrijving, het 'Pareldocument' opgesteld. In dit Pareldocument is vastgelegd wat er binnen een Parel aan biomaterialen wordt verzameld. Onderstaande tabel geeft beknopt weer om welke materialen het gaat. Specifieke details (zoals type, afname en hoeveelheden) zijn te vinden in hoofdstuk 11 van dit document.

PAREL	BED	IBD	NRF	RAOA	DIA	CVA	NDZ	LML	CON COR	PANCR	IHZ	OMT	MEN	PARK
Bloed:														
EDTA plasma (11.1)	•		•		•	•	•			•	•	•		•
Citraat plasma (11.2)			•		•						•			
Serum (11.3)	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•		•
EDTA bloed voor DNA (11.11)	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•		•
Heparinebloed voor cellen:														
Viable cellen (11.12)								•						
RNA uit cellen (11.13)								•						
DNA uit cellen (11.14)								•						
CSF (Liquor) (11.4)							•							•
Pancreas(cyste)vocht (11.5)										•				
Urine (11.6)			•	•	•									
Urine met antioxidans (11.7)					•									
Feces (11.8)		•								•				
Weefsel:														
Biopt vriesmateriaal (11.9.1)	•									•		•		
Resectieweefsel vriesmateriaal (11.9.2)	•	•						•		•		•	•	
Biopt paraffine (11.10.1)	•	•										•		
Resectieweefsel paraffine (11.10.2)	•	•										•	•	
Beenmerg voor cellen:														
Viabele cellen (11.12)								•						
RNA uit cellen (11.13)								•						
DNA uit cellen (11.14)								•						

5 Procesgegevens afname en opslag van biomaterialen

De autonomie van de biobanken staat centraal in het kwaliteitsbeleid.

Er zijn alleen afspraken over kritieke stappen in het biobankproces.

Het inrichten van de processen en procedures is vrij mits voldaan wordt aan de volgende afspraken:

- Er zijn SOP's aanwezig.
- SOP's voldoen aan de SOP-afspraken (zie paragraaf 11 - materiaalspecifieke afspraken).
- Lokale registratie maakt controle op SOP-afspraken mogelijk.

Gegevens over het verzamelproces kunnen op drie verschillende niveaus worden vastgelegd.

5.1 Vastleggen in procedures (SOP's)

In de SOP's worden technische specificaties van handelingen vastgelegd.

UMC's zijn verplicht om SOP's te hebben.

Er wordt uitgegaan van de integriteit van de UMC-medewerkers voor het uitvoeren van werkzaamheden zoals vastgelegd in de SOP.

5.2 Lokale administratie

Metadata, die van belang zijn voor de controle van kwaliteit, hoeven niet op een centraal niveau vastgelegd te worden. Registratie van handelingen vindt plaats met behulp van logging, al dan niet ingebouwd in het LIMS. Dit kan in het lokale proces verwerkt worden.

- Gebruikte apparatuur, kalibratiegegevens, onderhoud.
- Datum/tijd registratie van verschillende stappen in het verzamelproces.
- Vertragingstijden (derivaat van datum/tijdregistratie).
- Specifieke afwijkingen van SOP.
- Locatie van opslag.
- Soort materiaal.
- Hoeveelheid die is opgeslagen - aantal eenheden.
- Temperatuurbewaking/registratie langdurige opslag*

De lokale administratie is een verantwoordelijkheid van de biobanken (zie hieronder: '6 Aanpak kwaliteitsborging biomaterialen en 7 Toetsingsbeleid PSI-biobanken').

* Afspraken m.b.t. opslag van biomaterialen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$: meting en registratie van temperatuur (bij voorkeur met 2 sensoren). Alarmering (lokaal akoestisch) bij -70°C : actie/controle door medewerkers; alarmering (gebouwbeheer) bij -60°C : actie naar biobankbeheerder en overzetten naar reserve-vriezer bij calamiteit. De DNA-opslag bij -20°C wordt minder kritisch beschouwd. Opslag cellen bij $\leq -130^{\circ}\text{C}$ moet ook worden voorzien van meting en registratie en adequate aanpak bij alarmering.

5.3 Centrale administratie (CI-PIM)

In de Centrale Infrastructuur (CI) van Parelsnoer worden gegevens vastgelegd die van belang zijn voor de Parel.

Het gaat hier om primaire informatie wat en hoeveel er aan biomaterialen/samples is verzameld. Daarnaast moeten er via de CI die gegevens beschikbaar zijn die voor onderzoekers van belang zijn voor het selecteren van materiaal voor een onderzoeksaanvraag.

In de CI moeten in ieder geval onderstaande data staan.

Waar mogelijk moet worden verwezen naar de SOP's.

- **Soort** materiaal.
- **Hoeveelheid** die is opgeslagen, bijvoorbeeld het aantal eenheden.
Het centraal vastleggen van de opgeslagen hoeveelheid maakt voorraadbeheer mogelijk.
- **Afwijking** van SOP-afspraken, een Ja/Nee veld.
Afwijkingen van SOP-afspraken kunnen belangrijk zijn voor de selectie van materiaal.
- **Lijst met afwijkingen van SOP-afspraken:**

nr	omschrijving van de SOP-afwijking	opmerking
1	Hemolytisch materiaal? (ja/nee)	standaard op "nee"
2	Lipemisch materiaal? (ja/nee)	standaard op "nee"
3	Icterisch materiaal? (ja/nee)	standaard op "nee"
4	Afwijkende buis gebruikt? (ja/nee)	standaard op "nee"
5	Citraatbuis onvoldoende gevuld? (ja/nee)	standaard op "nee"
6	Afwijkende bewaartemperatuur voorafgaand aan bewerken? (ja/nee)	standaard op "nee"
7	Afwijkende bewaartijd voorafgaand aan bewerken? (ja/nee)	standaard op "nee"
8	Afwijking betreffende mengen of homogeniseren? (ja/nee)	standaard op "nee"
9	Afwijking tijdens centrifugeren? (ja/nee)	standaard op "nee"
10	Opslagcalamiteit? (ja/nee)	standaard op "nee"
11	Overig: ...	vrije tekst

- Indien van toepassing belangrijke **procesinformatie**. Bijvoorbeeld patiënt nuchter ja/nee of informatie over de afnametechniek.
- **Samplecodes**; zie paragraaf 8 'codering van biomateriaal'.
- **Biobankcode**; zie paragraaf 8 'codering van biomateriaal'.
- **Concentratie** DNA in µg/ml.
- **Kwaliteit** DNA uitgedrukt als OD 260/280 ratio of fluorescentiegegevens.

6 Aanpak kwaliteitsborging biomaterialen

In alle UMC's worden biomaterialen verzameld, bewerkt, opgeslagen en uitgegeven. Hiervoor zijn op lokaal niveau logistieke processen ingericht. Om vergelijkbaarheid en een hoge kwaliteit te bereiken zijn er centraal afspraken gemaakt over de kaders waarbinnen de lokale logistiek van biobankieren moet vallen.

Hierbij is waar mogelijk ruimte gelaten om bestaande infrastructuren te gebruiken of op aan te sluiten.

Vanuit de centrale PSI-organisatie is een traject opgezet ter ondersteuning van de inrichting van de lokale processen voor verzamelen en opslag.

In dit traject zijn de volgende stappen te onderscheiden.

1. Afstemming en consensus over 'minimal standards'.

Consensus over minimal standards is besproken in het biobankoverleg en is vastgelegd in het biobankdocument.

2. Implementatie van 'PSI minimal standards' in UMC biobank.

UMC's richten hun eigen processen in.

Leidraden hiervoor zijn de bovengenoemde 'minimal standards' en data die aangeleverd moet worden aan de centrale database (geformuleerd in PIM).

3. Initiële toetsing: overleg tussen PSI, UMC-coördinator en biobankbeheer.

Nadat een UMC zijn processen heeft ingericht, worden deze door 'PSI centraal' besproken met de UMC-coördinator en biobankbeheerder.

4. Interne terugkoppeling.

De initiële toetsing kan de lokale processen aanscherpen.

5. Externe terugkoppeling.

Bespreking in UMC kan leiden tot voorstellen om de 'minimal standards' aan te passen.

6. Afstemmen met partijen ten aanzien van toekomstig gebruik.

Het toekomstig gebruik is bepalend voor de wijze van verzamelen en opslag.

Voortschrijdend inzicht in toekomstig gebruik kan aanleiding zijn om de 'minimal standards' aan te passen.

7. Inrichten van reguliere audits.

Als het verzamelproces loopt, zal deze op regelmatige basis getoetst worden, zie hoofdstuk 7.

8. Opstellen van best practices.

De ervaringen uit verschillende UMC's kunnen uiteindelijk leiden tot het opstellen van best practices voor het PSI.

Deze kunnen van waarde zijn voor nieuwe Parels.

7 Toetsingsbeleid PSI-biobanken

Toetsing van de naleving van de PSI-biobankafspraken is een krachtig middel in het streven naar kwaliteit en uniformiteit. Het toetsingsbeleid PSI-biobanken is vastgelegd in de SOP “PSI audits biobanken” SOP Z1001.

Hieronder volgen de hoofdlijnen van deze procedure:

Auditprogramma’s dienen te worden uitgevoerd om in staat te zijn de implementatie van - en compliance met interne procedures en afspraken te monitoren en om noodzakelijke preventieve en correctieve maatregelen voor te stellen.

De procedure is van toepassing op alle activiteiten, afdelingen en processen die binnen elk UMC gezamenlijk de Parelinoer-biobanktrajecten vormen.

Personele aangelegenheden, specificaties, verantwoordelijkheden, gebouwen, apparatuur, voorzieningen, procedures en werkinstructies, afnameprocessen, bewerkingsprocessen, opslagprocessen en uitgifteprocessen, kwaliteitscontrole, logistieke processen en kwaliteitsprocedures worden op reguliere basis onderzocht om hun conformiteit met gemaakte afspraken vast te stellen. Audits worden uitgevoerd middels onderlinge visitatierondes aan alle deelnemende biobanken, onder leiding van de landelijke Biobankcoördinator van het Parelinoer Instituut of diens vervanger.

8 Codering van biomateriaal

UMC's gebruiken hun eigen systemen voor het coderen van de materialen die in de biobanken worden opgeslagen. Omdat voor het verrichten van wetenschappelijk onderzoek geen gebruik gemaakt mag worden van (in)direct identificerende persoonsgegevens, wordt pseudonimisatie uitgevoerd. Hiermee is het onder strikte condities mogelijk om de identiteit van een patiënt te achterhalen.

Om gegevens van patiënten die in meerdere UMC's komen ook onderling te koppelen, zijn er vanuit maximaal beveiligingsoogpunt meerdere pseudonimisatiestappen gedefinieerd. Hierdoor zijn patiënt- en biomateriaalgegevens in de centrale database niet meer te koppelen aan de lokale biobankregistratie in de UMC's. Om het uitleveren van biomateriaal toch mogelijk te maken, moeten ook de samplecodes in de centrale database worden opgenomen. Daarnaast is het van belang om ook de codes van de reeds uitgegeven biomaterialen in de registraties, lokaal en centraal, terug te kunnen blijven vinden om koppeling aan de datasets te garanderen.

De UMC's gebruiken verschillende coderingstechnieken (1D/2D barcodes of 'leesbare' codes). Om samples van andere UMC's te kunnen herkennen, moet er naast een eventuele barcode ook een leesbare code op de samples aanwezig zijn.

Omdat de kans bestaat dat biomateriaal uit verschillende UMC's dezelfde samplecode hebben, is aanvullend op de samplecode een Biobank Code (BBC) geïntroduceerd. Deze BBC wordt door een UMC in de administratie toegevoegd en meegeleverd aan de centrale database van Parelsnoer.

De biomaterialen die voor Parelsnoer bestemd zijn, moeten van een eigen codering voorzien zijn (lokaal uniek per microsample) die aan de Centrale Infrastructuur (database) doorgegeven wordt. Indien biomaterialen ook opgeslagen worden voor de lokale biobank dienen deze biomaterialen onderscheidend met en onder een andere code opgeslagen te worden. De biomaterialen die onder Parelsnoer worden opgeslagen, zijn niet voor lokaal gebruik.

9 Uitgifte van materiaal

De individuele UMC's en overige deelnemende ziekenhuizen zijn eigenaar/beheerder van de Parelverzamelingen. Binnen het Parelsnoer Instituut en de afzonderlijke Parel zijn afspraken gemaakt over hoe de besluitvorming plaatsvindt over de uitgifte en het gebruik van deze verzamelingen ten behoeve van onderzoek.

Een aanvrager kan een aanvraag doen bij een Parel of het Parelsnoer Instituut om data en materialen te mogen gebruiken.

Vervolgens beslist de Parel, na de noodzakelijke (medisch-ethische) toetsingen, over deze aanvraag en als de aanvraag wordt gehonoreerd dan geeft de Parel-UitgifteCoördinator (PUC) namens de Parel Opdracht tot Uitgifte van betreffende materialen en data.

Deze voorbereidende stappen door de Parel, die leiden tot een opdracht tot uitgifte, zijn beschreven in de "SOP Uitgifte" als gepubliceerd op het besloten platform van PSI.

10 Hoe te handelen na (deels) intrekken van informed consent

In geval dat een patiënt (een deel van) zijn/haar informed consent intrekt middels het zogenaamde “Intrekkingsformulier” (aanwezig bij iedere Parel) en hierbij aangeeft dat (een deel van) zijn/haar data en lichaamsmateriaal vernietigd dient te worden, dienen opgeslagen samples en data vernietigd te worden in opdracht van de patiënt en zoals aangegeven op het “Intrekkingsformulier”.

Elke PSI-biobank dient de te volgen procedure beschreven te hebben in een geautoriseerde procedure.

11 Materiaalspecifieke afspraken

11.1 EDTA Plasma

Afname

Type buis	Standaard buis, geen gel, geen proteaseremmers. Bij afname van meerdere buizen de bloedmonsters niet poolen: bij afname van 10 ml bloed bij voorkeur één buis van 10 ml gebruiken. BD buis 367525 (10 ml) of gelijkwaardig.
Type naald	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Temperatuur	Buizen tot bewerking bewaren op kamertemperatuur of bij 4°C.
Tijd tot invriezen	Afgenomen bloed dient zo snel mogelijk bewerkt te worden: Streeftijd : binnen 2 uur. Maximum : binnen 4 uur.

Centrifugeren

g-kracht	Advies 2000g, toegestane range is 1500-2500g.
Tijd	10 minuten.
Temperatuur	Kamertemperatuur of 4°C.

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in aliquots van 0,5 ml. Er worden bij voorkeur 5 aliquots van 0,5 ml opgeslagen. Als er meer materiaal is, dan wordt dit niet opgeslagen door aliquots aan te vullen, maar door meerdere aliquots van 0,5 ml op te slaan.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$.

11.2 Citraat Plasma

Afname

Type buis	Standaard buis, geen glazen buis tenzij gesiliconeerd, geen gel, geen proteaseremmers. BD buis 366575 (6ml), Greiner buis 455322 (9 ml) of gelijkwaardig. Bij afname van meerdere buizen de bloedmonsters niet poolen; bij voorkeur één buis gebruiken.
Type naald	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Temperatuur	Buizen tot bewerking bewaren bij kamertemperatuur.
Tijd tot invriezen	Afgenomen bloed dient zo snel mogelijk bewerkt te worden: Streeftijd : binnen 2 uur. Maximum : binnen 4 uur.

Centrifugeren

g-kraeht	Advies 2000g, toegestane range is 1500-2500g.
Tijd	10 minuten.
Temperatuur	Kamertemperatuur.

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in aliquots van 0,5 ml. Er worden bij voorkeur 5 aliquots van 0,5 ml opgeslagen. Als er meer materiaal is, dan wordt dit niet opgeslagen door aliquots aan te vullen, maar door meerdere aliquots van 0,5 ml op te slaan.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$.

11.3 Serum

Afname

Type buis	Standaard buis, geen gel, geen proteaseremmers. BD buis 367896 of gelijkwaardig. Bij afname van 10 ml bloed bij voorkeur één buis van 10 ml gebruiken.
Type naald	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Patiënt nuchter	Is afhankelijk van afspraken binnen een Parel.
Stoltijd	Minimaal 60 minuten, maximaal 120 minuten. Stolling vindt plaats bij kamertemperatuur.
Temperatuur	Buizen tot bewerking bewaren bij kamertemperatuur of bij 4°C.
Tijd tot invriezen	Afgenomen bloed dient zo snel mogelijk bewerkt te worden: Streeftijd : binnen 2 uur. Maximum : binnen 4 uur.

Centrifugeren

g-kracht	Advies 2000g, toegestane range is 1500-2500g.
Tijd	10 minuten.
Temperatuur	Kamertemperatuur of 4°C.

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in aliquots van 0,5 ml. Er worden bij voorkeur 5 aliquots van 0,5 ml opgeslagen. Als er meer materiaal is, dan wordt dit niet opgeslagen door aliquots aan te vullen, maar door meerdere aliquots van 0,5 ml op te slaan.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$.

Opmerking:

Voor het verzamelen van serum ten behoeve van Parels NDZ en DIA is gebruik van gelbuizen toegestaan mits deze afwijking op juiste en volledige wijze gedocumenteerd wordt.

11.4 Liquor

Afname

Type buis	Liquor moet in een polypropyleen buis worden afgenomen.
Type naald	Bij voorkeur een dunne naald (patiëntcomfort).
Hoeveelheid	Minimaal 3 ml, de beoogde hoeveelheid is 20 ml.
Temperatuur	Buizen tot bewerking bewaren bij kamertemperatuur of 4°C.
Tijd tot invriezen	Maximaal 2 uur.

Centrifugeren

g-kracht	Advies 2000g, toegestane range is 1500-2500g.
Tijd	10 minuten.
Temperatuur	Kamertemperatuur of 4°C.

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in aliquots van 0,5 ml. Er worden bij voorkeur 6 aliquots van 0,5 ml opgeslagen. Als er meer materiaal is, dan wordt dit niet opgeslagen door aliquots aan te vullen, maar door meerdere aliquots van 0,5 ml op te slaan.
Type buis	Liquor moet in een polypropyleen buis worden opgeslagen.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$. NB: Maar in dit geval moet het per se polypropyleen zijn!

11.5 Pancreas(cyste)vocht

Inleiding

In een deel van de deelnemende centra zal (indien mogelijk) in het kader van de Pancreas parel tijdens de operatie vocht worden afgenomen uit de ductus pancreaticus en/of eventueel aanwezige cyste(s).

Afname

Type spuit	Geen afspraak.
Type naald	Geen afspraak.
Hoeveelheid	Minimaal 0,5 ml.
Temperatuur	Materiaal tot opslag bewaren in koelkast of op ijs.
Tijd tot invriezen	Streeftijd : binnen 2 uur. Maximum : binnen 4 uur.

Centrifugeren

Niet van toepassing

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in aliquots van 0,5 ml.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$.

11.6 Urine

Afname

Type buis	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Type urine	Bij voorkeur midstream urine.
Temperatuur	Materiaal tot bewerking bewaren op ijs of bij 4°C.
Tijd tot invriezen	Maximaal 4 uur na afname (afname in UMC).

Centrifugeren

Mengen	Voor verwerking monster mengen.
g-kracht	Advies 2000g, toegestane range is 1500-2500g.
Tijd	10 minuten.
Temperatuur	Kamertemperatuur of 4°C.

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in aliquots van 0,9 ml. Er worden bij voorkeur 6 aliquots van 0,9 ml opgeslagen.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$.

11.7 Urine met antioxidans

Afname

Type buis	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Type urine	Bij voorkeur midstream urine.
Temperatuur	Materiaal tot bewerking bewaren op ijs of bij 4°C.
Tijd tot invriezen	Maximaal 4 uur na afname (afname in UMC).

Antioxidans: ascorbinezuur/EDTA oplossing

Weeg 1,3 g EDTA af.
 Weeg 1,3 g Ascorbinezuur af.
 Los op in demiwater en vul aan tot 100 ml (maatkolf).
 Verdeel de oplossing over ca. 100 buisjes van 1 ml.
 Vries in -20°C vriezer.
 Ververs elke week de ascorbinezuur/EDTA oplossing.

Toevoegen van antioxidans

Pipetteer 10 ml urine (goed gemengd) en voeg 50 µl EDTA/ascorbinezuur toe en meng.
 De rest van de urine wordt verdeeld, zie 11.6.

Centrifugeren

Mengen	Voor verwerking monster mengen.
g-kracht	Advies 2000g, toegestane range is 1500-2500g.
Tijd	10 minuten.
Temperatuur	4°C.

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in aliquots van 0,9 ml. Er worden bij voorkeur 6 aliquots van 0,9 ml opgeslagen.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$.

11.8 Feces

Afname

Type buis	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Temperatuur	Kamertemperatuur (tot bewerking).
Tijd tot invriezen	Maximaal 12 uur.

Bewerking

Homogenisatie	Homogeniseren en niet-homogeniseren zijn beide toegestaan.
---------------	--

Opslag

Aliquotering	Er worden bij voorkeur 5 porties van circa 5 gram opgeslagen.
Type buis	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$ in polypropyleenbuizen of opslagcontainers met bewezen geschiktheid voor bewaartemperaturen van $\leq -80^{\circ}\text{C}$.

11.9 Vriesweefsel

11.9.1 Ingevroren biopten

Afname

Tijd tot invriezen Na uitname direct ter plekke invriezen.

Opslag

Type buis Geen afspraak.
Temperatuur Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$.
Invriezen gebeurt bij voorkeur door plaatsing in gekoeld isopentaan (snel vriestraject).
Bij het direct invriezen van vials mag men gebruikmaken van vloeibare stikstof.

11.9.2 Ingevroren resectieweefsels

Afname

Proces In overleg en met instemming van de afdeling Pathologie.
(NB. Diagnostiek heeft prioriteit)

Temperatuur Na uitname zo snel mogelijk invriezen, bij voorkeur in de ruimte van uitname.

Opslag

Type buis Geen afspraak.
Hoeveelheid Aangeven in aantal eenheden van (circa) $0,5\text{ cm}^3$.
Temperatuur Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$.
Invriezen gebeurt bij voorkeur door plaatsing in gekoeld isopentaan (snel vriestraject).
Bij het direct invriezen van vials mag men gebruikmaken van vloeibare stikstof.

11.10 Formoline-gefixeerd paraffine-ingebed (FFPE)-weefsel

11.10.1 FFPE biopten

Afname

Tijd tot fixatie Na uitname direct ter plekke onder formoline brengen.

Bewerking

Inbedden Materiaal wordt ingebed in paraffine.

Opslag

Temperatuur Materiaal wordt opgeslagen bij kamertemperatuur.

11.10.2 FFPE resectieweefsels

Afname

Proces In overleg en met instemming van de afdeling Pathologie.
(NB. Diagnostiek heeft prioriteit)

Tijd tot fixatie Na uitname zo snel mogelijk onder formoline brengen.

Bewerking

Inbedden Materiaal wordt ingebed in paraffine.

Opslag

Hoeveelheid Hoeveelheid dient te worden aangegeven in aantal eenheden van (circa)
0,5 cm³.

Temperatuur Materiaal wordt opgeslagen bij kamertemperatuur.

11.11 DNA uit bloed

Afname

Type buis	Standaard EDTA buis, geen gel, geen proteaseremmers. BD buis 368457 of gelijkwaardig.
Type naald	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Temperatuur	Afhankelijk van tijd tot bewerking dienen de buizen te worden bewaard bij kamertemperatuur, 4°C of $\leq -20^{\circ}\text{C}$.
Tijd tot bewerking	DNA isolatie (of isolatie van buffy coat) dient zo snel mogelijk plaats te vinden. Tussentijdse opslag kamertemperatuur: opwerken op dag van afname. Tussentijdse opslag 4 °C: binnen 4 weken opwerken. Tussentijdse opslag $<-20^{\circ}\text{C}$: bij voorkeur binnen 3 maanden opwerken.

DNA isolatie

Protocol	Gezien de verschillen in technieken worden alleen eisen aan het eindproduct gesteld.
DNA concentratie	Na de isolatie moet de DNA concentratie en kwaliteit van de stockoplossing worden bepaald met behulp van, respectievelijk, de OD-260 nm en OD-ratio 260-280 nm of met behulp van fluorimetrie.

Opslag

Aliquotering	Materiaal wordt opgeslagen in een stockoplossing. De stockoplossing wordt opgeslagen in minimaal twee aliquots. Het heeft de voorkeur 3 à 4 aliquots op te slaan.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij 4°C of wordt ingevroren bij $\leq -20^{\circ}\text{C}$. Na verdunnen tbv uitgifte worden de oplossingen opgeslagen bij 4°C.
PIM gegevens	Aan centrale database wordt concentratie ($\mu\text{g}/\text{ml}$) aangeleverd. Aan centrale database wordt OD-ratio 260 – 280 nm aangeleverd.

Kwaliteitsuggestie

Indien de concentratie van het DNA $\leq 10 \mu\text{g}/\text{ml}$ dan niet opslaan en opnieuw DNA isoleren bij volgende bloedafname.
Bij een DNA concentratie tussen $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ en $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ wel opslaan maar ook opnieuw DNA isoleren bij volgende bloedafname.

11.12 Isolatie van viabele cellen (LML)

Alle handelingen dienen steriel uitgevoerd te worden.

Bronmateriaal (bloed)

Type buis	2-4 10 ml Heparine buizen.
Type naald	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Temperatuur	Buizen tot bewerking bewaren bij kamertemperatuur.
Tijd tot invriezen	Binnen 24 uur na afname invriezen.

Bronmateriaal (beenmerg)

Type buis	Heparine buis (30 ml max.).
Type naald	Geen afspraak, wordt als niet kritisch beschouwd.
Temperatuur	Buis gedurende transport op kamertemperatuur.
Tijd tot invriezen	Cellen moeten binnen 24 uur na afname ingevroren zijn.

Isolatie van Cellen

Methode	Cellen worden uit het bloed geïsoleerd d.m.v. dichtheidsscheiding centrifugatie.
Medium	Dichtheids-scheidingsmedium moet 1.077 g/ml zijn.
Lysis	Dichtheids-scheiding mag worden gevolgd door erythrocyten-lysis met een hypotoon medium. Dit is echter niet verplicht.
Tijd	Cellen moeten binnen 24 uur na afname ingevroren zijn.

Opslag

Opslagmedium	10% cryoprotectant (meestal 10% DMSO).
Aliquots	1-8 ampullen (1ml) à 10x10E6 cellen/ml. Als er minder dan 10x10E6 cellen aanwezig zijn, worden bij voorkeur 2 ampullen van 2x10E6 cellen/ml opgeslagen. Als er ook niet genoeg materiaal aanwezig is voor 2 ampullen van 2x10E6 cellen/ml hoeven er geen cellen opgeslagen te worden.
Type buis	Geen afspraak.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij $\leq -130^{\circ}\text{C}$.

11.13 RNA isolatie uit viabele cellen (LML)

RNA isolatie uit intacte cellen

Bronmateriaal	Viabele cellen uit bloed of beenmerg, vers of vers ontdooid.
RNA concentratie	Concentratie van de RNA oplossing moet bepaald worden met behulp van de OD 260 nm of met fluorimetrie.
Kwaliteitscontrole	De kwaliteit van het RNA wordt bepaald door analyse van het 18S en 28S rRNA middels een agarosegel elektroforese of bijvoorbeeld een BioAnalyzer.
Opslagtemperatuur	RNA zal bij voorkeur worden bewaard als ethanol precipitaat bij $\leq -80^{\circ}\text{C}$. Opslag in water geeft mogelijk kwaliteitsverlies bij herhaald ontdooien en invriezen.
PIM gegevens	Aan centrale database wordt concentratie ($\mu\text{g/ml}$) aangeleverd.

11.14 DNA isolatie uit viabele cellen (LML)

DNA isolatie uit intacte cellen

Bronmateriaal	Viabele cellen uit bloed of beenmerg, vers of vers ontdooid.
DNA concentratie	Na de isolatie moet de DNA concentratie en kwaliteit van de stockoplossing worden bepaald met behulp van, respectievelijk, de OD-260 nm en OD-ratio 260-280 nm of met behulp van fluorimetrie.
Kwaliteitscontrole	Op DNA moet een standaard PCR kunnen worden uitgevoerd. Indien een lab routinematig DNA isoleert is deze controle niet noodzakelijk op elk sample.
Temperatuur	Materiaal wordt opgeslagen bij 4°C of wordt ingevroren bij $\leq -20^{\circ}\text{C}$. Na verdunnen tbv uitgifte worden de oplossingen opgeslagen bij 4°C .
PIM gegevens	Aan centrale database wordt concentratie ($\mu\text{g/ml}$) aangeleverd. Aan centrale database wordt OD-ratio 260 – 280 nm aangeleverd.

12 Wijzigingen ten opzichte van voorgaande versie(s)

Versie 8.0 ten opzichte van versie 7.0 besproken in het overleg biobankoverleg van 28 mei en 24 september 2015	
Titelpagina	Mutaties in de Parelcoördinatoren aangebracht en nieuwe Parelcoördinatoren toegevoegd, etc.
1	Nieuwe Parel Parkinson toegevoegd.
3.1	Implementatie van biobankafspraken. Tekst toegevoegd over afspraken met alle relevante partijen m.b.t. verzameling van biomaterialen, zowel landelijk als lokaal.
4	Biomaterialen MEN en Parkinson Parels toegevoegd
11	Bij de diverse materialen tekstuele wijzigingen aangebracht/geen inhoudelijke veranderingen. Met name weefselverzameling 11.9 en 11.10 anders geformuleerd.
11.12	Volume heparine bloedbuis voor cel-isolatie opgenomen.
11.13 en 11.14	Kwaliteitsparagrafen RNA en DNA uit (LML) cellen genummerd en aangepast.