

Beste praksis for norske biobanker



- *En nasjonal biobankinfrastruktur*

Andre utgave, versjon 2.1

Forord

Beste praksis for norske biobanker er utarbeidet i fellesskap med flere biobankmiljøer fra Norge. Hensikten med dokumentet er å samle beste praksis mht. etablering og drift av humane biobanker. Målgruppen er de som jobber med biobankdrift og etablering av forskningsbiobanker. Deler av dokumentet kan likevel være aktuelt for andre biobanker.

Ny personvernforordning (General Data Protection Rights, GDPR) trådte i kraft juli 2018, og er tatt inn i denne versjonen (2.1) av dokumentet.

Dokumentet er ment å være dynamisk og har mål om å ta inn over seg endringer som vil forbedre praksiser. Innspill til dokumentet tas derfor imot med takk!

Forfattere versjon 2:

Jeanette Aarem, Jørgen Aarøe, Jonas Bergan, Nina Bertheussen, Thea Wilhelmine Brodtkorb, Sandra Amalie Dybos, Turid Eide, Randi Gislefoss, Jostein Greve, Lill Anny Gunnes Grøseth, Astrid Solberg Gundersen, Åse Kristin Skain Hansen, Anita Haugan, Line Helgesen, Sanna Johannesson, Kristin Jonsdottir, Randi Kristoffersen, Ann Cathrine Kroksveen, Solveig Kvam, Elin Kyllø, Marianne Lauritzen, Isabelle Budin Ljøsne, Vegard Marschhäuser, Øyvind Løveseter Mikkelsen, Lise Norøy, Kurt Jøran Nyland, Odd Harald Olsen, Karina Standahl Olsen, Liv Paltiel, Elsa Roland, Toril Rolfseng, Ann Helen Røstad, Robert Skar, Haakon Skogseth, Berge Solberg, Hege Dahlen Sollid, Nina Stensrud, Anne Hedvig Morgenstjerne Sundet, Kristin Sørensen, Liv Wenche Thorbjørnsen, Anne Kari Tveter, Lars Ursin, Morten Øien

Forfattere versjon 1:

Torbjørn Aarsland, Jørgen Aarøe, Babak Asadi-Azarbaijani, June Botten, Turid Eide, Randi Gislefoss, Astrid Solberg Gundersen, Jostein Halgunset, Kari Harbak, Jennifer Harris, Anita Haugan, Line Helgesen, Dominic Anthony Hoff, Kristian Hveem, Marianne Lauritzen, Isabelle Budin Ljøsne, Vegard Marschhäuser, Øyvind Løveseter Mikkelsen, Marit Næss, Odd Harald Olsen, Randi Otterstad, Liv Paltiel, Elsa Roland, Will Rook, Ann Helen Røstad, Ole Martin Ryen Sand, Robert Skar, Berge Solberg, Liv Wenche Thorbjørnsen, Beate Iren Vestli, Morten Øien

Sekretariat:

Liv Paltiel liv.paltiel@fhi.no

Turid Eide tureid@ous-hf.no

Elsa Roland elsa.roland@ous-hf.no

Vegard Marschhäuser vegard.marschhauser@ntnu.no

Innhold

1. Bakgrunn og hensikt.....	5
2. Lovverk som regulerer biobankvirksomheten	5
3. Planlegging, opprettelse og organisering av biobank	6
3.1 Planlegging av biobank	6
3.2 Opprettelse og godkjenning fra REK.....	6
3.3 Ansvarfordeling og organisering av biobanken.....	7
4. Infrastruktur	10
4.1 Lagringsfasiliteter	10
4.2 Beredskapsplaner	15
4.3 IT-systemer	15
5. Helse, miljø og sikkerhet (HMS).....	17
6. Kvalitetsstyring.....	23
6.1 Opplæring	24
6.2 Informasjonssikkerhet	27
6.3 Dokumentstyring.....	30
6.4 Implementering av nye metoder og prosesser.....	31
6.5 Utstyr og vedlikehold av utstyr.....	31
6.6 Kvalitetskontroller og holdbarhetsstudier	32
6.7 Avvikssystem	35
6.8 Revisjon av kvalitetssystem og dokumenter.....	36
6.9 Sertifisering og akkreditering	36
7. Økonomi	36
8. Innsamling av biologisk materiale.....	37
8.1. Samtykke, deltakerrettigheter og informasjon til deltaker.....	37
8.1.1 Samtykke	37
8.1.2 Deltakerrettigheter og informasjon til deltaker.....	37
8.2. Prøvehåndtering.....	38
8.2.1 Valg av prøvemateriale.....	38
8.2.2 Innsamling/prøvetaking	41
8.2.3 Merking av prøver	44
8.2.4 Prosessering	44
8.2.5 Lagring av prøver	46
8.2.6 Destruksjon av prøver.....	48
8.2.7 Pakking og forsendelse av biologisk materiale	48
9. Bruk og tilgang til forskningsbiobank.....	53
9.1 Tilgangsregler.....	51

9.2. Uttak av prøvemateriale.....	54
10. Revisjon av biobankdrift og avslutning.....	54
10.1 Revisjon av eksisterende biobanker.....	55
10.1.1 Diagnostiske- og behandlingsbiobanker.....	55
10.1.2 Forskningsbiobanker	55
10.2 Avslutning av forskningsbiobank.....	56
10.3 Destruksjon.....	56
11. Definisjoner.....	56

1. Bakgrunn og hensikt

Beste praksis brukes for å beskrive hvordan man best kan utføre en arbeidsoppgave. Det finnes en rekke internasjonale beste praksis for biobanker (BBP), som for eksempel [OECD Best Practices for Biological Resource Centres](#) og [ISBER Best Practices for Repositories, Collection, Storage, Retrieval and Distribution of Biological Materials for Research](#). Disse dokumentene gir mange gode føringer, men er omfattende og ikke alltid tilpasset norske behov. Hensikten med dette dokumentet, er å gi en enkel innføring i hva som er beste praksis for norske humane biobanker.

De norske BBP er utformet slik at:

- De inneholder lenker til alle relevante dokumenter, skjemaer, samt lover og regler som er nødvendig for å drive en biobank i Norge
- De gir føringer for hvordan man best kan utnytte norske biobankressurser i henhold til gjeldende norsk regelverk og etikk

BBP er utviklet av en gruppe frivillige biobankaktører tilhørende partnerne i Biobank Norge. Arbeidet med BBP ble påbegynt høsten 2012 og dokumentet har vært på høring til aktuelle partnere. Versjon 2.0 har forsøkt å spisse dokumentet mer. Gyldig versjon er tilgjengelig på www.bbMRI.no og vil bli oppdatert etter behov.

Hva er en biobank?

En biobank er en samling av humant biologisk materiale. Humant biologisk materiale forstås som organer, deler av organer, celler og vev og bestanddeler av slikt materiale fra levende og døde mennesker. Det finnes ulike typer biobanker:

- Diagnostisk biobank (materiale samles inn for diagnostiske formål)
- Behandlingsbiobank (materiale innhentes og brukes for å behandle pasienter)
- Forskningsbiobank (materiale samlet inn i forbindelse med forskning). Forskningsbiobanker kan videre inndeles i prosjektspesifikke eller generelle, herunder populasjonsbiobanker

Samlinger av biologisk materiale er ikke i seg selv å anse som personopplysninger. Dette fulgte tidligere i norsk rett av Personvernemndas vedtak, og følger etter implementeringen av den europeiske personvernforordningen (GDPR) direkte av loven. Som hovedregel vil imidlertid navn og annen helseinformasjon være knyttet til det biologiske materialet som oppbevares, og dermed vil krav som følger av GDPR ofte også være relevante for biobankvirksomhet.

Overordnede prinsipper

Biobanker og forskning basert på biobankmateriale skal styres etter prinsipper om åpenhet, ansvarlighet, bærekraftig virksomhet og respekt for deltakernes menneskeverd, grunnleggende friheter og menneskerettigheter.

2. Lovverk som regulerer biobankvirksomheten

For forskningsbiobanker gjelder [Helseforskningsloven](#). Forskningsbiobanker vil som regel være koblet til helseopplysninger. Derfor vil aktuelt lovverk for biobankvirksomheten være:

- Personopplysningsloven, inkludert GDPR
- Helseregisterloven
- Lov om behandlingsbiobanker
- Helsepersonelloven
- Pasientrettighetsloven

- Forskrift om befolkningsbaserte helseundersøkelser

For forskning generelt gjelder:

- Menneskerettsloven
- Forskningsetikkloven

Det er de Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) som er forvaltningsorganet for forskningsbiobanker og som skal godkjenne etablering av forskningsbiobank. Se [regler og rutiner på REKs nettside](#).

3. Planlegging, opprettelse og organisering av biobank

3.1 Planlegging av biobank

God planlegging er viktig med tanke på at biobanken skal favne formålet med opprettelse og bruk. En gjennomført og god planlegging, hensiktsmessig organisering og et dekkende samtykkeskriv vil være avgjørende for bruk av biobankmaterialet. Dette vil også kunne bidra til at man slipper å søke om ny, endret eller utvidet bruk av materialet. Å vurdere hva som er hensiktsmessig mht. biobankens størrelse, omfang, organisering, et eventuelt samtykkes detaljgrad og kobling til dataregistre, anbefales å prioritere under planleggingen.

Forskningsbiobank

I planleggingsfasen bør man vurdere størrelse og omfang av en forskningsbiobank mht. formål og fremtidig bruk.

En **prosjektspesifikk forskningsbiobank** er knyttet til en prosjektprotokoll og et spesifikt samtykke.

En **generell forskningsbiobank** opprettes med tanke på at flere prosjekter kan benytte biobankmaterialet til fremtidig forskning og er gjerne koblet til et tilhørende register. Generelle forskningsbiobanker er basert på et bredt samtykke.

3.2 Opprettelse og godkjenning fra REK

Opprettelse av biobank

Enhver biobank skal opprettes, godkjennes og styres i henhold til relevante [lover og forskrifter](#).

Søknad om opprettelse av forskningsbiobank skal være i henhold til interne retningslinjer. Innsamling, oppbevaring og bruk av humant biologisk materiale til forskning kan ikke starte før det er gitt samtykke og forskningsbiobanken er vurdert og godkjent av en [regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk \(REK\)](#). REK melder alle forskningsbiobanker videre til [Biobankregisteret](#). Søknad om forskningsbiobank gjøres i [REKs søknadsportal](#).

Spesifikke biobanker med spesifikk forskningsprotokoll og samtykke, søkes i samme hovedskjema som prosjektsøknad hos REK.

Generelle biobanker (basert på bredt samtykke), søkes i eget skjema hos REK. Merk at REKs godkjenning for generelle forskningsbiobanker kun gir godkjenning for innsamling og oppbevaring av humant biologisk materiale. Enhver bruk av en generell forskningsbiobank til prosjekter skal på selvstendig grunnlag søkes REK og må være forhåndsgodkjent før prosjektet kan starte.

Diagnostikk- og behandlingsbiobanker meldes direkte til [Biobankregisteret](#), Folkehelseinstituttet og reguleres av Lov 21. februar 2003 nr. 12 om behandlingsbiobanker (behandlingsbiobankloven).

3.3 Ansvarfordeling og organisering av biobanken

Biobankledelse og ansatte

Biobanken skal ha en ansvarshavende person med medisinsk eller biologisk utdanning av høyere grad som har ansvar evt. delegert ansvar for daglig drift.

Ansvarshavende person har ansvar for:

- Den daglige driften av biobanken
- At tilgang til og bruk av biobanken har nødvendige retningslinjer og er i tråd med institusjonens overordnede prosedyrer
- Å sikre at innsamling, registrering, oppbevaring, behandling og destruksjon av materiale foretas på en etisk forsvarlig måte i samsvar med regelverk og interne retningslinjer
- Informasjonssikkerhet og kvalitetssikring av biobankmateriale i den aktuelle biobank
- Å sende nødvendige meldinger til REK

Biobankens ansatte har som regel overført ansvar for ulike deler av biobankens drift. Det er anbefalt å lage en tydelig oversikt med navn, stilling og ansvarsområde (Lenke 1). Biobankens ansatte skal ha relevant og tilstrekkelig dokumentert utdanningsbakgrunn, erfaring og opplæring innenfor håndtering av biologisk materiale.

Lenke 1:

Personell

Tabell 1: Oversikt personell

NAVN OG STILLING:	ANSVAR SOMRÅDE:
Biobankleder	Administrasjon, personal, økonomi, konsesjon, samtykke, prosjektstyring, overordnet HMS-ansvar
Kvalitetsleder	Kvalitetssikring, kvalitetskontroll i analyser og prosjekter, internkontroll, avviksbehandling, revisjon
Forskningsassistenter (bio-, avdelings-, overingeniører, samt laboratorieteknikere)	Prøveinnsamling, registrering, prøvebehandling, prosjektlogistikk, laboratorieanalyser, websider
Bioinformatiker	Studiedesign, tolking av data
Statistiker	Statistikkanalyse
IT-personell	Datauttrekk

Fagråd/ Forvaltningsgruppe

Større biobanker, biobanker som er klinikkovergripende og biobanker som omfatter flere samarbeidsparter anbefales å ha en forvaltningsgruppe, også kalt fagråd. Forvaltningsgruppens mandat og funksjonstid bør beskrives i biobankens forvaltningsplan eller vedtekter.

Sentrale oppgaver for forvaltningsgruppen kan f.eks. være:

- Å gi råd til ansvarshavende vedrørende retningslinjer for bruk av biobankmaterialet i henhold til gjeldende rutiner, herunder bistå i utarbeidelse av spesifikke retningslinjer relevant for forvaltning og bruk av materiale i aktuell biobank
- Å fortløpende vurdere søknader om tilgang og bruk, og å gi en faglig anbefaling til ansvarshavende i tråd med biobankens retningslinjer
- Å bidra til at gaver av biobankmaterialet og samfunnets interesser blir ivaretatt
- Å samhandle med andre relevante råd/ utvalg/ aktører internt og eksternt
- Å forvalte biobanken slik at den brukes og er tilgjengelig jf. BRIF (Biobank resource impact factor)

Forvaltningsplan

Enhver biobank bør ha en forvaltningsplan (Lenke 2) som beskriver bl.a. organisasjonsstruktur, sammensetning og mandat for fagråd, ansvarsfordelingen og prosedyrer for håndtering av biologisk materiale.

Lenke 2:

Forvaltningsplan bør bl.a. inkludere:

- Biobankens organisasjonsstruktur/kart, formål og tilhørighet (universitet, sykehus, helseforetak)
- Sammensetning bør inkludere aktuelle interessenter, men bør ikke være for stort (5-7 representanter anbefales) og bør bestå av medlemmer med nødvendig faglig og vitenskapelig kompetanse. Anbefalt funksjonstid for utvalgets medlemmer er fire år.
- Ansvarshavende for biobanken bør utpekes i samarbeid med involverte klinikker
- Finansieringsplan
- Prosedyrer for driften av biobanken som forskningsinfrastruktur, for eksempel:
 - Innsamling, lagring og sikring av biologisk materiale og tilhørende helsedata
 - Tilgang til biologisk materiale og tilhørende helsedata
 - Disponering av biologisk materiale og tilhørende helseopplysninger ved evt. nedleggelse av biobanken
 - Håndtering av reservasjonsretten, innsynsretten og retten til å trekke samtykke
 - Beskyttelse av personvern, herunder risikovurderinger etter GDPR artikkel 32 og eventuelt personvernkonsekvensvurderinger etter artikkel 35
 - Kvalitetssikring
 - Mediekontakt og offentlig engasjement
 - Innhenting av IP-rettigheter
 - Publikasjonspolicy

Mediehåndtering

Biobanker bør ha en plan (Lenke 3) for å besvare henvendelser fra media. Biobanken bør ha som overordnet mål å følge offentlighetsprinsipper og beskytte deltakerne og skal følge institusjonens retningslinjer for dette.

Lenke 3:

Mediehåndtering

Ved de fleste sykehus og institusjoner vil det finnes retningslinjer for mediehåndtering, eksempelvis vil dette håndteres via en kommunikasjonsavdeling.

Spørsmål vedrørende oppgaver som kan skade enkelte deltagere, forskergrupper eller prosjekter skal ikke besvares. Det er viktig å klargjøre forskjellen mellom biobanken og de forskningsprosjektene som utgår fra denne. Biobanken bør avklare på forhånd hvem som svarer på hva når henvendelse fra media mottas.

Når du blir kontaktet av media

- Kan du gi faktiske opplysninger og uttale deg om saker som konkret angår ditt arbeidsfelt (husk at du har mest kunnskap om fagfeltet og journalisten vil snakke med en ekspert)

Når journalisten tar kontakt, husk

- Å få vite navnet på den du snakker med
- Å få vite hvor vedkommende arbeider
- I hvilken sammenheng dine uttalelser skal brukes (er det intervju eller bakgrunnsstoff – intervjusituasjonen krever at man er spesielt aktsom med hvordan en ordlegger seg)

Når journalisten tar kontakt, kan du be om

- Tid til å hente fram opplysninger. Tenk også på formuleringer du har lyst til å bruke, og ting du spesielt har lyst til å framheve
- Tid til å vurdere om du vil svare i det hele tatt, eller henwise til andre ved biobanken (husk å varsle din kollega)
- Å få ringe tilbake til en angitt tid. Da er det viktig at du holder dette løftet

Før et intervju bør du be om

- Å få opplest manus i etterkant, evt. oversendt til gjennomlesing. Dette er særlig viktig dersom du er usikker på å bli korrekt gjengitt
- Å sette frist for når du vil ha manus til godkjenning. Da må du være tilgjengelig
- Å få godkjenne direkte sitater
- Å få opplest tittel og ingress for å se hvilken vinkling journalisten legger opp til
- Å få vite emneområdet og hovedspørsmålene hvis intervjuet skal foregå i radio/fjernsyn

Under intervjuet

- Opptre vennlig og høflig
- Bruk et klart språk så du unngår misforståelser
- Vær varsom med provoserende utsagn
- Be journalisten forklare seg (gjenta/presisere) hvis vedkommende spør uklart
- Svar på det som er ditt arbeidsfelt
- Ikke la deg presse til å svare på noe du ikke har greie på
- Ikke svar på hypotetiske spørsmål
- Unngå i størst mulig grad å si «ingen kommentarer»
- Hvis intervjuet foregår i radio eller fjernsyn er det spesielt viktig å huske at lytterne/seerne ikke har dine faktakunnskaper. Vær derfor konkret
- Er du fornøyd med intervjuet, så husk at en journalist også liker ros for arbeidet som er gjort

Du kan ikke kreve å få

- Endret overskrift, ingress eller mellomtitler, hvis du ikke er sitert direkte feil
- Endret tekst der andre er sitert, eller en tekst som ikke er dine uttalelser
- Innvirke på redigering/klipping som foretas i radio og fjernsyn

4. Infrastruktur

4.1 Lagringsfasiliteter

Skallsikring, adkomst og tilgang

Lokalet som skal benyttes til lagring av biologisk materiale må i utgangspunktet være egnet for bruken, det vil si at infrastrukturen er tilstrekkelig med tanke på adkomst, dimensjoner, adgangskontroll, brannsikkerhet, luftkjøling, renhold, strømforsyning, overvåkingssystemer og reservekapasitet.

Adkomst bør være slik at transport av prøver og oppbevaringsenheter kan utføres på en måte som ikke medfører unødvendig tunge løft for brukere. Heiser og dører må være dimensjonert for flytting av prøver og oppbevaringsenheter, dvs. at disse har tilstrekkelig bredde/høyde og terskelfri adkomst.

Tilgangen til det aktuelle lokalet bør være regulert med ID-kortleser for å kunne loggføre bruken av lokalet. Tilgangen bør begrenses slik at kun akkrediterte brukere av biobanken har adgang, alternativt bør oppbevaringsenhetene være låsbare.

Lokaler og areal

Lokalet bør være av en størrelse og utforming som muliggjør lagring av ønsket volum (medberegnet fremtidige innsamlinger) og type oppbevaringsenheter (for eksempel skap- og kistefrysere, eller større automatiserte fryselagre).

I arealberegning må man også ta høyde for plass til reservekapasitet. Ved oppbevaring av innfrost biologisk materiale bør det alltid finnes tilgjengelig reservekapasitet i nærheten slik at man raskt kan overflytte materialet ved fryserhavari. Reservekapasiteten bør utgjøre minimum 5 % av lagringsfasilitetens totale kapasitet, men endelig bestemmes ut fra en risikoanalyse ved den enkelte biobank. Det bør også vurderes å etablere et eget sikkerhetslager, fysisk adskilt fra den øvrige lagringsfasiliteten.

Det må beregnes tilstrekkelig gulvplass slik at brukere lett kan komme til oppbevaringsenhetene og renhold kan utføres på en tilfredsstillende måte. Det må også være rom for å kunne flytte oppbevaringsenheter inn og ut for eksempel ved havari, kassasjon eller nyanskaffelser.

Sentral driftsovervåking

Ved oppbevaring av innfrost biologisk materiale, bør oppbevaringsenhetene være tilkoblet sentral driftsovervåking med alarmoverføring slik at relevant personell blir varslet dersom temperaturen stiger over angitte grenser. Det må etableres rutiner og settes krav til responstid for håndtering av alarmer og eventuell overflytting av biologisk materiale til reservefrysere. Utrykningstid bør være under en time.

Brannsikkerhet

Biobanken må være tilkoblet et sentralt brannvarslingsanlegg, slik at branntilløp oppdages så tidlig som mulig. Hvis mulig bør lokalet være definert som en egen branncelle og være utstyrt med minimum røykvarsler og CO₂ brannslukkingsapparat. Det anbefales å installere gasslukkeanlegg eller slukkeanlegg med inert luft. Sprinkleranlegg bør unngås, da vann kan gjøre stor skade på lagringsenhetene og annet teknisk utstyr i lokalet.

Brannslukkingsapparat skal være tilgjengelig i umiddelbar nærhet av frysere. Dørene til lagringslokalet skal være merket slik at man kun benytter CO₂ apparat. Brannvesenet bør inviteres på befarung for å gjøre seg kjent og for å legge en plan for slukking, i lokalet og eventuelt inne i lagringsenhetene.

Strømforsyning

Kjøle- og fryserinnretninger bør være tilkoplest prioritert strøm på kurser som er tilpasset apparaturen. Nødstrømsaggregat må være tilknyttet og kunne levere uavbrutt strøm i minimum 48 timer. Anlegget for reservestrøm skal testes og vedlikeholdes etter anbefalte retningslinjer for vedlikehold og testkjøring. Minimum en testkjøring per år bør gjøres med belastning. Tilkobling av UPS (Unabrupted Power Supply) vil i mange tilfeller være helt nødvendig for å skåne elektrisk utstyr og sikre at biologisk materiale ikke går tapt.

Energi og energigjenvinning

Ved bygging av nye lagerfasiliteter eller ved oppdatering av eksisterende anlegg, bør man ta hensyn til og planlegge for en best mulig energiutnyttelse. Det bør foretas en vurdering av ulike energialternativer. Fryseaggregater avgir store mengder overskuddsvarme. Man bør undersøke om denne kan benyttes videre til oppvarming av biobanklokalet eller andre bygg i nærheten. Direkte vannavkjøling av hver enkelt fryseenhet og gjenbruk av det oppvarmede vannet til rom og gulvvarme vil gi den største energigevinsten.

Romtemperatur

Romtemperaturen bør ikke overstige 22 °C i lokaler hvor det oppbevares fryseenheter. Det må installeres romkjølingsanlegg, eventuelt et sentralt kjøleanlegg for å forhindre oppvarming av lokalet. Det kan vurderes å installere reservekjøling i tilfelle driftsstans på ordinært anlegg. Direkte vannavkjøling av den enkelte fryser er også et godt og energieffektivt alternativ. Oppbevaringsenheter bør stå skjermet for direkte sollys og andre varmekilder som radiatorer og lignende.

Støy

I større lagerlokaler bør kjøle-/fryserinnretninger samt ventilasjon og kjølesystemer som benyttes være så støysvake som mulig. Dersom det er mulig bør utstyr som avgir mye lyd plasseres på egne rom. Det bør vurderes støydempende tiltak i lagerlokaler med høyt støynivå dersom ansatte oppholder seg der i lengre perioder.

Belysning

Belysning der arbeid utføres må tilpasses arbeidsoppgavene. Allmennbelysning i lagerlokalet bør være >300 lux, slik at identifisering av oppbevaringsinnretninger, stativer, bokser og prøver kan utføres på en rask og hensiktsmessig måte. Punktbelysning som gir gode synsforhold (>500 lux) bør vurderes dersom arbeid med enkeltrør skal utføres i lagerlokalet. Samtidig må ikke belysning være av en art som påvirker prøvematerialets integritet (f.eks. gjennom oppvarming eller degradering av materiale).

Temperaturkontroll av fryser og lagringsinnretninger

Virksomheten må definere hvilket kvalitetsnivå som er godt nok for det aktuelle formålet og de krav man skal tilfredsstille, inkludert krav til nøyaktighet og presisjon i målemetodene som benyttes. Uansett hvilket kvalitetsnivå man velger som standard, bør man vite hva man måler og hvilke feilkilder som påvirker resultatene. Dette er beskrevet utførlig i lenke 4-8.

Lenke 4:

Kvalifisering av brukstermometer før oppstart

Denne rutinen utfyller leverandørenes egne sertifikat for sensorer, og vil dokumentere hele kjeden med sensor og måle- og rapporteringssystem.

Begynn med å sette krav til maksimum forskjell mellom referansetermometer og sensor/brukstermometer.

Både brukstermometeret og referansetermometeret må stå fysisk plassert i et medium som sikrer identisk og stabil temperatur over den tiden målingene tar. Temperaturen under kvalifiseringen skal tilsvare den normale driftstemperaturen for lagringsenheten. Målingene fra brukstermometeret skal leses ut fra det systemet brukstermometeret står tilkoplest under regulær drift. Kvalifiseringen gjøres enklest før sensoren blir montert i lagringsenheten.

Det vil ikke være mulig å oppnå målinger som er direkte sammenlignbare dersom den ene eller begge sensorene står plassert i luft, eller at lagringsenheten er i regulær drift.

Følgende kjølemedier kan benyttes for å sikre en (mest mulig) representativ og stabil temperatur:

- -196°C: Begge sensorer plassert i nitrogentermos med nitrogen i væskefase
- -80°C: Begge sensorer plassert i en blanding av tørris-pellets og etanol, metanol eller isopropanol, i en nitrogen-termos, alternativt i et plast- eller glassbeger plassert i en tilpasset isoporboks. Blandingen vil holde stabil temperatur på -79°C til -82°C så lenge det bobler svakt, dvs inntil tørrisen er oppbrukt. Det bør helst være tørris til topps i væsken for å unngå soner.
- -20°C: Begge sensorer plassert i en blanding av 3 volumdel knust is og 1 volumdel salt, i en termos. Denne blandingen vil holde -20°C til -22°C i noen timer.
- 0°C: Begge sensorer plassert i en blanding av knust is og vann, i en termos.

Det er tilstrekkelig med 6-10 synkroniserte målinger med 1-2 minutters mellomrom. Avviket mellom de to termometrene er lik gjennomsnittsverdien av de parvise forskjellene mellom brukstermometeret og referansetermometeret.

Lenke 5:

Kvalifisering av alarmfunksjon før oppstart

Denne rutinen bør utføres for alle enheter der det er intern eller ekstern alarmfunksjon som skal varsle om avvik.

Simulert avvik utløses enten ved å stoppe kjølekompressoren, eller ved å varme opp sensoren. Hensikten er å verifisere at alarmen blir utløst ved innstilt temperaturgrense. Enkleste måte er å varme opp sensoren. Dette kan gjøres under drift uten å skade eller påvirke omgivelsene, ved å bruke en vanlig hårføner og blåse direkte på sensoren, eller med fingrene om man kommer til. Det er ikke nødvendig å varme opp omgivelsene.

Lenke 6:

Kartlegging av lagringsmiljø under normal drift

Denne rutinen dokumenterer temperaturen ved forskjellige posisjoner i en lagringsinnretning under normal drift.

Kartleggingen bør utføres ved å plassere sensorer i områder som er representative for lagringstemperaturen i materialet. I innretninger med kjøleflate integrert i veggene, er hjørnene de best nedkjølte områdene. Her bør man minimum kartlegge øvre og nedre del sentralt i innretningen.

I innretninger med kjøleaggregat og sirkulasjonsvifte plassert utenfor kammeret, er hjørnene de dårligst nedkjølte områdene, og kartleggingen må inkludere disse områdene. Antallet sensorer styres av tilgjengelig utstyr og formelle krav som virksomheten er underlagt.

Enheter med aktiv kjøling i veggene: Minst 3-punkts måling, med sensorer plassert i midten av lagringsarealet, fordelt øverst, i midten og nederst i et tomt stativ eller på innmonterte hyller. Sensorene må ikke være i kontakt med overflatene i lagringsenheten (min. 5 cm avstand).

Enheter med passive veggflater: Minst 3-punkts måling, med sensorer plassert i et hjørne øverst, i midten ved en veggflate, og i et hjørne nederst i enheten. Det anbefales å bruke 6 til 9 punkts målinger. Sensorene må ikke være i kontakt med overflatene i lagringsenheten (min. 5 cm avstand).

Det bør utføres synkroniserte målinger med 1-2 minutters intervall i minst 1 time og gjerne lengre. Den beste kartleggingen får man dersom målingene utføres med 15-30 minutters intervall over 24 timer. Temperaturen bør ikke overstige -70 °C i noen av de målte posisjonene for en ultrafryser, eller -18°C i en regulær fryser.

Målingene kan også sammenlignes med samtidige målinger fra brukstermometeret i innretningen.

Lenke 7:

Periodisk kontroll av brukstermometer under rutinemessig drift

Biobanken bør bestemme hvor ofte sensor/brukstermometer skal kontrolleres for å se om den fortsatt tilfredsstiller krav til maksimum forskjell mellom referansetermometer og sensor/brukstermometer.

Dette kan f. eks. gjøres ved at sensoren kvalifiseres på ny (som beskrevet i Lenke 12) hver gang en lagringsinnretning tas ut av drift for vedlikehold eller avising. Dersom dette ikke gjøres, kan en slik periodisk kontroll utføres med maksimum 2 års intervall i samsvar med anbefaling gitt i NA Dok 26b Krav til kalibrering og kontroll av termometre for akkrediterte laboratorier, kap. 4.2.1. For ultrafrysere er det hensiktsmessig at denne periodiske kontrollen sikrer av-ising av lagringsenheten med regelmessige intervall.

Lenke 8:

Kontroll og dokumentasjon av lagringstemperatur under rutinemessig drift

Beste praksis er å kontrollere og dokumentere lagringstemperatur for fryser og andre lagringsenheter ved rutinemessig drift. Det bør installeres et system for kontinuerlig logging av temperatur, der det innmonterte brukstermometeret er kontrollert mot et referansetermometer, og det er dokumentert hvor stort avviket er mellom brukstermometeret og lagringsmiljøet det skal logge. Anbefalt intervall for logging er 5-30 minutter.

Dersom man ikke har et automatisk system, bør man registrere kvaliteten på lagringsmiljøet med visse intervall, f. eks. en gang per dag. Brukstermometeret kan da plasseres i en masse på et representativt sted i frysekammeret. Aktuell måling og minimum- og maksimumsverdier bør avleses og loggføres daglig til fast tid. Brukstermometeret nullstilles etter hver avlesning, og bør valideres i samsvar med beskrivelsen i Lenke 12.

Daglig logging av temperaturer bør settes inn i et arkivsystem, slik at temperatur på prøver lagret i de ulike lagringsenheter til enhver tid er mulig å dokumentere ved evt. prosjektforespørsler. Uavhengig av om temperaturkontroll skjer automatisk eller manuelt, må det på forhånd være satt krav til minimums- og maksimumstemperatur, og ved overskridelse av disse skal prosedyrer for alarmering og evt. aksjonering iverksettes.

Elektronisk temperaturmonitorering

Med et automatisk temperaturmonitoreringssystem, kan man overvåke det biologiske materialet i en fryser. Man vil automatisk samle inn informasjon om temperaturen i fryseren og alarmen vil gå hvis innstilte grenseverdier overskrides. Med et slikt system vil man få en kontinuerlig overvåkning som gir en automatisk dokumentasjon og sporbarhet. Flere og flere tidsskrift etterspør temperaturlogg av prøver ved publisering. Med et elektronisk temperaturmonitoreringssystem kan man enkelt hente ut historikken til prøvene for å lage grafer og lister på dette.

Drift og vedlikehold

Renholdet i lagerlokalet skal følge standard for kontorvask og bør utføres minimum en gang per uke eller iht. den respektive organisasjons rutiner. Det bør etableres vedlikeholdsrutiner for oppbevaringsinnretninger, og utarbeides en protokoll med oversikt og beskrivelse av vedlikeholdets karakter, frekvens og ansvarsforhold: f.eks. avising og støvsuging av filter.

Valg av fryser evt. nitrogentank

Ved anskaffelse av fryser må man vurdere hvorvidt man ønsker en skapfryser eller en kistefryser. En skapfryser har åpning i front og tar opp betydelig mindre gulvplass enn en kistefryser. Det vil si at man får lagret flere prøver per kvadratmeter enn ved bruk av kistefrysere. Skapfrysere har normalt aktive kjøleflater i de tre vertikale veggene, samt i tak og bunn, men passiv isolasjon i døren. Kistefrysere har toppåpning og normalt aktiv kjøleflate i øverste 2/3 av alle fire sideveggene, og passiv isolasjon i bunn og lokk.

Ulempen med skapfrysere er at de er utsatt for såkalt kulderas ved åpning. Kald luft er tyngre enn varm luft slik at luften i fryseren vil «renne ut» ved åpning og føre til en midlertidig temperaturøkning i fryseren. Når den kalde luften renner ut, trenger varm, fuktig luft inn fryseren, noe som gir kondens og ising på prøver og interiør. Ved høy åpne- og lukkefrekvens vil dette være ugunstig. Nyere skapfrysere har riktignok løsninger som minimerer kulderas og temperatursvingninger, men ved langtidslagring av biologisk materiale anbefales bruk av kistefrysere.

Ved lagring av levende celler er det vanligst å benytte nitrogentanker der prøvene enten lagres i flytende nitrogen eller i gassfasen som holder - 196 °C. Nitrogenlagring forutsetter jevnlig bytte av nitrogentanker eller mulighet for tilkobling til sentral nitrogentilførsel, noe som enkelte steder kan by på utfordringer. Et alternativ er mekaniske (kompressorbaserte) kryofrysere som er kistefrysere som holder temperatur ned mot - 150 °C. Denne løsningen er særlig sårbar for driftsstans og kun anbefalt dersom nitrogenlagring er utelukket. Både nitrogentanker og mekaniske kryofrysere er kostbare, med en startpris på om lag 150.000 eks mva.

Størrelsen og format på fryser avgjøres som regel av hva man har plass til. Prismessig lønner det seg ofte å kjøpe en stor fryser, da de kostbare elementene er kjølesystemene, ikke selve boksen. Det er uansett viktig å sjekke at fryserens dimensjoner er i samsvar med størrelses- og vektbegrensninger på dører og heiser, samt gulvets bæreevne i lagringslokalet.

Stativene ("racks") som benyttes i kistefrysere og skapfrysere er forskjellige, slik at det kan være en fordel å ha samme format dersom man har flere fryser fra før, eller for eksempel har en reservefryser som skal benyttes ved fryserhavari. Stativer kjøpes ofte sammen med fryserne og utgjør en ikke ubetydelig andel av kostnaden. Det finnes et utall varianter av stativer tilpasset ulike fryser og bokser. Her må man sjekke hva som passer best til sitt formål.

Serviceavtaler for utstyr

Ved innkjøp av store tekniske installasjoner eller teknisk utstyr, som for eksempel fordelings- eller ekstraksjonsroboter, bør det inngås serviceavtaler i forbindelse med anbud eller innkjøpskontrakter. For mindre laboratorieutstyr bør det eventuelt vurderes å inngå slike avtaler i ettertid, da det for disse kan finnes ulike leverandører å velge mellom.

Nærlagring versus fjernlagring

Tilgang til egnede areal for lagringslokaler kan være vanskelig, dette gjelder spesielt for sykehusene der arealmangel er et stort problem. Dette betyr at materiale må prioriteres i forhold til behovet for nær- eller fjernlagring. Prøver som er mye i omloop vil måtte lagres i nærlager, mens prøver som f.eks. lagres for fremtidig bruk kan sendes til fjernlagre. Ved en transport av det biologiske materiale mellom laboratorier og lagringsfasilitetene må man planlegge godt med tanke på avstand, lagringstemperatur og mengde materiale som skal transporteres. Ved overflytting av frosset materiale skal prøvene transporteres i egnede beholdere/transportkasser (se også transport av prøver under prøvebehandling).

4.2 Beredskapsplaner

Beredskapsplaner skal vise varsling, organisering og ressurser for en krisesituasjon, f.eks. ved brann, innbrudd, strømbrudd og fryserhavari. Beredskapsplaner skal være tilgjengelige, kjent for de ansatte, oppdaterte og funksjonelle, samt være koordinert med interne retningslinjer, berørte myndigheter og andre relevante aktører. Beredskapsplaner er basis for god håndtering av ulykker, skader og andre ekstraordinære situasjoner som kan påvirke biobankens drift og sikkerhet.

4.3 IT-systemer

Om informasjonsbehandling

Innsamling av humant biologisk materiale med tilhørende informasjon i biobanker stiller krav til *hvilken* informasjon som innhentes, og *hvordan* informasjon om prøve og donor behandles og lagres. Det fysiske materialet og informasjonen om dette lagres ofte over lang tid, og har potensielt stort bruksområde. Det er avgjørende for god forskning at dette lagres på en sikker og person-uavhengig måte. Slik kan biobanker utnyttes til det fulle, med høy kvalitet og troverdige analyseresultater.

IT-systemer og sikkerhet

Materialet og tilhørende informasjon skal oppbevares og lagres indirekte identifiserbart, dette gjelder også ved utlevering til forsker eller ved forsendelse. All behandling av opplysninger skal ivareta personopplysningsvernet. Materialet bør ved lagring være merket med en unik (visuell) prøve-id og/eller strekkode (1D/2D) som viser til informasjon lagret elektronisk på sikret område/server. Et Biobank/LIMS/sporingssystem vil ivareta av-identifisering og lagring av informasjon. Systemet bør oppdateres ved enhver aktivitet omhandlende materialet, som for eksempel ved forflytning eller uttak til forskning, slik at biobanken kan ivareta ettersyn og dokumentasjon. Materialet i en biobank bør registreres med gjeldende informasjon- og samtykkeskriv, og den prosedyren som ligger til grunn for innsamlingen.

For biobanker som etableres i virksomheter som omfattes av Norm for informasjonssikkerhet i helsesektoren (NORMEN), vil IT-systemer og sikkerhetsløsninger også måtte oppfylle de krav som følger av denne.

Standarder

Det er utarbeidet CEN/TS-standarder som beskriver prosedyrer for innsamling av materialet for ulike formål, samt hvilken informasjon som skal eller bør dokumenteres. Det henvises til disse standardene for alle typer materiale som samles inn (<http://www.bbmri-eric.eu/services/standardisation/>) .

Informasjon som er felles for alle prøver, og som er gitt for inklusjon- og eksklusjonskriterier vil ofte kun være nødvendige å dokumentere i en prosedyre. Informasjon som derimot vil variere, som for eksempel pre-analytiske variable, bør registreres som verdier tilknyttet egne, søkbare og sporbare variabler.

Eksempler:

For vev (hele eller deler av organer, skive- eller biopsi-uttak, vevsaspirat)

- Prøvedato
- Fødselsnummer (krypteres) og/eller studiespesifikt løpenummer
- Klokkeslett stopp blodtilførsel (for utregning av varm ischemi)
- Klokkeslett uttak preparat (for utregning av kald ischemi)
- Klokkeslett frys
- SNOMED T-kode eller SNOMED-CT
- Prøvetakingssted/lokalisasjon (beskriver hvor biopsier er tatt ut)
- Situasjon prøvetaking/visitt (inkludasjon, kontroll, ved behandling etc.)
- Prøvetakingssted/collection site
- Vekt eller volum (SI-enhet)
- Fikserings (N2 eller formalin)

For blodfraksjoner (sentrifugert eller usentrifugert fullblod) og andre væsker

- Prøvedato
- Fødselsnummer (krypteres) og/eller studiespesifikt løpenummer
- Klokkeslett prøvetaking
- Klokkeslett frys
- Prøvetakingssted (vene, arterie)
- Situasjon prøvetaking/visitt (inkludasjon, kontroll, ved behandling etc.)
- Prøvetakingssted/collection site
- Blodfraksjon (serum, plasma, fullblod eller buffy coat)
- Antikoagulant (EDTA, Li-heparin, Na-heparin, Citrat etc.)
- Fiksering (for eksempel RNA-stabiliserende væske)
- Volum (SI-enhet)

For andre typer prøvemateriale, som spyttprøver, cerebrospinalvæske eller cellefraksjoner, tas utgangspunkt i ovennevnte variabler.

I tillegg bør et minimum av overordnede kliniske opplysninger registreres og knyttes til materialet for generelle biobanker hvor forskningshypoteser ikke er definert på forhånd. Dette for enklere å trekke ut relevant materiale til medisinsk forskning.

Kliniske data

ICD-10 kode diagnose

ICD-10 kode til subgrupper (komorbiditet)

Sporingsløsninger

Det benyttes ulike dataverktøy for lagring, sporing- og dokumentasjon av informasjon knyttet til innsamling og bruk av humant biologisk materiale i forskningsbiobanker. De ulike som er valgt i de regionale foretakene i Norge listes opp her:

1. Helse Sør-Øst: eBiobank, LabWare LIMS v6. Leverandør LabWare. Oslo Universitetssykehus (OUS), Akershus Universitetssykehus (Ahus), Sørlandet Sykehus og Sykehuset Telemark. I drift fra april 2017. Benyttes for spesifikke og generelle forskningsbiobanker, desentralisert i forskningsgrupper. Per dato er 10 biobanker ved OUS og 2 biobanker ved Ahus registrert.
2. Helse Midt-Norge: Biobyte, versjon 2.4.1, Biobank1. Leverandør Triona. St. Olavs hospital, Sykehuset Levanger, Ålesund sjukehus, Sjukehuset Volda, Molde sjukehus og Namsos sykehus, NTNU og andre helseforetak i Norge og utlandet ved multisenterstudier. I drift fra januar 2009. Brukes i spesifikke og generelle forskningsbiobanker, både sentralisert (Biobank1) og desentralisert hos forskningsgrupper og forskningspost. Per dato er 80 biobanker (innsamlinger) og 65 uttak (bruksprosjekter) registrert.
3. Helse-Vest: LabVantage. Leverandør Softwarepoint. Haukeland universitetssykehus, Stavanger universitetssykehus, Haugesund sjukehus og Førde sentralsjukehus, og Universitetet i Bergen. I drift i løpet av 2018.
4. Helse Nord: EUTRO. Egenutviklet av UiT.

5. Helse, miljø og sikkerhet (HMS)

Alle ansatte må være godt kjent med HMS- rutinene i biobanken.

HMS-rutiner skal fastsettes for håndtering av biologisk materiale og kjemikalier, lab, organisering av arbeid og ergonomiske forhold i henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer.

HMS ved prøvehåndtering skal kartlegges og dokumenteres ved hjelp av risikovurdering, hvor smitterisiko og andre helsefarer er med i vurderingen. Det anbefales også at andre aktuelle arbeidsområder og prosesser risikovurderes med tanke på forebygging og sikring av helse og miljø.

5.1 HMS-rutiner for lab og biobankvirksomhet

HMS-rutiner bør bl.a. omfatte:

- Arbeid med humant biologisk materiale
- Bruk av arbeidstøy og verneutstyr
- Bruk av hansker
- Håndhygiene
- Håndtering og oppbevaring av kjemikalier
- Håndtering og bruk av flytende nitrogen og tørris
- Førstehjelpsutstyr
- Tiltak ved søl og skader
 - Tiltak ved søl og uhell/skade med biologisk materiale
 - Tiltak ved søl eller skade med kjemikalier
 - Tiltak ved uhell med gass
 - Tiltak ved kuldeskader
 - Tiltak ved forfrysninger ved bruk av flytende nitrogen og tørris
 - Tiltak for å forebygge og begrense støy
- Melding av skader

- Benkehygiene
- Rengjøring
- Håndtering, oppbevaring og avhending av risiko- og kjemikalieavfall

Alle punkter er utfyllende beskrevet her (Lenke 9):

Lenke 9:

HMS-rutiner

Bruk av arbeidstøy og verneutstyr

Bruk eget arbeidstøy på lab (kittel, bukse evt. frakk/smittefrakk og sko-overtrekk eller egne sko). Arbeidstøy skiftes daglig, samt ved tilsøling. Hold i størst mulig grad hender vekk fra hår og ansikt.

Vernebriller, punktavsug eller avtrekk brukes ved arbeid der det er nødvendig, både med tanke på kjemikaliebruk og ved fare for sprut.

Bruk av hansker

Ved håndtering av biologisk materiale skal det brukes hansker. Dette gjelder også ved håndtering av kjemikalier. Bruk hansker av riktig type i forhold til det du skal arbeide med.

Ved arbeid med kjemikalier, se i sikkerhetsdatabladet hvilke hansker som skal benyttes for å gi tilstrekkelig beskyttelse for det stoffet som blir brukt.

Hansker bør ikke brukes over lang tid (mer enn 1 time sammenhengende), da dette gjør huden oppbløtt og faren for eksem, sprekker og uttørring øker; om mulig – varier hansketype. Obs! Latexhansker kan forårsake allergi. **NB! Hansker skiftes alltid ved søl!**

Ikke berør rent utstyr med urene hansker – Det bør være tydelig merket på hvilke områder hanskebruk er tillatt/ikke tillatt. Hansker bør ikke benyttes på «ren sone», telefon, dørhåndtak, datautstyr og tastatur hvis dette ikke er tildekket med f.eks. plastfolie.

Hanskene vrenses og kastes etter bruk. Brukte hansker skal ikke brukes på nytt.

Bruk albuen om du må åpne dør uten at hansker er tatt av.

Håndhygiene utføres alltid etter hanskebruk.

Håndhygiene

Håndvask utføres i minimum 30 sekunder etter laboratoriearbeid/-besøk. Dette gjelder også selv om hansker har vært brukt.

Hånddesinfeksjon utføres i minimum 15 sekunder, og bør gjøres etter arbeid med biologisk materiale.

Bruk håndkrem for å hindre tørr og sprukken hud og for å holde hendene myke.

Håndtering og oppbevaring av kjemikalier

Kjemikalier kan utgjøre en fare for arbeidstakers sikkerhet og helse. Eksponering kan skje ved innånding, svelging eller gjennom huden.

Eksponeringsregister er et register for arbeidstakere som er eksponert for visse helseskadelige forhold. Områder som krever registrering av eksponert arbeidstakere omfatter kreftfremkallende

eller arvestoffskadelige kjemikalier, ioniserende stråling, støv fra asbestfiber, helsefarlige stoffer ved bergarbeid og biologiske faktorer. Krav til registrering gjelder spesielt der det tar lang tid fra eksponering til sykdom/skade viser seg. Det finnes flere aktører på markedet som tilbyr slike register.

Kjemikalier skal håndteres på en forsvarlig måte slik at helseskader, brann, eksplosjoner og andre ulykker unngås. Det er derfor viktig å sørge for at nye kjemikalier blir lagret og avhendet på riktig måte – se sikkerhetsdatablad. En oversikt over kjemikaliene og tilhørende sikkerhetsdatablader skal forefinnes i et stoffkartotek som er godt kjent av ansatte ved laboratoriet. *Generelt skal kjemikalier oppbevares i brannskap eller kjemikalieskap.*

Mengde kjemikalier bør holdes nede på et minimum, og substitusjon skal vurderes for å i størst mulig grad unngå bruk av helseskadelige kjemikalier. Ansvar for innkjøp av kjemikalier bør derfor være tillagt kun et begrenset antall personer. Alle produkter blir før eller siden til avfall - noe også som farlig avfall. Tenk derfor miljø allerede ved innkjøp. Sikkerhetsdatablad på norsk skal alltid innhentes før en eventuell bestilling. Her finnes blant annet informasjon for sikker oppbevaring og avhending.

Håndtering og bruk av flytende nitrogen og tørris

Arbeid med flytende nitrogen (-196 °C) krever verneutstyr som kuldeisolerende hansker, ansiktsvern, tette klær og egnet fottøy, slik at bar hud ikke eksponeres for lave temperaturer. Ved bruk av gassformig og flytende nitrogen må arbeidsplassen være godt ventilert, så fare for oksygenfortrengning unngås. Gassdetektor bør brukes når gasser som fortrenger oksygen kan bli sluppet til friluft.

Bruk kun utstyr som er beregnet til flytende nitrogen. Utstyret skal være laget av materialer beregnet til lave temperaturer og det skal være utluftsåpninger så sprengning på grunn av innesperret nitrogen utelukkes.

Kun personell som har fått relevant opplæring bør håndtere komprimerte gasser.

Arbeid med tørris (-78 °C) krever verneutstyr som kuldeisolerende hansker, egnet fottøy og vernebriller med sidebeskyttelse.

Førstehjelpsutstyr

Førstehjelpsutstyr skal være lett tilgjengelig i laboratorier og andre arbeidslokaler. Aktuelt utstyr er:

- Førstehjelpsskap
- Øyeskyller
- Nøddusj

Det bør finnes en rutine for kontroll av slikt utstyr som inneholder hvor hyppig utstyr skal kontrolleres og hvem som har ansvar for dette.

Tiltak ved søl og skader

Det skal finnes rutiner for tiltak ved søl og skade med humant biologisk materiale og kjemikalier. Rutiner for tiltak ved uhell med gass og kuldeskader kan også være aktuelt. Rutinene tilpasses den enkelte biobanks behov ut fra type aktiviteter og kjemikalier som brukes.

Tiltak ved søl og uhell/skade med biologisk materiale

Ved små mengder søl av biologisk materiale skal man tørke opp med sugende papir, vaske med vann og deretter 70 % etanol eller Virkon-løsning (1%). Bruk hansker. Ved større mengder søl og ved kjent/mistenkt smitte bearbeides overflaten med Virkon-løsning (1%), dersom ikke annet regime er gjeldende på arbeidsplassen. La Virkon-løsningen virke i 30 minutter. Skyll med rent vann, eller vask med våt engangsklut / papir som kastes i risikoavfall etter bruk. *Virkon (1%) lages ved å løse 10 ml virkon per liter vann.*

Ved søl på hel hud: Vask eller tørk av sølet. Bruk rikelig med vann. Fukt huden med desinfeksjonsmiddel (f.eks. Antibac hånddesinfeksjon eller 70 % etanol) og la det virke i 10 min.

Dersom man kan ha fått i seg smittestoffer, skal vedkommende testes. Innen kort tid bør det tas en 0-prøve som vil gi status for ulike titer og blodverdier før en ev. påført smitte, for å vise at man ikke har smitte i kroppen fra før. Videre skal det være et regime for oppfølgende prøver. Hvis mulig bør rester av det biologiske materiale som kan ha forårsaket smitte også sendes til virustesting.

Tabell 2: HMS – Tiltak ved uhell/skade med biologisk materiale

Skade/behandling	La det blø til det stopper spontant	Skyll med rikelig vann i minst 10 min	Desinfiser med klorhexidinsprit (5 mg/ml)
Sprut i øyne eller på slimhinner		x	
Stikkskade med spontan blødning	x	x	x
Stikkskade uten spontan blødning	Ikke provoser fram blødning	x	x
Sprut/søl i sår		x	x

Ved alle disse tilfeller skal skade meldes

Tiltak ved søl eller skade med kjemikalier

Øyeskader forårsaket av kjemikalier

- Viktig med rask skylling med øyeskyllevæske (alternativt saltvannsløsning)
- Skyll rikelig i minst 15 min
- Videre skylling i henhold til sikkerhetsdatablad
- Ta med sikkerhetsdatablad til videre behandling

Ved søl av kjemikalier på hud

- Skyll godt med vann
- Fjern fra huden tøy eller alt annet som måtte være tilsølt
- Videre behandling i henhold til sikkerhetsdatabladet

Tiltak ved uhell med gass

- Sørg for frisk luft
- Legg den skadde i sideleie og sørg for ro
- Tilkall lege og ambulanse

Tiltak ved kuldeskader

- Pakk frostskaide/pasienten godt inn slik at ikke frostskaide forverres
- Pasienten skal normalt ikke varmes aktivt opp, f.eks. varmeovn
- Ikke masser den forfrosne legemsdelen

Tiltak ved forfrysninger ved bruk av flytende nitrogen og tørris

Forfrysninger i forbindelse med bruk av flytende nitrogen/tørris behandles som alminnelig forbrenninger.

- Skyll med rikelig lunkent vann i minst 15 minutter.

- Kontakt medisinsk personell ved behov.

Tiltak for å forebygge og begrense støy

- God planlegging før innkjøp av utstyr, sørg for å anskaffe utstyr som er mest mulig støysvakt.
- Plassering av utstyr kan ha betydning, isolering eller innbygging av støykilden og bruk av lydempere.
- Godt vedlikehold av utstyr kan også bidra til reduksjon av støynivå.

Rutine for melding av skader

Det skal finnes en rutine for melding av personskader.

De fleste biobanker vil kunne benytte sitt sykehus, universitets eller institutts rutiner.

Benkehygiene

God benkehygiene reduserer muligheten for smittespredning, både til andre personer, andre prøver og utenfor det arealet som er avsatt til arbeid med biologisk materiale.

- Arbeidsbenkene hvor det arbeides med biologisk materiale bør desinfiseres før og etter bruk. Benkene vaskes først med vann og dusjes deretter med 70 % etanol som får lufttørke
- Utstrakt bruk av benkepapir og cellestoff anbefales som ved enhver klinisk laboratorievirksomhet
- Arbeidsplassene dekkes med plastbelagt benkepapir der det arbeides med biologisk materiale. Ved søl skiftes papiret. Utenom arbeidsbenkene skal det ikke arbeides med biologisk materiale, slik at arealene forblir «rene soner»
- Den som søler, skal selv tørke opp etter seg, se «Tiltak ved søl av humant biologisk materiale»

Rengjøring

Rengjøring av laboratoriet skal utføres på en slik måte at man fjerner kilden til evt. søl og slik at dette ikke spres til andre arealer. Rengjøring av laboratoriebord og avtrekksskap, samt rengjøring av eventuelt andre spesielt risikofylte områder i laboratoriet, skal ikke foretas av ukyndige.

Ved arbeidstidens slutt bør laboratoriepersonalet sikre apparatoppstillinger og liknende ved avskjerming eller tydelig merking, slik at rengjøringspersonalet ikke utsettes for en unødvendig risiko og potensiell smitte. Arbeidsgiveren er ansvarlig for at rengjøringspersonalet blir instruert grundig om rengjøringsarbeidets omfang, de risikomomenter som eventuelt foreligger, og de førstehjelpstiltak som kan bli aktuelle. Rengjøringspersonalet skal således ikke håndtere forurenset tøy eller avfallsprodukter fra laboratoriet uten at de først er gitt nøyaktig instruksjon om eventuell risiko og vernetiltak.

Håndtering, oppbevaring og avhending av risiko- og kjemikalieavfall

Det er viktig å håndtere, oppbevare og avhende risiko- og kjemikalieavfall på en riktig og sikker måte for å unngå smitte, forurensning og alvorlige hendelser som brann/eksplosjon under lagring og transport. Smittefarlig avfall og enkelte typer kjemikalier klassifiseres som farlig avfall og skal håndteres i henhold til lovverket. Dette vil i all hovedsak omfatte [avfallsforskriften](#), [forskrift om smittefarlig avfall fra helsetjeneste og dyrehelsetjeneste](#), samt [forskrift om landtransport av farlig gods](#).

NB! Hvordan håndtering, oppbevaring og avhending skal skje kan være bestemt ved de ulike institusjoner, og da følger man selvfølgelig den enkeltes institusjons bestemmelse.

Eksempler på risikoavfall er biologisk avfall som vevsprøver, celler, blod, urin og gjenstander som inneholder biologisk materiale -sprøyter, skalpeller, blodprøveglass, pipettespisser, hansker, benkepapir osv. NB! Alt biologisk avfall kan være smittefarlig og må derfor behandles som potensielt smittefarlig avfall.

Avfallsprodusent

Avfallsprodusenten vil her være den lab/biobank hvor avfallet har oppstått, og har derved ansvaret for at avfallet blir korrekt sortert, pakket, merket og deklarerert.

Avhender

Avhender henter avfall fra avfallsprodusenten, og har plikt til å avvise godset ved skade eller hvis dokumenter mangler. Avhender skal overholde forskrift for lasting og sikring samt sørge for riktig merking av kjøretøy og medbringe nødvendig utstyr.

Oppbevaring

Det er viktig å holde god orden og oversikt over avfallet. Avfallet skal være sikret mot avrenning, ha atskilt plassering og være tydelig merket. Dette for å minimere risiko.

Sortering, merking og pakking

Risiko- og kjemikalieavfall må sorteres på en god og hensiktsmessig måte. Farlig avfall skal ikke blandes med annet avfall. Ulike typer farlig avfall skal heller ikke sammenblandes dersom dette kan medføre fare for forurensning, eller skape problemer for den videre håndteringen. Smittefarlig avfall skal ikke blandes med andre typer avfall.

Farlig avfall skal merkes på ytre emballasje med deklarasjonsnummer, UN-nummer og faresedler, se avfallsveileder fra Norsas. Emballasjen skal være godkjent og merkes slik at det går klart frem hva innholdet er. Merkingen skal være lett synlig og holdbar mot fysiske og klimatiske påvirkninger. Bruk vannfast tusj og etiketter for faresedler. Det er en fordel om kjemikalier leveres i originalemballasjen hvis denne fortsatt er egnet. Smittefarlig avfall skal samles i støtsikre og tette beholdere som egner seg for lagring og transport uten at det medfører smittefare. Skarpe gjenstander kastes i egnede plastbeholdere.

Pakk avfallet slik at risikoen for brekkasje reduseres. Bruk alltid støtdempende materiale mellom glassbeholdere, og membranskrulokk hvis det er risiko for gassutvikling fra flytende avfall.

Ved avhending av uidentifiserte stoffer eller ved tvil om sortering, merking eller pakking: Kontakt alltid avhender før sending.

For de som jobber på laboratorier hvor slike retningslinjer allerede finnes, kan man forholde seg til disse. Det anbefales at aktuelle HMS-tiltak beskrives i Standard Operating Procedure (SOP).

5.2 Ergonomi

Det må tas hensyn til ergonomi både ved utforming av biobankens infrastruktur og planlegging av alle aktiviteter. I tillegg er det flere ergonomiske problemstillinger å ta hensyn til i forbindelse med laboratoriearbeid samt uttak og innskudd fra oppbevaringsinnretninger ved nær- eller fjernlagre. Eksempler på problemstillinger og forslag til tiltak finnes her (Lenke 10):

Lenke 10:

Ergonomi – problemstillinger og forslag til tiltak

Laboratoriearbeid

Ved laboratoriearbeid må det etableres gode løsninger med tanke på de arbeidsoppgaver som skal utføres. Det er viktig å tilrettelegge for god sittestilling slik at høyde på stol avpasses mot laboratoriebenk. Det kan vurderes løsninger som varierer arbeidsstillingen, for eksempel at det veksles mellom stående og sittende stilling. Man må se på muligheten av å benytte heve-senke-bord,

men at man også tar korte pauser jevnlig og beveger seg. For å unngå slitasjeskader i nakke og skuldre bør det legges opp til varierte arbeidsoppgaver, for eksempel ved at arbeid som medfører langvarige repetitive bevegelser rulleres mellom ansatte eller kun legges til enkelte dager i uken.

Innsetting og uthenting av prøver fra kistefrysere og kryotanker

Fuller stativer kan være tunge og må løftes høyt dersom de oppbevares i kistefrysere eller kryotanker. Dette er et arbeid som påfører rygg, skuldre og armer stor belastning. Høyden fra gulv til øvre kant på oppbevaringsinnretningen (uten lokk) burde ideelt sett ikke være over 85 cm og avstand fra ytre kant på innretningen til håndtak på innerste stativ burde ideelt sett ikke være over 45 cm, avhengig av den enkeltes størrelse og fysikk. Det bør vurderes å anskaffe krakker, lette step-kasser eller lignende for å minimere belastningen ved innskudd og uttak av prøver. Prøver bør oppbevares i dertil egnede bokser og stativ slik at innskudd og uttak kan utføres på en effektiv måte med minst mulig belastning.

Tydlig merking av stativer og bokser er avgjørende for en effektiv arbeidsprosess ved innsetting/uthenting av prøver fra kistefrysere og kryotanker. Videre kan det være fornuftig å gå til anskaffelse av griperedskap til å hente opp bokser og rør som faller ned på bunnen av oppbevaringsinnretningen.

Det bør være tilstrekkelig plass generelt i rommet til å plassere avlastningsbord/trillebord. Arbeid som må utføres ved fryserinnretning skal utføres på avlastningsbord for å unngå uheldige arbeidsposisjoner.

Ved planlegging av større biobankfasiliteter bør automatlagre vurderes. Dette medfører stor grad av effektivitet og oversikt samtidig som det minimerer den fysiske arbeidsbelastningen forbundet med innskudd og uttak.

Referanser

- [Arbeidsmiljøloven](#)
- [Avfallsforskriften](#)
- [Forskrift om smittefarlig avfall fra helsetjeneste og dyrehelsetjeneste](#)
- [Forskrift om utførelse av arbeid](#)
- [Internkontrollforskriften \(systematisk helse, miljø og sikkerhetsarbeid i virksomheten\)](#)
- *Laboratoriet – sikkerhet og arbeidsmiljø, Arbeidstilsynets publikasjoner, best. nr. 449*

6. Kvalitetsstyring

Kvalitetsstyring er koordinerte aktiviteter for å rettlede og styre en organisasjon når det gjelder kvalitet. Det brukes for å etablere og opprettholde en høy kvalitet på driften av biobanken, håndtering av prosjekter og inneha profesjonalitet overfor forskere og forskningslaboratorier.

Etablering av et kvalitetssystem gjør kvalitetsstyringsarbeidet oversiktlig og gjennomførbart. Kvalitetssystemet bør omfatte alle biobankens aktiviteter og beskrive krav, standard operasjonsprosedyrer (SOP), rutiner og ansvars plassering. Det skal følge krav til vitenskapelig metode, etikk, gjeldende lovverk og avtaler. Kvalitetssystemet bør inkludere programmer for både kvalitetssikring og kvalitetskontroll, som f.eks. holdbarhetsstudier, kontroll av at DNA tilfredsstiller krav til renhet og konsentrasjon, rutiner for implementering av nye instrumenter og metoder.

Kvalitetssystemet bør beskrives i en kvalitetshåndbok (Lenke 11).

Lenke 11:

Eksempel på innhold i kvalitetshåndbok/manual

1. Introduksjon
2. Kvalitetssystem
3. Definisjoner
4. Organisasjon, personal, kompetanse, oppgaver, myndighet, ansvar
5. Opplæring
6. Infrastruktur og sikkerhet
7. Informasjonssikkerhet
8. Innsamling og prøvebehandling
9. Dokumentlagring og -styring, registreringer
10. Prosjekthåndtering
11. Utstyr og metoder
12. Kvalitetskontroller og holdbarhetsstudier
13. Avvikssystem
14. Revisjon

6.1 Opplæring

Alle ansatte skal ha tilstrekkelig kompetanse og opplæring i å mestre de oppgaver de blir satt til. Kompetanse og opplæring skal dokumenteres f.eks. i opplærings skjema (Lenke 12).

Lenke 12:

Opplæring

Alle ansatte skal ha tilstrekkelig kompetanse og opplæring til å mestre de oppgaver de blir satt til. Opplæringsbehovet må derfor både vurderes etter avdelingens- og den enkelte medarbeiders behov/ønsket videreutvikling. Opplæringen skal være spesifikt rettet mot de enkelte arbeidsoppgaver stillingen skal inneha. Etter opplæring skal den ansatte kunne utføre og selv ta det ansvar som ligger i arbeidsoppgaven, men rapportere og konsultere nærmeste leder evt. fagansvarlig dersom det oppstår situasjoner som ikke er forventet iht. gjennomført opplæring.

Kompetanse og opplæring av ansatte bør kunne dokumenteres, og et skjema for gjennomført opplæring anbefales å bruke ved enhver biobankvirksomhet. Dette bør gjelde både generell grunnopplæring (Eksempel 1), og opplæring av mer spesiell karakter, roboter osv. (Eksempel2). Opplærings skjema bør signeres både av den som får opplæring og den som gir opplæring. Det anbefales jevnlig vedlikehold av kompetanse og at det årlig oppdateres en personell- og kompetanseplan.

Opplæring på de enkelte fagområder må tilpasses den enkelte biobank og det bør legges vekt på den aktuelle prosedyre/protokoll men også nødvendig informasjon om tilhørende HMS-krav, informasjonssikkerhet og kvalitetsmessig sporbarhet av hva som er utført. Prosedyrer bør finnes i skriftlig format, og de til enhver tids siste gjeldende prosedyrer må være lett tilgjengelig for den som skal utføre arbeidet, slik at kvaliteten på det arbeidet som utføres i minst mulig grad er personavhengig av hvem det er som utfører prosessen. Mao. kvaliteten på arbeidet skal gjenspeile hvor gode prosedyrene er, og må være skrevet på et språk som er godt forståelig for de som skal bruke prosedyrene.

For å kunne ivareta informasjonssikkerheten må enhver biobank inneha kompetanse til å håndtere de identifiserte risikoområder. Ansvarlig for biobanken skal sørge for at ansatte og brukere av biobanken får opplæring i hvilke sikkerhetskrav som gjelder, juridisk ansvar, interne sikringstiltak, og trusler mot informasjonssikkerheten. Ansatte og brukere skal gis mulighet til å etterleve biobankens sikkerhetsprogram i sitt daglige arbeid.

En oppdatert versjon av sikkerhetsprogrammet med prosedyrer og tiltak, f.eks. i form av en sikkerhetshåndbok, skal være tilgjengelig for alle ansatte ved biobanken.

Beste praksis for norske biobanker. Versjon 2.1.

Instrument / metode / rutiner	Detaljer/ dokumenthenvisning	Dato	Sign bruker	Sign veileder
TEMPERATUROPPFØLGING OG ØVRIGE RUTINER KNYTTET TIL FRYSELAGER	 <Temperaturoppfølging_1487>			
SENTRIFUGER	 <Bruk og vedlikehold_1388>			
VANNBAD	 <Bruk og vedlikehold_1300>			
ETANOL TILLAGING AV BRUKSLØSNING	 <Etanol_1522>			
PROTEINASE K- TILLAGING AV BRUKSLØSNING	 <Proteinase K_1519>			
LOGGFØRING UTTAK AV ETANOL	 <Rekvisisjon_1541>			
DNA-ISOLERING BLOD, GENERELLE PROSEDYRER	Step 1			
	Step 2			
NANODROP OG KALIBRERINGSJEKK	 <Bruk og vedlikehold_1173>			
KOMPRESSOR	Start, stopp og tapping			
HMS I LAB	 <HMS I laboratoriet_1698>			
	 <laboratorie- og verkstedshåndbok_1697>			
AVFALLSHÅNDTERING VED BIOBANKEN	 <Smittefarlig og farlig avfall_1157>			
AVTREKK, LAFBENK OG PUNKTAVSUG	 <Bruk og vedlikehold_1633>			
DATABLAD FOR KJEMIKALIER	Ha kjennskap til hvor disse står			
ECO-ONLINE KJEMIKALIE STOFFKARTOTEK	Vise og sørge for tilgang til Eco-online			
RENHOLDSRUTINER PÅ LAB	Gjøre seg kjent med oppslag og rutiner			
SMITTEFOREBYGGENDE TILTAK	 <Håndtering av smittefarlig biologisk materiale_1517>			
SMITTEFOREBYGGENDE TILTAK	Er vaksinert eller fått tilbud om vaksinerings mot hepatitt			

Eksempel 1: Grunnopplæring (HUNT biobank)

	Dato opplæring	Sign. avdelingsingeniør	Dato	Sign. superbruker
Teoretisk gjennomgang av Biomek NX Span 8 (Instrument/metoder)				
Gjennomgang av bruk og vedlikeholdsprosedyre				
Tillaging av PicoGreen/TE-løsning				
Utfylling og lagring av runlister				
Utfylling og lagring av transferfiler				
Normalisering og distribuering av DNA				
Lagring av rapportfiler				
Loggføring og registrering ved avvik og feilmeldinger				
Kontrollmåling av normaliserte prøver på spektrofotometer				
Kobling av norm og stock-filer (Superbruker)				
Standardkurve-kjøring (Superbruker)				

Eksempel 2: Opplæring BIOMEK NX Span 8 (HUNT biobank)

Kilder:

- 2012 Best Practices for Repositores – 2011 ISBER
- Kvalitetshåndboken FHI, kap.5
- Prosedyre: Opplæring, oppdatering og vedlikehold av kompetanse (DocID_1595) og sjekklister (DocID_1679,1583 og 1601) HUNT biobank

6.2 Informasjonssikkerhet

Biobanken skal ha en plan for og rutiner for informasjonssikkerhet (Lenke 13). En generell regel er at det ikke skal lagres personsensitive data på prøver.

Lenke 13:

Informasjonssikkerhet

Kravene til informasjonssikkerhet finnes i personvernforordningens artikkel 32 og Helseregisterlovens § 16 og NORMEN stiller tilsvarende krav.

Kravene omfatter blant annet at virksomheten skal ha:

- Definerte sikkerhetsmål
- Sikkerhetsstrategi
- Gjennomført risikovurdering
- Organisasjonskart som beskriver ansvar og myndighet i forhold til informasjonssikkerhet og drift
- Beskrivelse av informasjonssystemet

Planlegging av informasjonssikkerhet

Det kontinuerlige og systematiske arbeidet med forbedring av informasjonssikkerheten skjer med utgangspunkt i de krav som reises i lover, forskrifter og godkjenninger, samt i de konsesjonsvilkår som er stilt i forbindelse med etablering og drift av biobanken.

De sentrale aktiviteter i planlegging av det systematiske sikkerhetsarbeidet skal være i tråd med aktuelle myndighetskrav og med biobankens interne sikkerhetskrav og egne kartlegginger som identifiserer sårbarhet (risikovurdering), avdekker opplæringsbehov, avviksrapporter, egenkontroll/intern revisjon og resultat av ledelsens gjennomgang. På bakgrunn av kartleggingen skal det årlig utarbeides en handlingsplan med tiltak for forbedring og utvikling av informasjonssikkerheten.

Risikovurdering – kartlegging av sårbarhet

Risiko er et samlet mål på potensielt skadeomfang ved uønskede hendelser og sannsynlighet for at slike hendelser kan inntreffe. Risikovurdering skal gjennomføres for å kartlegge eventuelle trusler mot informasjonssikkerheten. Hensikten med risikovurderingen er å finne tiltak som kan redusere risikoen knyttet til ulike trusler.

Biobanken skal gjennomføre systematisk vurdering av trusler og risiko. Truslene spesifiseres etter type uønsket hendelse, estimert sannsynlighet for at en gitt hendelse kan inntreffe og vurdering av omfang og alvorlighetsgrad av de skadelige konsekvenser en slik hendelse vil medføre. En risikovurdering er aldri fullstendig eller endelig, siden situasjonen endrer seg over tid og nye trusler dukker opp. Resultater fra risikovurderingen skal dokumenteres.

Iverksetting og drift av informasjonssystemet

All drift skal foregå i tråd med det som er beskrevet i lokale håndbøker og i vedtatte prosedyrer for informasjonssikkerhetsarbeidet.

Ivaretagelse av personsikkerhet

Alle helseopplysninger som kan knyttes til en enkeltperson, er lagret på en egen databaseserver som er plassert i et nettverk med strengt kontrollert tilkobling til eksterne nett. Biobanken skal sørge for at alle prosesser som vedrører datainnsamling, klargjøring, kontroll, lagring, utlevering og dokumentasjon, er nøye beskrevet med angivelse av tiltak for å sikre høy datakvalitet.

Autorisasjon og tilgangskontroll

Biobanken skal utarbeide egne prosedyrer for autorisasjon og tilgangskontroll for å sikre at de som får tilgang til biologisk materiale og/eller personopplysninger, til enhver tid har den autorisasjon som er nødvendig og at de er kjent med biobankens program for informasjonssikkerhet.

Autoriserte brukere må forplikte seg til ikke å gjøre passord eller andre sikkerhetslementer kjent for utenforstående.

Ansatte og brukere av biobanken skal gjennomgå opplæring i informasjonssikkerhet før de får utlevert brukernavn og passord for tilgang til biobankens datasystem.

Taushetserklæring

Alle som skal bruke biobankens dataanlegg, må underskrive sikkerhets- og taushetserklæring før de kan få tilgang. Utlevering av biologisk materiale og/eller sensitive personopplysninger til forskere kan bare skje i henhold til de konsesjonsvilkår som Datatilsynet har oppstilt.

Biobankens ansatte har taushetsplikt ved håndtering av biologisk materiale og tilhørende helsedata med mindre dispensasjon fra REK foreligger.

Ivaretagelse av fysisk sikkerhet i biobankens arealer

Arealer der det oppbevares biologisk materiale og/eller personopplysninger bør underlegges adgangskontroll. Frysebokser med lagret materiale bør tilknyttes sentral driftskontroll. Lagerarealer bør tilknyttes brannalarm med direkte alarmering til brannvesen.

Ivaretagelse av fysisk datanettverk

Virksomheten har ansvaret for å etablere og sørge for teknisk drift av biobankens datanettverk og drift og vedlikehold av database for lagring av prosjektopplysninger. Bare godkjente stasjonære PCer innenfor helsenettet kan kobles direkte til biobankens datanettverk.

Tilgang til helseopplysninger

Kun autoriserte medarbeidere har tilgang til personidentifiserbare opplysninger.

Datautlevering, kryptering

Utlevering av helseopplysninger og aidentifiserte helseopplysninger skal kontrolleres, slik at data ikke endres, slettes eller kommer uvedkommende i hende i forbindelse med utlevering.

All utlevering av data skal registreres. Data utleveres normalt anonymisert eller aidentifisert. Bare den som har egen konsesjon fra Datatilsynet kan få utlevert helseopplysninger som umiddelbart kan knyttes til enkeltperson (fullt identifiserte opplysninger), og bare i den utstrekning konsesjonen tillater det.

Alle data med helseopplysninger som direkte eller indirekte kan knyttes til enkeltperson skal krypteres med godkjent krypteringsalgoritme før filen(e) eventuelt tas over på flyttbart medium som CD, minnepenn eller lignende.

Kontroll og evaluering

Avviksbehandling

Dersom prøveopplysninger, personopplysninger eller analyseresultater fra biobanken benyttes i strid med gjeldende prosedyrer, ved erkjent brudd eller mistanke om brudd på informasjonssikkerheten, ved feil i programvare eller IT-utstyr, skal avviket umiddelbart registreres og rapporteres til daglig leder. Daglig leder skal påse at korrigerende og forebyggende tiltak snarest mulig iverksettes. Avvik knyttet til behandlingen av personopplysninger bør også internt meldes til virksomhetens personvernrådgiver/personvernombud. Ved helseopplysninger på avveie skal avvik også meldes til Datatilsynet i samsvar med personvernforordningen artikkel 33.

Internrevisjon av sikkerhetssystemet

Biobanken skal gjennomføre internrevisjon for å sikre at virksomheten drives i samsvar med vedtatte sikkerhetsmål og gjeldende sikkerhetsstrategi, samt at gjeldende prosedyrer følges.

Den interne revisjonen skal legge hovedvekt på de områder som har avgjørende betydning for vern og beskyttelse av personopplysninger og datamaterialet. Dersom det oppdages mangler eller muligheter for forbedring, skal det så raskt som mulig settes i verk korrigerende eller forebyggende tiltak.

Resultatet av internrevisjonen inngår i underlaget for ledelsens gjennomgang av informasjonssikkerheten og danner grunnlag for eventuelle endringer i sikkerhetsmål, sikkerhetsstrategi og prosedyrer. Internrevisjon skal utføres jevnlig, og eventuelle avvik og tiltak skal dokumenteres.

Ledelsens gjennomgang

Ledelsen ved biobanken skal årlig gjennomgå systemet for informasjonssikkerhet for å kontrollere at det er i samsvar med lov, forskrift, konsesjonsvilkår, eventuelle andre formalkrav og biobankens mål for virksomheten, samt for å sikre at systemet er tilstrekkelig og virkningsfullt. Resultat av ledelsens gjennomgang skal dokumenteres.

Lenker

- [Personopplysningsloven](#)
- [Helseregisterloven](#)
- [En veiledning om internkontroll og informasjonssikkerhet – Datatilsynet](#)
- [Norm for informasjonssikkerhet - Helsedirektoratet](#)

Planen for informasjonssikkerhet skal omfatte sikring av personopplysninger, datanettverk og dokumenter. Mange biobanker vil benytte sitt sykehus/universitets/institutt system for dette, evt. med spesielle punkter for biobanken. Det foreligger også retningslinjer for oppbevaring av personopplysninger i den enkelte godkjenning fra REK.

6.3 Dokumentstyring

Biobanken bør ha et dokumentstyringssystem som sørger for at dokumenter (f.eks. kvalitetshåndbok, SOPer og rapporter) er lette å identifisere, godkjennes før bruk og oppdateres ved behov. Alle gamle versjoner av dokumenter bør lagres med informasjon om hvilket tidsrom de har vært i bruk, og det bør være mulig å spore hvilken versjon som er brukt til behandling av den enkelte biologiske prøve.

SOPer og annen dokumentasjon om prøvers pre-analytiske behandling, f.eks. kvalitetsdokumenter og vitenskapelig dokumentasjon, oppbevares minimum så lenge biobanken eksisterer, og bør være tilgjengelig for brukere av materialet. En videre lagring må vurderes.

Det skal foreligge SOPer (Lenke 14) for alt arbeid som utføres i forbindelse med innsamling og prøvebehandling, og annet som kan ha innvirkning på prøvenes kvalitet. Det bør også foreligge skriftlige rutiner (f.eks. i SOPer eller som en del av kvalitetshåndboka) for arbeid som gjøres i forbindelse med prosjekthåndtering og kontakt med forskere og andre oppdragsgivere.

Lenke 14:

Eksempel på mal arbeidsbeskrivelse/SOP:

1. Hensikt
2. Omfang
3. Ansvar
4. Grunnlagsinformasjon

(kan inneholde en eller flere av følgende: akronymer og definisjoner, bakgrunnsinformasjon, referanser, vitenskapelig dokumentasjon, prinsipper, referanseområde, formler brukt i automatiske beregninger, HMS informasjon, historikk)

5. Utførelse

(kan inneholde en eller flere av følgende: *flytskjema, materiale, kjemikalier, utstyr, forberedelser, framgangsmåte, feilsøking*)

Det bør finnes en prosedyre for registreringer (Lenke 15), inkludert hvordan de beskyttes, hvor lenge de tas vare på og hvordan de slettes.

Lenke 15:

Registreringer

Eksempler på registreringer: målt DNA konsentrasjon, resultat fra analyse, dokumentasjon på at vedlikehold av instrument er gjort, resultater fra kalibreringer. Registreringer, både elektroniske og for hånd, skal være leselig og lette å finne igjen.

Alle biobanker bør vurdere hvilke registreringer de trenger for å dokumentere at krav f.eks. til kvalitet er oppnådd og for å dokumentere sporbarhet. Registreringene må lagres på en slik måte at de er beskyttet mot utilsiktet sletting. Det bør også avgjøres hvilke registreringer som trenger en signatur av den som har gjort registreringen.

Det bør bestemmes hvor lenge ulike registreringer skal tas vare på. Registreringer som har med prøvens kvalitet å gjøre, bør lagres til prøven er tom eller prosjektet inkl. alle analyser er avsluttet.

6.4 Implementering av nye metoder og prosesser

Når en biobank skal endre eller innføre nye metoder eller prosesser, må det sikres at metoden/prosessen oppfyller de krav som finnes før den tas i bruk. Dette bør gjøres ved å

- 1) Kartlegge alle krav til metode/prosess, f.eks. krav i lov/forskrift, krav fra forskere, krav til behandling av det biologiske materialet for å beholde høy kvalitet mm.
- 2) Utarbeide en testplan
- 3) Gjennomføre testplanen
- 4) Evaluere resultater opp mot kravene til metoden/prosessen

6.5 Utstyr og vedlikehold av utstyr

Både verifikasjon av funksjonalitet og vedlikehold av utstyr er viktig for å sikre god prøve kvalitet. Det bør foreligge en instrument- og utstyrsoversikt. For alle måleinstrumenter bør det også finnes en plan for regelmessig kontroll/kalibrering og hvilke krav man har til disse. Leverandørens anbefalinger og biobankens behov bør ligge til grunn for disse punktene. Før instrumenter, frysere og annet utstyr tas i bruk, bør det vurderes om man skal validere eller kvalifisere utstyret for å bevise dets funksjonalitet. Utførelse av dette kan følge samme mal som beskrevet for nye metoder og prosesser i 2.6.4. Utført testing, vedlikehold, service og resultater fra dette bør registreres.

6.6 Kvalitetskontroller og holdbarhetsstudier

Biobanken må bestemme hvilke kvalitetskontroller som skal gjøres for å ha objektivt bevis for at krav oppfylles. Program for kvalitetskontroller (QC) bør inneholde kontroll av materiale, f.eks. DNA og RNA kvalitet, Lenke til eksempler (Lenke 16). I tillegg bør man vurdere å være med i ringtester.

Lenke 16

Kvalitetskontroll av biologisk materiale og i analyser

Ekstrahert DNA

Kvalitetskontroll av DNA bør bestå av både en analytisk og en funksjonell del. Følgende kan inngå for alle eller et utvalg prøver (Norsk Epidemiologi 2012; 21 (2):225-229):

- Konsentrasjon
- Renhet
- Fragmentering (appliseres på Agarosegel for å sjekke om det er høymolekylært, eller degradert.)
- PCR

Ekstrahert RNA

- Konsentrasjon
- Renhet (for eksempel på Nanodrop)
- Appliseres på gel, helst en Bioanalyser, hvor man også får en utregnet verdi for kvalitet, RIN

PCR analyser

Duplikater eller triplikater, i tillegg til positiv og negativ kontroll, også i flere trinn, f. eks i RT prosess til cDNA.

Signifikante funn i cellelinjer og vev, bør kontrolleres ved å gjøre analyseringen på nytt, biologisk ktr.

Biobanken bør også vurdere om QC programmet skal inneholde holdbarhetsstudier, siden det foreligger for få studier som kan dokumentere kvalitet etter langtidslagring. For noen biobanker vil det i tillegg være aktuelt å tilby kvalitetskontroll i prosjekter.

Analytisk kvalitetskontroll

Biobanker som gjør biokjemiske eller genetiske analyser må ha analytisk kvalitetskontroll for å avsløre eventuelle analysefeil. Analyser i biologisk materiale gjøres sammen med en kjent kontroll, positiv og/eller negativ, eller sammen med en kontroll som har kjent verdi (Lenke 17).

Lenke 17:

Kvalitetskontroll

Kvalitetskontroll i prosjekter viser til kvalitetsprøver biobanken fremskaffer etter avtale med prosjektleder. I tillegg til de kvalitetskontroller som laboratoriet bruker i sine analysekjøringer er det ofte ønskelig å få kvalitetskontroller som er blindet i prøvebatchene. Disse kvalitetskontrollene skal gi et bilde av inter og intra-batch variasjon som kan forekomme når man analyserer store prøveserier. For å bestemme inter-batch analytisk variasjon kan man plassere minimum en kvalitetskontroll fra en stor pool i hver batch. For å bestemme intra-batch variasjon kan man plassere to dupliserte kvalitetskontroller i hver batch.

Poolkontroller og dupliserte kontroller bør lages av biobankens prøvekohort. Det er ønskelig at disse kontrollene ikke skiller seg fra de prøvene som inngår i prosjektet.

Holdbarhetsstudier

Alle biobanker bør kunne dokumentere prøve kvalitet og da kan holdbarhetsstudier være nødvendige. Det anbefales at et testpanel som er forbeholdt holdbarhetsstudier blir etablert i alle biobanker. Et testpanel er et verktøy for å overvåke prøvene under lagring (Lenke 18).

Lenke 18:

Testpanel

Forslag til testpanel i en nystartet biobank

1. Prøver fra 30 friske menn og 30 friske kvinner (minimum 15 i hver gruppe) er anbefalt fordi et individ er sin egen kontroll. Ved å bruke «Bukseplot-diagram» kan man sjekke at man har nok styrke i utvalget.

- Materiale (serum, plasma, celler etc.)
- Alikvoter á50-100 µl
- Analyse ved baseline av et bestemt et utvalg av komponenter
- Reanalyse ved bestemte intervaller

Komponenter som skal inngå avhenger av type biobank. Noen komponenter er anbefalt i blodbiobanker:

Natrium - kontroll for tap av vann under lagring

Bilirubin - kontroll av lyseksposering

Proteiner, hormoner, lipider, måling av hemolyse

Anbefalt statistikk for holdbarhetsstudier som måler komponent nivå fra samme giver årlig:

1. Z-score for component differansen
2. Parret t-test med Bonferroni korreksjon, Bonferroni korreksjon: $(0.05/n-1)$
3. ANOVA for repetert design
4. Regresjonsanalyse
5. Ekvivalenstest

Forslag til testpanel i en gammel biobank

Prøver fra 130 friske menn og 130 friske kvinner (minimum 120 i hver gruppe) er anbefalt fordi man her må sammenlikne grupper av individer med samme basiskarakteristikk som kjønn, alder og tappetidspunkt.

- Materiale (serum, plasma, celler etc.)
- Prøvetidspunkt (5-10 årsintervaller)
- Serumkomponenter:
 - Natrium - kontroll for tap av vann under lagring
 - Bilirubin - kontroll av lyseksposering
 - Proteiner, hormoner, lipider, måling av hemolyse

Anbefalt statistikk:

2. Z-score plot for å undersøke normalfordeling, transformering til log- fordeling om nødvendig for å oppnå normalfordeling før parametriske tester
3. Variance ratiotest- for å sjekke varians i gruppene
4. Tukey fence – for å fjerne outliers
5. ANOVA's - for å sammenlikne middelverdiene i gruppene
6. Student Newman Keuls - for å identifisere eventuell gruppeforskjell
7. Lineær regresjon

Biologisk varians

Når man sammenlikner grupper av individer må man ta hensyn til biologisk variasjon, både for inter- og intrabiologisk variasjon

Vanlig akseptert biaskriterium er:

$$B \leq 0.25 * \sqrt{CV_w^2 + CV_g^2}$$

CV_w = biological variance i et individ

CV_g = biological variance mellom individer eller grupper

Biaskriterium varierer for de ulike komponentene, tabell er tilgjengelig på web.

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Kvalitets- og holdbarhetsstudier på vev

Ved innsamling og lagring av vev over lengre tid, bør det også etableres et system for å overvåke kvaliteten på materialet. Det kan være utfordrende, dels fordi prøvene nødvendigvis ikke er homogene, og dels fordi det er begrensinger på hvor mye materiale som kan tas ut fra hver donor. I slike tilfeller kan man gjøre utvalg av prøver samlet med samme protokoll over en viss periode, og kjøre kvalitetskontroller på disse. RIN-score er en analyse som ofte brukes for å anslå kvalitet på vevsmateriale. Skalaen er fra 1 til 10, og sier noe om fragmentering av RNA. Lav RIN-score indikerer degradering av RNA, mens høy RIN-score indikerer høy kvalitet. RNA er et svært sårbart molekyl, og grad av fragmenteringen vil da være en god målestokk på holdbarhet og kvalitet i en vevsbiobank.

Eksempel på holdbarhetsstudie på vev fra en historisk biobank:

Prostatavev samlet over 10 år:

-Uttak av 40 prøver med 5 års intervall, 0, 5 og 10 år, totalt 120 prøver

-Isolering av RNA og måling av kvalitet ved hjelp av RIN-score

Kvalitets- og holdbarhetsstudier på spinalvæske

I likhet med annet biologisk materiale er det viktig å dokumentere prøve kvalitet, men det finnes så langt vi vet ikke et etablert kontrollpanel for å dokumentere kvaliteten til spinalvæske. Det er viktig å være klar over at spinalvæske kan påvirkes av prøvetaking, prosessering og lagring, i tillegg til biologiske variasjoner (1). I spinalvæske har man blant annet funnet kløyving av proteinet Cystatin C ved lagring ved - 20 °C i mer enn tre måneder (2).

1. "Proteomics of human cerebrospinal fluid: Discovery and verification of biomarker candidates in neurodegenerative diseases using quantitative proteomics"
2. "Truncated cystatin C in cerebrospinal fluid: Technical artefact or biological process?"

Kvalitetskontroll i prosjekter

Noen biobanker tilbyr kvalitetskontroll ved utsendelse av biologisk materiale til prosjekter. Disse kvalitetskontrollene skal gi et bilde av inter og intra-batch variasjon som kan forekomme når man analyserer store prøveserier. For å bestemme inter-batch analytisk variasjon, kan man plassere minimum en kvalitetskontroll fra en stor pool i hver batch. For å bestemme intra-batch variasjon, kan man plassere to dupliserte kvalitetskontroller i hver batch.

6.7 Avvikssystem

Alle biobanker bør ha et system for å registrere og håndtere avvik. Avvik relatert til produkter og prøver må dokumenteres og linkes til prøven (Lenke 19).

Lenke 19:

Avviksbehandling

Alle biobanker bør ha et system for å melde, behandle og lære av avvik og eventuelle klager i behandlingen av biologisk materiale. Systemet kan være elektronisk eller manuelt, men bør inneholde følgende aspekter:

- Melde og registrere avvik fra fastsatte rutiner eller underforståtte krav og rutiner
- Finne årsaken til avvik
- Hvis mulig, korrigere avviket
- Vurdere og eventuelt implementere tiltak for å hindre at samme type avvik skjer igjen
- Registrere resultatene av iverksatte tiltak
- Evaluere om de iverksatte tiltak har hatt ønsket effekt

I tillegg bør systemet ha mulighet for å melde forbedringstiltak og nesten-uhell/-ulykker/-feil, slik at man kan vurdere om det skal iverksettes tiltak (forebyggende) slik at ikke uhell/ulykker/feil med samme årsak skjer senere.

Kontroll med prøver med avvik

Alle biobanker bør ha kontroll på prøver med avvik for å unngå feil bruk av slike prøver. Det kan være avvik som har skjedd i alle ledd fra og med prøvetaking til og med lagring og senere uttak. Det kan f.eks. være:

- Prøver som ikke tilfredsstillende spesifikke krav (f.eks. krav til DNA renhet, RIN mm)
- Prøver som ikke er behandlet iht. rutinene f.eks. mht. tid, prøvetaking, lagring (volum, temperatur)

For mange biobanker vil man kunne bruke de fleste prøver til noe selv om prøvene ikke er behandlet optimalt eller at enkelte krav ikke er oppfylt. Dvs. at det kan være av verdi å ta vare på prøvene, men det bør henge med en merknad eller liknende ved prøven. Det kan f.eks. gjøres i database/register over prøvene. Hvis man har absolutte krav som ikke overholdes, bør prøvene destrueres.

6.8 Revisjon av kvalitetssystem og dokumenter

Revisjoner skal identifisere behov for forbedring og korrigerende i henhold til de krav som er satt i f.eks. SOPer, ISO -standarder samt lover og forskrifter. Det bør legges en plan for hvilke fokusområder en ønsker å se nærmere på slik at en systematisk går gjennom de viktigste kravene. En revisjon bør i tillegg være risikobasert, dvs. at man bør ha fokus på områder hvor man har fått inn avvik, klager osv.

6.9 Sertifisering og akkreditering

Ved opprettelse av biobanker kan det være nyttig å vurdere om biobanken skal sertifiseres og akkrediteres. Aktuelle standarder for norske biobanker kan være ISO20387, ISO9001, ISO17025, ISO15189 og CEN/TS-standarder.

Sertifisering og akkreditering innebærer å få en uavhengig, objektiv tredjepart, f.eks. Norsk Akkreditering, til å evaluere virksomheten opp mot en nasjonal eller internasjonal standard. Alle standarder setter krav som skal tilfredsstilles, og man må dokumentere og synliggjøre hvordan man tilfredsstillende disse kravene. Dette kan bidra til å skape bevisstgjøring, tillit og trygghet. Ved å få en uavhengig tredjeparts vurdering opp mot en anerkjent standard, kan man også oppnå konkurransefortrinn. Noen ganger kan en sertifisering eller akkreditering være en kontraktbetingelse.

7 Økonomi

Ved planlegging av en biobank uansett størrelse, må man tenke på økonomi. Biobankvirksomheten vil kreve at man har et budsjett som ivaretar oppstart av prosjektet / biobanken, samt driftskostnader for prosessering og lagring av materialet. Dette vil være kostnader til evt. større utstyr, engangsutstyr og arbeidskraft. Man må også tenke på uttak av materiale fra banken og legge inn utstyr og arbeidskraft til dette, samt tenke på utgifter til forsendelse av materiale til evt. eksterne analyselaboratorier.

Biobankvirksomhet er av lang varighet, og kostnader knyttet til lagringsfasiliteter, servicekostnader, utskifting av utstyr, fryserer o.a. må kalkuleres inn og ses i et langsiktig perspektiv, både hva gjelder innkjøp av materiell som tåler lagring, og påløpende utgifter som vil gå all den tid biobanken vil være i drift.

Det anbefales å bruke tid på bla. kalkyler over antall prøver som kan lagres i fryser, kostnad ved innkjøp av fryser, nedskrivningstid, servicekostnader, strømutfgifter m.m. Dette vil kunne gi et estimat på hva det koster å ha en fryser i drift per år, og hvor mange prøver (rør) kostnaden kan fordeles på. Dette vil m.a.o. tilsvare en lagringspris (utleiepris) pr. rør pr. år.

Det vil bli mer og mer aktuelt å følge standardisering mht. internasjonale kvalitetskrav for å gjøre biobanken attraktiv som potensiell samarbeidspartner og ved publisering i enkelte tidsskrifter. Biobank Norge har utarbeidet et eget [policydokument for innovasjon og næringsrettet forskningssamarbeid for norske biobanker](#).

8 Innsamling av biologisk materiale

En strømlinjeformet logistikk mellom alle involverte parter er avgjørende for å etablere gode biobanker. Dette innebærer nært samarbeid mellom forskere og lokal biobank, kliniske avdelinger, forskningsavdeling, patologi/medisinsk biokjemi etc. for utføring av alle ledd i prosessen; herunder innhenting av samtykke, prøvetaking, prøvebehandling, registrering, lagring og uttak. Etske hensyn skal vektlegges ved at gaver ikke utsettes for flere venepunksjoner og/eller biopsier enn nødvendig. Biobanking, diagnostikk og behandling bør dermed «gå hånd i hånd».

8.1. Samtykke, deltakerrettigheter og informasjon til deltaker

8.1.1 Samtykke

Hovedregelen er at det skal innhentes samtykke fra deltakere i medisinsk og helsefaglig forskning. Samtykke skal være informert, frivillig, uttrykkelig og dokumenterbart.

[REK har utarbeidet en mal for samtykkeskriv for forskning](#). For generelle biobanker så inkluderer ikke denne malen forskningsregister. Vil man ha ett felles samtykke for forskningsbiobank med tilhørende register, så må man sørge for at nødvendig og dekkende informasjon blir lagt inn.

Det kan foreligge unntak fra samtykkekravet der nødvendige vilkår er oppfylt. Det er REK som godkjenner dispensasjon fra samtykkekravet.

For personer med redusert samtykkekompetanse (f. eks. psykiatriske pasienter og demente), eller personer med manglende samtykkekompetanse (f.eks. barn under 16 år og bevisstløse), skal samtykke fra pårørende innhentes. Om nytt samtykke må innhentes når mindreårige oppnår myndig alder, må i hvert enkelt prosjekt vurderes og avgjøres av REK.

8.1.2 Deltakerrettigheter og informasjon til deltaker

Tilstrekkelig informasjon bør både under prøvetaking og gjennom prosjektets livsløp gis til forskningsdeltakerne for å bevare deres tillit. Bl.a. bør de få informasjon om følgende:

Retten til å trekke seg fra forskning

Forskningsdeltakerne har rett til å trekke tilbake sitt samtykke og kreve å få sitt biologiske materiale/ tilknyttede helseopplysninger destruert/slettet uten å måtte oppgi grunn og uten at det skal ha negative konsekvenser for dem. Forskningsdeltakerne skal være godt informert om hvilke vilkår som gjelder for retten til å trekke seg fra forskning. Tilbaketrekking kan skje når som helst inntil prosessen

ikke kan reverseres. Når data allerede er brukt i studier, er publisert eller når data er anonymisert, vil det kun være mulig å trekke seg fra framtidige studier.

Reservasjonsrett

I henhold til Helseforskningsloven § 28 kan REK bestemme at biologisk materiale innsamlet i forbindelse med diagnose og behandling, kan brukes til forskningsformål uten at pasientens samtykke foreligger. Dette kan bare skje dersom slik forskning er av vesentlig interesse for samfunnet og hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivaretatt. Pasienten skal derimot ha blitt informert på forhånd om at hans biologiske materiale kan benyttes til forskning og må ha fått adgang til å reservere seg mot slik forskning ved å registrere seg i [Registeret Biologisk forskningsreservasjon ved Folkehelseinstituttet](#).

Innsynsrett

Forskningsdeltakerne har rett til innsyn i offentlige og private dokumenter og arkiver i henhold til Offentlighetsloven, Forvaltningsloven, Pasientrettighetsloven og Personopplysningsloven og GDPR.

Generell informasjon

Biobanken bør regelmessig informere forskningsdeltakerne om biobankens aktiviteter og tilhørende forskningsprosjekter. Dette gjelder f.eks. når nye prosjekter startes, nye metoder anvendes eller når nye forskningsresultater publiseres. Informasjonskanaler kan eksempelvis være prosjektene eller biobankens nettside og nyhetsbrev.

Tilbakemelding av individuelle forskningsresultater fra genetisk forskning eller ved uventede funn

Biobanken bør ha prosedyrer for å håndtere eventuell tilbakemelding av individuelle forskningsresultater fra genetisk forskning til forskningsdeltakerne. Slike prosedyrer bør ta stilling til om et forskningsprosjekt faller inn under bioteknologilovens særbestemmelser om prediktive prøver. Selv når prosjektet ikke faller under bioteknologiloven, bør biobanken ha en prosedyre for å håndtere eventuell tilbakemelding når forskningsdeltakeren ber om innsyn, eller ved tilbakemelding om uventede funn.

8.2. Prøvehåndtering

8.2.1 Valg av prøvemateriale

Ved valg av prøvemateriale er det viktig å:

- Velge materiale (Lenke 20) som er egnet for forskningens formål
- Vurdere om det er hensiktsmessig å samle flere typer materiale fra samme giver og/eller ta prøver på flere tidspunkt for å følge giveren over tid
- Hvis det er kjent hvilke analyser som skal gjøres på materialet: Velge materiale og evt. tilsetninger i prøverøret som tilfredsstillt krav for de aktuelle analysene
- Hvis det ikke er kjent hvilke analyser som skal gjøres: Velge materiale og evt. tilsetninger i prøverøret som passer med formål og flest mulig av de aktuelle analysene

Lenke 20:

Valg av prøvemateriale

Blod

Blod er et biologisk materiale som er relativt lett tilgjengelig og er et velegnet materiale for prosjekter der man ønsker å studere epidemiologi, genetiske faktorer, miljømessige faktorer, infeksjonsmarkører og sykdomsmarkører. Blodet består av mange celletyper med spesialisert funksjoner, men de kan deles inn i tre hovedtyper; røde blodceller (erytrocytter), hvite blodceller (leukocytter) og blodplater (trombocytter).

En blodprøve uten antikoagulant vil etter koagulasjon og sentrifugering gi serum som supernatant og et koagel i bunnen som består av røde- og hvite blodceller, blodplater og fibrinnettverk. En blodprøve med antikoagulant (EDTA, heparin, citrat etc.) vil etter sentrifugering danne tre lag; røde blodceller i bunnen, et tynt lag («buffy-coat») som består av hvite blodceller og blodplater i midten, og plasma med løst fibrin øverst.

Serum og plasma inneholder 90% vann, samt proteiner (immunglobuliner, transportproteiner, enzymer), lipider, hormoner, vitaminer, mineraler, salter og ioner, aminosyrer, vannløselige komponenter, uorganiske elektrolytter, sukker, karbondioksid og oksygen.

De hvite blodcellene brukes som kilde ved ekstraksjon av nukleinsyrer. Selv om de røde blodcellene utgjør majoriteten av cellene i blodet, er disse stort sett kjerneløse og har lite eller ingen genetisk aktivitet. De hvite blodcellene er lettest tilgjengelig i buffy-coat laget, men kan også ekstraheres ut fra blodspots, blodkoagel eller fra fullblod ved hjelp av andre separasjonsmetoder.

Spytt og munnslimhinneprøver

Spytt og munnslimhinneprøver kan brukes som kilde til DNA og er lett tilgjengelig og kan f.eks. enkelt tas hjemme av deltakere i prosjekter.

Urin

Urinprøve kan ofte tas samtidig med innsamling av blod fra samme giver. En urinprøve inneholder nitrogenholdige organiske avfallsstoffer (urea, urinsyre, kreatinin), uorganiske komponenter (Na, Cl, K, Ca, fosfater, sulfater), ammoniakk (NH₃).

En urinprøve kan gi nyttig informasjon om en rekke forskjellige tilstander. Ved sykdom kan urinen inneholde blod, proteiner, sukker, celler og bakterier.

Biopsimateriale og slimhinneutstryk

Patologi laboratorier lagrer vanligvis alle sine diagnostiske vevsprøver med resultater i en biobank. Prøvespekteret deles i 4 hovedgrupper: vevsprøver (alt vev som tas ut av kroppen), celleprøver (gynekologisk cytologi), spesialprøver (nevro-, elektron-, og molekylærpatologi, DNA-analyse og vekstmarkører i svulster) og obduksjoner (kontroll av pasientens diagnose). Den vanligste cytologiske prøven er slimhinneutstryk av cervix. Prøven kan vise forandringer på grunn av kreft eller forstadier til kreft. Biopsier tas under operasjoner og kan være svulstvev.

Vev

Vevsmateriale inneholder informasjon om den personen materialet stammer fra, informasjon om det organet prøven er tatt fra, de vev og de celler og det ekstracellulære materialet som prøven inneholder, samt om de eventuelle sykelige prosesser som har foregått i vevet og i organismen for øvrig. Resultatet av en analyse av en vevsprøve vil gjenspeile alle disse ulike nivåene, i større eller mindre grad, og resultatene må fortolkes i lys av dette.

Vevsprøver vil som oftest tas som ledd i diagnostikk og/eller behandling, men ofte vil det fjernes mer materiale fra pasienten enn det som er nødvendig for å stille diagnose, slik at et visst overskudd kan

stilles til rådighet for forskning. I visse tilfeller kan man utvide biopsitakingen noe mer (flere biopsier, litt større område) enn det som ellers ville vært nødvendig, slik at man kan få materiale til forskningsformål.

Vev er i sin natur heterogent. Det består av celler og ekstracellulært materiale, med ulike egenskaper og ulik informasjonsverdi. Det er derfor viktig for senere bruk å kunne kontrollere hvilket opphav ulike områder av prøven faktisk har. Dersom hele prøven består av ganske homogent vev, er dette enkelt. Men typisk inneholder prøven ulike vevskomponenter, ofte områder som er direkte affisert av sykdom, mens andre er relativt normale.

Ettersom vevsprøver i de fleste tilfelle skal underkastes diagnostiske undersøkelser, må alle forskningsprosjekter som planlegger bruk av slikt materiale organiseres i samråd med den som har ansvaret for diagnostikken.

Ved små biopsier bør man primært tilstrebe å kunne ta noen ekstra prøver for forskning. Alternativt kan man få til en ordning slik at (noen av) de diagnostiske biopsiene deles, og at noen deler går til biobanken. Dette siste betinger at biopsiene er tilstrekkelig store. Ved store resektater er det vanligvis enklere å organisere uttak til forskning uten at dette går på bekostning av diagnostikk og forsvarlig pasientbehandling. Materiale som tas av til forskning bør inneholde både normalt og sykkelig forandret vev, og relasjonen til histologisk strukturinformasjon bør beholdes.

For preservering og lagring er hurtig nedfrysing og lagring ved -80°C eller lavere, den beste metoden. Dersom en planlegger lagring med tanke på framtidig anvendelse, bør en tilstrebe nedfrysing så hurtig som mulig, helst ved hjelp av flytende nitrogen, og lagring ved så lav temperatur som mulig, med mulighet til å ta ut mindre mengder prøve fra histologisk definerte områder, uten at resten av materialet trenger tines. Nedfrysing og lagring bør skje uten kontakt med kjemikalier som kan tenkes å interferere med framtidige analysemetoder. Selv om det finnes kjemiske midler som bidrar til å gi utmerket preservering av visse typer strukturelle særtrekk eller særlige interessante molekyler, bør man av hensyn til framtidig utnyttelse unngå slik behandling dersom det er mulig

Brystmelk

Brystmelk har særlig vært brukt som forskningsmateriale i miljøgiftstudier. Brystmelk inneholder proteiner (eks. immunoglobuliner), lipider, laktose, vann og mineraler.

Tenner

Melketenner hos barn kan brukes i studier der man ønsker å studere biomarkører for eksponering av sporelementer som kan avspeile miljøbelastning tidlig i livet. Man kan også måle kroppens opptak av essensielle elementer som sink og selen som kan si noe om barnets ernæringstilstand.

Spinalvæske

Spinalvæske er et biologisk materiale som undersøkes ved mistanke og utredning av sykdommer i sentralnervesystemet. Prøven tas ved spinalpunksjon, som er en invasiv undersøkelse, og utføres derfor av leger med spinalpunksjon som kompetanseområde.

Ved innsamling av spinalvæske til biobank er det viktig at lik mengde (mL) samles fra de ulike donorene. Dette skyldes blant annet den rostro-caudale gradienten, som gjør at sammensetningen av komponenter i spinalvæske varierer avhengig av hvor stort volum som tas ut. Videre er det viktig at prøven fra de ulike donorene tas til samme tid på døgnet grunnet sirkadiske rytmer. Dette kan igjen påvirke sammensetningen av spinalvæske (3).

Forskningsprosjekter som benytter spinalvæske leter oftest etter komponenter som kan indikere nevrologisk sykdom. Proteinkonsentrasjonen i spinalvæske er omtrent 200 ganger lavere enn i blod, og blodkontaminering kan derfor signifikant endre sammensetningen av komponenter i spinalvæske (1,4). Det er derfor viktig å minimere blodkontaminasjon og definere eksklusjonskriterier for ulike prosjekter (3).

Et nettverk for forskning på spinalvæske biomarkører ved multipel sklerose, BioMS-eu, har publisert generelle retningslinjer for innsamling, prosessering og lagring av spinalvæske (3). Slike retningslinjer

gjør det mulig for forskningsmiljø å benytte seg av spinalvæske fra flere institusjoner, samlet inn og oppbevart med like betingelser. Dette er svært verdifullt da man kan dele prøvemateriale på tvers av landegrensener og dermed øke antallet donorer i en studie.

Referanser:

[A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology*. 2009 Dec 1; 73\(22\): 1914–1922.](#)

[Cerebrospinal fluid proteomics in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jul; 1854\(7\):746-56](#)

8.2.2 Innsamling/prøvetaking

Man bør ha kvalifiserte personer til prøvetaking. Viktige momenter ved innsamling av prøver til en biobank er:

- Å ta hensyn til pre-analytiske faktorer, som for eksempel:
 - Prosedyrer (rekkefølge glass, bruk av stase, blanding av prøven ved tilsetning i røret)
 - Om pasienten er fastende når det er nødvendig (glukoseanalyse)
 - Dårlig hygiene
 - Beskytte prøven mot kontaminering
 - Ikke fullstendig koagulert prøve før sentrifugering (må stå i minst 30 min.)
 - Ukorrekt sentrifugering
 - Avvik ved transport og forsendelse av prøver
 - Oppbevaring og holdbarhet
 - Interferens (hemolyse, icterus og lipemi)

Henviser til boken av Guder et al. *Samples: From the Patient to the Laboratory*. The impact of preanalytical variables on the quality of laboratory results.

- Å ha sikker identifikasjon av giver og prøverør, samt registrere faktorer som kan ha innvirkning på prøve kvalitet (Lenke 21).

Lenke 21:

Innsamling/prøvetaking

1. For forskningsbiobanker: Informert samtykke fra personen som gir biologisk materiale, må være underskrevet før prøvetaking
2. Identifisering av riktig person, v.h.a. fødselsnummer, og signering av den som tar prøven (bruk gjerne eget prøvetakings-skjema)
3. Overholde prosedyre og registrering av eventuelle avvik
4. Der prøvetaking skjer samme sted som biobanken er: Materialet skal registreres i egnet database, der prøvene får et unikt ID-nummer uavhengig av personsensitiv informasjon (kobling mellom disse)
5. Oppbevar gjerne prøvetakings-skjemaene i perm som en lett tilgjengelig back-up (må låses inn av hensyn til personvernet)

Prøvetaking hjemme

I noen forskningsbiobanker vil det være aktuelt at deltakere tar prøver selv, f.eks. celler fra munnhulen eller urinprøver.

1. Informert samtykke fra personen som gir biologisk materiale, må være underskrevet før prøvetaking
2. Personen som gjør prøvetaking må ha en enkel, men presis beskrivelse av prøvetaking – gjerne med bilder for å illustrere
3. Prøverør bør være merket med en deltakerspesifikk (men ikke personidentifiserbar) ID på forhånd

Noen biobanker benytter SPREC (<http://www.isber.org/?page=SPREC>) for å registrere noen av de pre-analytiske faktorene som kan ha innvirkning på prøvens kvalitet.

Innsamlingsprosessen bør standardiseres, helst i tråd med Europeiske spesifikasjoner for å utelukke at pre-analytiske faktorer har innvirkning på analyseresultat. Det er utarbeidet ett sett dokumenter som kalles CEN/TS-spesifikasjoner. Disse dokumentene inneholder detaljerte beskrivelser for dokumentasjon av pre-analytiske faktorer, og anbefalinger for forskjellige typer materialet som samles med tanke på spesifikke typer analyser. <http://www.bbmri-eric.eu/services/standardisation/> , eksempel lenke 22 EDTA plasma for molekyllær in vitro analysering.

Lenke 22:

EDTA plasma for molekyllær in vitro analysering; retningslinjer for pre-analytiske prosesser for metabolomikk analyser :

Hvis man ønsker å biobanke materiale med tanke på metabolomiske analyser, er det viktig å kjenne til de retningslinjer som er utarbeidet med tanke på disse metodene.

Metabolomikk, eller metabolomikk -profiler, i biologiske prøver, omfatter måling av dynamisk endring pga. patofysiologisk stimuli og/eller genetisk modifikasjon.

Metabolitter er fysisk og kjemisk forskjellige og inkluderer sukker, syrer baser og lipider.

Nye målemetoder som MS (massespektrometri) og NMR (nuclear magnetic resonance), har gjort det mulig å måle store deler av metabolomet.

Måling av metabolomiske profiler er veldig sensitive for preanalytiske variasjoner, som enzymatisk aktivitet og kjemiske reksjoner i prøvene.

Derfor ble det i mars 2016 utgitt et dokument med spesifikasjoner som er tilpasset metabolomiske analyser (CEN/TS 16945).

For å preparere EDTA plasma for metabolomiske analyser, anbefales 2 trinns sentrifugeringer.

Innen 30 min etter prøvetaking;

1.step, vanlig sentrifugering i 15 min ved 1500 – 2000 G, deretter overføre plasmaet til Sarstedt rør med spiss bunn,

2 step, ultrasentrifugering i 15 min v 15000 G.

Avpippeter uten å få med noe av pelleten.

I tillegg er dokumentasjon av prøvetakingsinfo viktig, og oversikt over pasientens medikamentinntak.

8.2.2.1 Innsamling av vev

Vev består av en kompleks materialgruppe, og det er derfor viktig å ha med de som har spesialkompetanse og hovedinteresse for den respektive forskningen, i vurdering av protokoller. Utarbeidelse av Standard Operation Protocol, som godkjennes av de involverte.

Noen generelle retningslinjer for innsamling av vev:

Grundig dokumentasjon fra starten av inngrepet er viktig;

Tidspunkt for operasjonsstart, varm ischemitid; dvs. når ble blodtilførsel redusert til vevet, kald ischemitid; når opphørte blodtilførsel til vevet, når var vevet ute, transport tid til patologen, på is eller romtemp etc.

Legger ved et eksempel på et standard- skjema som kan brukes.

Hvis det skal brukes fiksering, hvilket medium ble brukt, fikseringstidspunkt, tid før innfrysing etc.

All detaljinfo om preparatet og dets behandling er viktig for senere analyser og resultater.

Viktig å få til god kommunikasjon mellom forsker, kirurg og patolog.

Materiale til fiksering, for eksempel på formalin; viktig info er: sammensetning av fikseringsmedium, tid i fiksering før fremføring og støpning i parafin.

Hvis vevet oppbevares lenge på formalin vil det foregå kryssbindinger til proteiner, og materialet vil være uegnet for DNA og RNA ekstraksjoner og noen typer immunhistokjemi.

Viktig å kartlegge alle detaljer på forhånd, hva skjer i materialet og hva skal det brukes til.

Eksempel på dokumentasjonsskjema finnes i lenke 23.

Lenke 23:

BIOBANKING AV FERSKT VEV FRA PROTATECTOMIER - OUS	
OPERASJONSMETODE: <input type="checkbox"/> RALP <input type="checkbox"/> ANNEN (SPESIFISER):	BIOBANK ID:
PASIENT ID:	BIOBANKMETODE: <input type="checkbox"/> SKIVEMETODE <input type="checkbox"/> STANSEMETODE ANT ALIKVOTER: <input type="checkbox"/> BEGGE METODER ANT ALIKVOTER:
SAMTYKKE GODKJENT: <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI <input type="checkbox"/> VET IKKE	
OPERASJONSDATO:	PROSTATADATA:
STARTTIDSPUNKT OPERASJON:	VEKT (UTEN VESIKLER): GRAM
TIDSPUNKT PREPARAT I POSE:	A-P DIAMETER: CM
TIDSPUNKT PREPARAT PÅ IS:	TVERRMÅL: CM

TEMPERATUR VED TRANSPORT : <input type="checkbox"/> PÅ IS <input type="checkbox"/> ROMTEMP <input type="checkbox"/> ANNEN (SPESIFISER):	LENGDE LANGS URETRA: CM LENGDE HØYRE VESIKKEL: CM LENGDE VENSTRE VESIKKEL: CM
TIDSPUNKT PREPARAT MOTTATT PÅ PAT.AVD.:	
TIDSPUNKT FOR SNAP-FRYSING:	
METODE SNAP-FRYSING: <input type="checkbox"/> ISO-CO2 <input type="checkbox"/> LIQ N2 <input type="checkbox"/> ANNEN (SPESIFISER):	KOMMENTAR:
LAGRINGSFORHOLD: <input type="checkbox"/> -80°C <input type="checkbox"/> ANNEN (SPESIFISER):	
VARM ISCHEMITID: MIN	
KALD ISCHEMITID: MIN	
TOTAL ISCHEMITID: MIN	

8.2.3 Merking av prøver

Korrekt merking av prøver som oppbevares i en biobank er avgjørende for enkelt å kunne identifisere dem. I forbindelse med merking av prøver bør følgende vurderes:

- Type merking (1D, 2D og/eller visuell kode).
- Merkingen må være tilpasset lagringsforholdene og tine/fryse sykluser.
- Lesbarhet.
- Hvilken informasjon merkingen skal inneholde. Merkingen skal ikke være personidentifiserbar.
- Sikker lagring av koblingsnøkkel.
- Unik merking uavhengig av om prøven er et primærrør eller alikvot
- Rutiner ved merking av prøver.

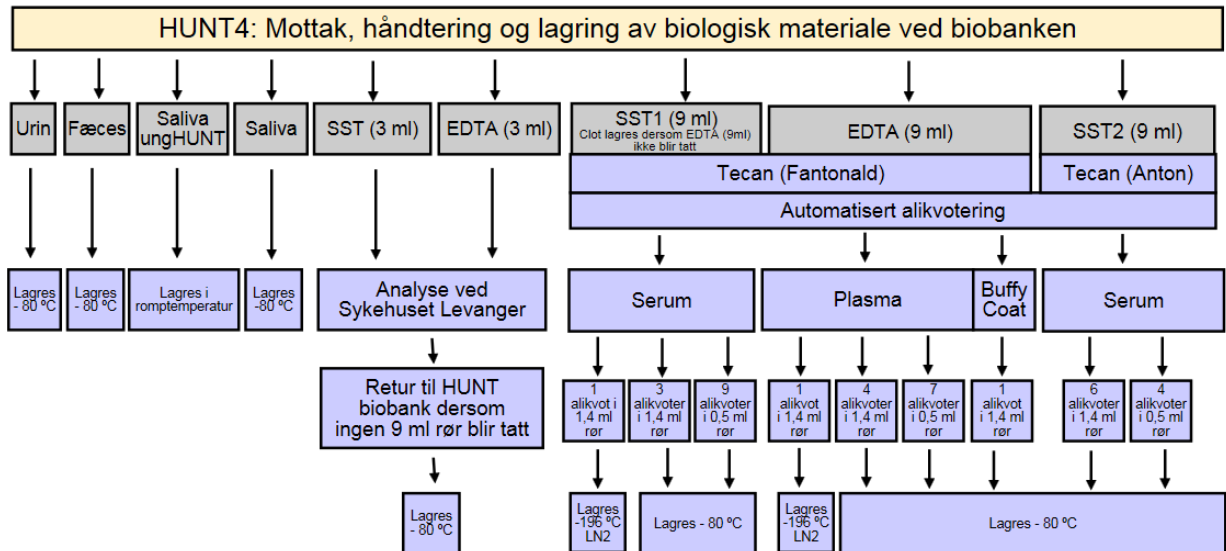
8.2.4 Prosessering

Ved en biobank vil det være mange og til dels ulike prosesser som skal ivaretas, avhengig av type prøvemateriale og biobankens formål. Det er derfor viktig å kartlegge prosessene, og det vil være nyttig å utforme prosesskart for de ulike oppgavene ved den enkelte biobank. Prosesskartene beskriver arbeidet rundt det adskilte arbeidet som gjøres med prøvene i forbindelse med f.eks. mottak og lagring av prøver, DNA-isolering, alikvotering av prøver, evt. tin/frys-sykluser, analyser osv.

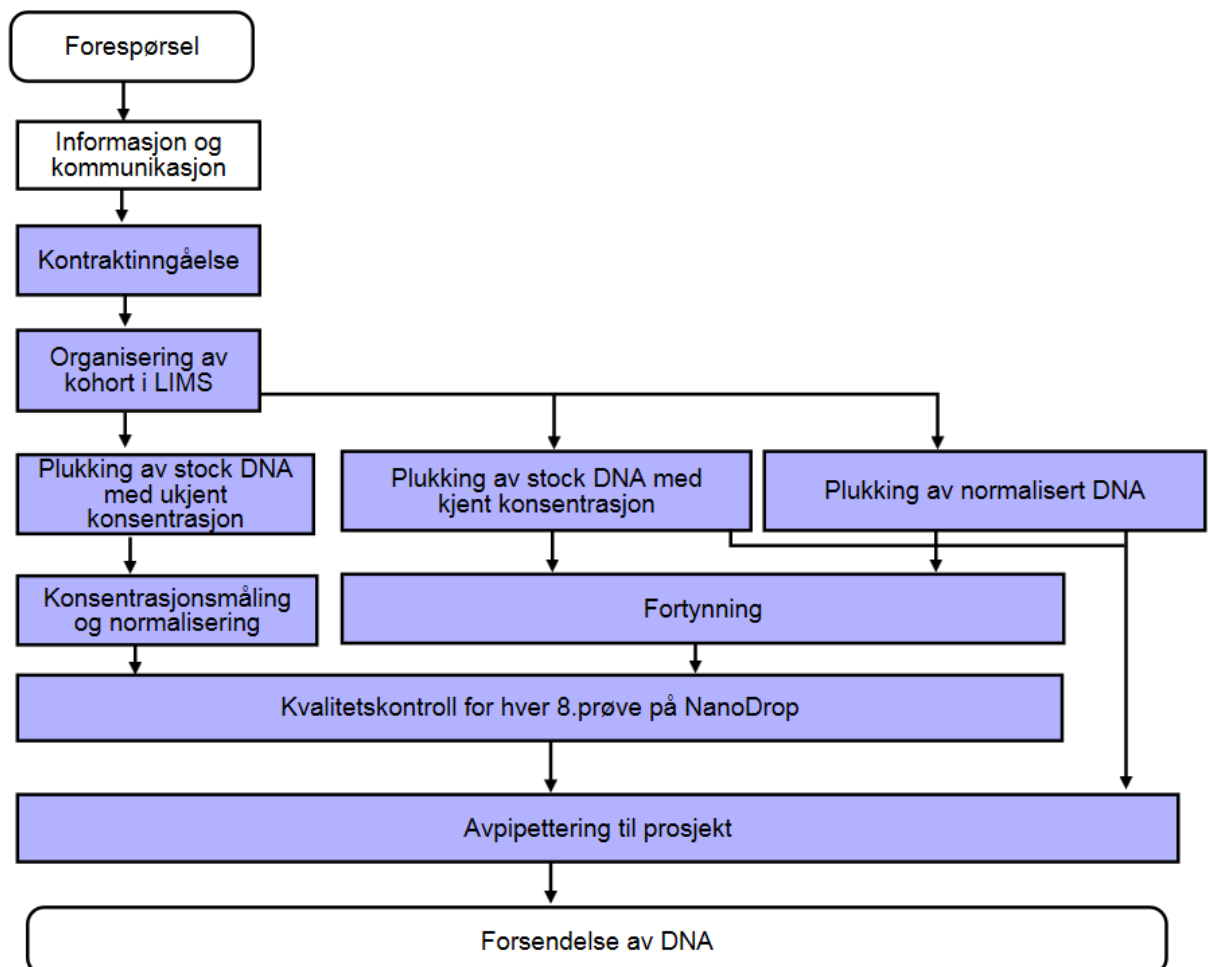
Her finnes to eksempler på prosesskart hentet fra HUNT biobank (Lenke 24). Detaljerte prosesser, f.eks. for uttak av materiale ved totale prostatektomier, finnes her [Lenke 25 \(web-versjon\)](#).

Lenke 24:

Prosesskart 1: Mottak, håndtering og lagring av biologisk materiale ved HUNT biobank



Prosesskart 2: Utlevering av DNA til prosjekt



8.2.5 Lagring av prøver

Alle prøver bør lagres aidentifisert. Hvis det er mulig, bør alle prøver deles i to eller flere alikvoter og lagres to steder – i forskjellige fryserer eller helst på to ulike adresser.

Type rør og format

Følgende aspekter er viktig ved valg av type rør og lokk/lukking av denne:

- Må tåle den temperatur som det skal lagres ved
- Må ikke inneholde stoffer det senere skal analyseres på
- Må være tilpasset prøvenes/alikvotenes volum
- Må kunne merkes varig og tilfredsstillende
- Bør være så enkle som mulig å håndtere ved senere uttak av ulike størrelser. Bør være plassbesparende

Tips: Legg alltid ved tomme rør og korker til prøvesamlingen slik at man senere kan analysere innhold av beholder hvis man ikke vet ved innfrysning hva det skal analyseres på. Testprøver som legges sammen med materialet vil også kunne være nyttig.

Volum

Følgende aspekter er viktig ved valg av lagringsvolum:

- Tilpass til hvilke volum det er forventet å få forespørsel om – analyser på urin og plasma krever som oftest større volum enn DNA. Da minimerer man antall fryse/tine sykluser og letter uttaksprosessen
- Hvis det er kjent hvilke analyser som skal gjøres, tilpass lagringsvolum allerede ved alikvotering

Temperatur

Valg av lagringstemperatur er avhengig av type materiale og eventuelle kjente analytter man skal analysere. I mange prospektive biobanker vet man ikke hvilke analyser som kan bli aktuelle, det er derfor viktig å velge lagringstemperatur som passer flest mulige analyser. I tabell 3 (Lenke 26) presenteres temperaturer som er mest vanlig å bruke for ulike prøvematerialer ved langtidslagring. Vær obs på at det kan finnes egne prosedyrer for nedfrysning av enkelte prøvematerialer for å ivareta senere analyser.

Lenke 26:

Temperaturer for prøvemateriale ved langtidslagring

Tabell3:

Prøvetype/matrix	Lagringstemperatur ved langtidslagring	Kommentar
Urin	-80 °C	
Plasma	-80 °C / -196 °C	
Serum	-80 °C / -196 °C	
Saliva m/tilsetting	Romtemperatur	Saliva u/tilsetting må fryses ved -80 °C
Fullblod	-80 °C/-196 °C	
DNA	-20 °C	
RNA	-80 °C	
	-80 °C / -150 °C / 196 °C	Hurtigfryst i LN2 før -80 °C
Celler	-196 °C / ca -150 °C	Gassfasen av LN2 er vanlig
Faeces	-80 °C	
Morsmelk	-20 °C	
Tenner	Romtemperatur	
Hår		

Urin - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3901271/> Fryses umiddelbart på -20 °C. Langtidslagring på -80 °C.

Plasma/serum - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462927>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679668/> Denne studien er gjort på serum fra rotter.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655764/>

Fryses på -80 °C, kan stå litt i kjøleskap/romtemperatur, avhengig av nedstrøms analyser.

Fullblod og DNA - https://www.ogt.com/resources/literature/403_dna_storage_and_quality

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982909/>

Sammendrag av lagringsbetingelser for av fullblod og DNA.

RNA - <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0111827>

Ferskt vev - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982909/>

Celler - lagring på -196 °C, kilde hentet fra side 118 boken «Culture of Animal Cells», fifth edition.

Morsmelk - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11320771>

https://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/andrepublikasjoner/morsmelkbanker_ik-2760.pdf

Spinalvæske - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412814>

Saliva - <https://biobank.ctsu.ox.ac.uk/crystal/docs/Salivasample.pdf>

Frysing og tining av materialet

Følg anbefalinger i protollen som benyttes ved prosessering av det biologiske materialet. Dersom protokollen er mangelfull kan man kontakte leverandøren. Ulike komponenter i materialet har forskjellig toleranse for antall fryse-tine sykluser. Det er viktig å ha en dokumentert oversikt over antall ganger materialet har vært fryst og tint.

8.2.6 Destruksjon av prøver

Alle biobanker må etablere en rutine for destruksjon av prøver som også sikrer at riktig prøve destrueres.

8.2.7 Pakking og forsendelse av biologisk materiale

Det er avsenders ansvar å påse at biologisk materiale er riktig kategorisert, merket, pakket og at riktige dokumenter medfølger pakken.

Smittefarlig biologisk materiale kan kategoriseres som:

- 1) Biologisk materiale kategori A
- 2) Biologisk materiale kategori B
- 3) Fritatt prøve fra menneske eller dyr

Krav til merking av pakker for forsendelse av biologisk materiale er avhengig av kategorien.

Krav til emballasje er også avhengig av kategori. Generelt skal emballasjen alltid bestå av minst tre deler:

a. En eller flere lekkasjesikre primærbeholdere (f.eks. glass- eller plastrør med tette sluttende gummipropp eller skrulokk) som inneholder materialet.

b. En lekkasjesikker sekundæremballasje.

c. En tilstrekkelig sterk ytteremballasje som kan motstå støt og belastninger som normalt forekommer under transport.

Se Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap for å finne blant annet [Veileder for forsendelse av smittefarlig biologisk materiale](#).

Biologisk materiale kan sendes ved romtemperatur, med kjøleelementer eller tørris. Dette er avhengig av type materiale og type analyser som skal utføres. Tørris anbefales dersom prøvene sendes frosset og en tineprosess forringer kvaliteten på det biologiske materialet. Her kan du lese mer om pakking med tørris (Lenke 27).

Lenke 27

Pakking med tørris

Levetiden til tørris påvirkes av mengden tørris samt hvordan den pakkes og lagres. 10 kg tørris pakket i en isoporeske vil vare 1-2 dager i romtemperatur. Plasser tørris både under og over produktene som skal kjøles om mulig. Karbondioksid som fordampes fra tørris er tyngre enn luft og vil derfor føre kjøleeffekten nedover. Dersom det blir mye tomrom i esken bør den helst fylles med isopor for å fortrenge mest mulig luft. Bobleplast kan også benyttes, men den inneholder mye luft som gjør at tørrisen ikke holder seg like lenge.

Pakker med tørris merkes med følgende etikett:



Temperatursensitivt materiale og verdifullt prøvemateriale bør sendes med kurer som kan bytte kjølelementer eller fyller på tørris ved behov. Eventuelt kan også temperaturloggere benyttes for å overvåke temperaturen.

For forsendelser innenlands må det fylles ut fraktbrev og for forsendelser utenlands «commercial invoice» (Lenke 28). De enkelte transportselskaper har sine spesifikke fraktbrev. Til USA må det også skrives en USDA statement.

Lenke 28

COMMERCIAL INVOICE

This consignment contains ? frozen samples, UN3373 Biological Substance, Category B packed in UN1845 Dry Ice, Class 9, Net Qty ? x ? kg.

There is enough absorbent material to fully absorb the samples. The specimens are of no commercial value. Value for custom purposes only is \$ 5.

We hereby confirm that this shipment under this invoice does NOT contain any prohibited products/goods according to Norwegian law: § BSL A 2-1.

Harmonized Tariff No. 3002 90 10

Shipped to:

Shipped from:

Eksempel på Customs Invoice:

CUSTOMS INVOICE

Date:

House Waybill:

Shipper:

Att:

Tel:

Consignee:

Att:

Tel:

Contents: (for eksempel: Non Hazardous/Non Infectious Human DNA)

Quantity:

The samples are sent: (for eksempel: on dry ice)

The product is:

- **Non Infectious**
- **Of Human Origin**
- **These samples are of human material containing no animal material and are not of tissue culture origin**
- **The material was not obtained from Humans or Non-human primates that have been Inoculated with or exposed to any livestock or poultry disease agent exotic to United States.**
- **The material is not of tissue culture origin.**
- **The material is not zoonotic.**

Declared Value: \$5.00 USD

HS-Code: 3002.9000

Country of Origin: NORWAY

Signature and Job Title

App.3 – Eksempel på USDA Statement:

USDA Statement

Date:

Shipper:

Att:

Tel:

Consignee:

Att:

Tel:

Contents: (f.eks.: Non Hazardous/Non Infectious Human *DNA*)

Quantity:

For Laboratory Testing Only.

The material was not obtained from Humans or Non-human primates that have been Inoculated with or exposed to any livestock or poultry disease agent exotic to the United States.

The material is not of tissue culture origin.

The material is not zoonotic.

Signature and Job Title

Sørg alltid for at mottaker er orientert om forsendelsen. Når det sendes: oppgi hvilken dato prøvene sendes, leverandør av forsendelsen og sporingsnummer.

Transport av biologisk materiale mellom laboratorier og lagerfasiliteter må planlegges med tanke på avstand, lagringstemperatur og mengden materiale som skal transporteres. Ved overflytting av frosset materiale skal prøvene transporteres i egnede beholdere/transportkasser.

Når man skal importere biologisk materiale for analyse i Norge, krever Helseforskningsloven at REK skal godkjenne en biobank. Herunder skal REK også godkjenne import av materiale. Denne REK-tillatelsen bør vedlegges materialet for å unngå at forsendelsen stopper opp ved ankomst til Norge. Man bør søke råd hos kollegaer med erfaring fra import av biologisk materiale.

9. Bruk og tilgang til forskningsbiobank

9.1 Tilgangsregler

En biobank skal i størst mulig grad legge til rette for tilgang til materialet for interne og eksterne forskere.

Andres tilgang til materiale i en biobank er regulert i henholdsvis § 15 i lov om behandlingsbiobanker og § 31 i lov om medisinsk og helsefaglig forskning. Kun forskningsprosjekt som er godkjent av REK kan søke om tilgang.

Når tilgang gis er det viktig at deltakers personverninteresser er ivaretatt. Man skal også sjekke at deltaker ikke har reservert seg mot at eget materiale utleveres til forskning.

Søknad om tilgang til materiale

Søknaden bør bl.a. inneholde følgende informasjon:

- Prosjekttittel
- Informasjon om søker (navn, adresse, telefon og e-mail)
- Forsendelsesadresse
- Sammendrag av studieprotokollen som inkluderer bakgrunn og mål for studien, beskrivelse av metode, argumenter for prøvemengde, styrkeberegning, prosjektfinansiering, publiseringsplan og CV for prosjektleder
- Kriteria for prøveutvelgelse og antall prøver
- Dato og signaturfelt
- Innsendingsadresse for søknaden
- Informasjon om kostnader knyttet til prøveuttak og forsendelse
- Full studieprotokoll

Kriterier for tildeling

Kriterier for tildeling (Lenke 29) av tilgangsrettigheter bør være fastsatt og like for alle søkerne uansett geografisk tilhørighet, nasjonalitet eller institusjonstilhørighet. Dersom det foreligger søknader med konkurrerende interesser, bør biobankens fagråd vektlegge gjennomførbarhet, finansiering og evt. oppfordre til samarbeid. Dersom fagrådet avslår anmodningen om tilgang, kan avgjørelsen påklages til REK. Komiteens vedtak kan ikke påklages.

Lenke 29

Eksempler på tildelingskriterier:

- Prosjektets vitenskapelig kvalitet og potensielle virkning
- Prosjektets samsvar med biobankens og samtykkets formål
- Prosjektets design, ressurser og finansiering
- Forskerteamets og forskningsmiljøets kvalifikasjoner
- Prosjektets forventede helsemessige fordeler og risikoer
- Prosjektets samsvar med gjeldende lover og forskrifter
- Prosjektets etablerte mekanismer for beskyttelse av personvern
- Prosjektets prosedyrer for evt. tilbakemelding av forskningsresultater til forskningsdeltakerne
- Forsikring om at materialet og tilhørende helseopplysninger ikke skal overgis arbeidsgiver, påtalemyndighet eller domstol
- Forsikring om at forskningsdeltakernes rett til å trekke tilbake sitt samtykke vil bli bevart
- Prosjektets publiseringsplan

Tildeling av tilgangsrettigheter

Tilgang kan gis dersom følgende dokumentasjon foreligger:

- Kontrakt for bruk av biologisk materiale (Lenke 30)
- Informasjon vedrørende forskningsprosjektet (dato for mottatt søknad, godkjent søknad, utsendt kontrakt, mottatt signert kontrakt, forsendelse av prøver og godkjenninger) er registrert i eget registrerings skjema for prosjekter
- Tillatelser fra aktuelle instanser er innhentet for kobling av materialer til andre registre
- Skriftlig prosedyre for tilbakeføring av funn og opparbeidede data til biobanken og evt. lagring i offentlige forskningsdatabaser foreligger
- Skriftlig avtale for finansiering av kostnader forbundet med utlån av biobankressurser

Lenke 30

Kontrakt for bruk av biologisk materiale kan for eksempel inneholde:

- Prosjekttittel
- Informasjon om søker (navn, adresse, telefon og e-mail)
- Forsendelsesadresse
- Prøveantall og volum
- Pris per prøve og forsendelseskostnader
- Fakturaadresse
- Overenskomst for bruk av biobankprøvene

(<http://www.ntnu.no/hunt/biomateriale> - se prosjektavtale)

Avtale og arkivering av dokumentasjon ved utlevering

Utlevering av humant biologisk materiale til eksterne forskere der institusjonen ikke selv deltar i prosjektet, skal være basert på en egen utleveringsavtale (Material Transfer Agreement).

Dersom utleveringen skjer som ledd i et formalisert forskningssamarbeid basert på en avtale mellom partene, erstatter samarbeidsavtalen kravet om en egen utleveringsavtale. Dette forutsetter imidlertid at utlevering av materiale (og eventuelle data) er regulert i selve samarbeidsavtalen.

Dersom institusjonsansatt forsker som har fått tilgang til biologisk materiale endrer arbeidsgiver underveis i prosjektet, bør det legges til rette for utlånsavtale.

Den som utleverer humant biologisk materiale til andre, skal påse at alle relevante dokumenter og vurderinger knyttet til utleveringen arkiveres i henhold til institusjonens retningslinjer.

I utleveringsavtalen bør det tas med en erklæring om destruksjon av restmateriale, eventuelt om restmateriale skal tilbakeføres til biobanken.

Utlevering av materiale til utlandet

Utlevering av materiale fra en forskningsbiobank til utlandet, kan bare skje etter egen godkjenning fra REK. Unntak gjelder utlevering som skjer som ledd i et forskningssamarbeid basert på en forhåndsgodkjenning fra REK.

Ved utlevering til utlandet, skal den som står for utleveringen påse at donor av materialet har samtykket til dette og at materialet er aidentifisert, slik at det for mottaker ikke er mulig å identifisere giver så lenge materiale befinner seg i utlandet.

I de aller fleste tilfeller vil slik utlevering kun dreie seg om analyse av materialet hvor et evt. restmateriale skal destrueres eller returneres, og ikke lagring av biologisk materiale i en utenlandsk biobank.

Taushetsplikt

Enhver som får tilgang til biologisk materiale og tilhørende personopplysninger lagret i biobanken har taushetsplikt og skal hindre at andre får adgang eller kjennskap til opplysningene. Taushetsplikten vil likevel ikke være til hinder for at opplysninger gjøres kjent for den de direkte gjelder, eller utleveres når mottaker har rettslig grunnlag for å få opplysningene utlevert.

Biologisk materiale og tilhørende helseopplysninger lagret i en biobank i forskningsøyemed kan ikke utleveres til arbeidsgiver, påtalemyndighet eller domstol, selv om forskningsdeltakeren samtykker til dette.

9.2. Uttak av prøvemateriale

Ved uttak av prøvemateriale må man først ha oversikt over hvilke prøver det skal tas et uttak fra. Oversikten kan for eksempel være en plukkfil i Excel-format som viser ID på alle prøver som skal plukkes. Før en starter plukkingen kan det være hensiktsmessig å sjekke følgende:

- Har noen prøver avvik knyttet til seg som kan påvirke eventuelle analysesvar?
- Er det lite mengde igjen av noen prøver?

Avvik og lite prøvemateriale kan føre til at en velger å ikke gjøre et uttak av de aktuelle prøvene.

Det kan også hende at analyselaben som skal motta prøvene ønsker plass til kontroller/tomme posisjoner på uttaksbrettet, eller andre ting som kan påvirke oppsettet eller rekkefølgen av hvordan prøvene blir plukket. Det kan derfor lønne seg å sjekke dette med analyselaben før uttaket starter.

Sjekk av prøve-ID

Ved plukking av prøver må alle prøve-ID`er sjekkes. Man kan skanne prøve-ID`ene inn i plukkfilen og sjekke faktisk ID mot ID i plukkfilen. Selve sjekken kan skje manuelt eller elektronisk.

Registreringer knyttet til plukking og uttak

Typiske registreringer knyttet til plukking og uttak er:

- Sjekk av prøve-ID (dokumentere at kontroll er utført)
- Prøvenes nye plassering etter plukking
- Dato og evt. klokkeslett for plukking av rør
- Dato for uttak fra rør
- Hvilket prosjekt det er tatt uttak til
- Volum/mengde tatt ut ved uttak

Etter uttak bør eventuelle volum/mengder i rør som det ble tatt uttak fra, oppdateres slik at en hele tiden har oversikt over faktiske volum i alle rør.

Rapport

Ofte skal det følge med en rapport til prøvene som skal sendes, slik at mottaker får en oversikt over prøvenes plassering. En slik rapport kan for eksempel inneholde prøvens uttaks ID (avidentifisert ID), posisjon på brettet, volum og avvik/kommentarer.

10. Revisjon av biobankdrift og avslutning

10.1 Revisjon av eksisterende biobanker

Det har vært flere endringer i lovverket tilknyttet biobanker, som medfører at tidligere etablerte biobanker har blitt opprettet eller godkjent under lover og regler som er forskjellige fra dagens. Denne delen av BBP har til hensikt å veilede ansvarshavende for biobanker med hensyn til revisjon. Retningslinjene er avgrenset til allerede innsamlet materiale og omfatter ikke selve innsamlingen. Retningslinjene gjelder all form for lagring uavhengig av den fysiske oppbevaringen. Retningslinjene gjelder både for diagnostiske-, behandlings- og forskningsbiobanker.

10.1.1 Diagnostiske- og behandlingsbiobanker

Diagnostiske biobanker og behandlingsbiobanker skal meldes direkte til Biobankregisteret ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt ved hjelp av et [elektronisk meldeskjema](#), i samsvar med Behandlingsbiobanklovens § 5.

10.1.2 Forskningsbiobanker

Forskningsbiobanker som er eldre enn 1964

Biologisk materiale som har blitt innsamlet før 1964 forutsettes å være innsamlet for annet formål enn medisinsk forskning. Materialet må behandles etter de regler som gjelder for diagnostikk- eller behandlingsbiobanker. Dersom materialet skal benyttes til forskningsformål, må søknad sendes til REK.

Forskningsbiobanker som er opprettet mellom 1964 og 1/7-2003

Forskningsbiobanker som har blitt etablert før 1/7-2003 og ikke er gitt ny behandling av REK etter 1/7-2003 er ikke godkjent under lovhjemmel, men opprettet under de respektive forskernes ansvar. Forskningsbiobankene skal enten være etablert med et pasientsamtykke i samsvar med Helsinkideklarasjonen, og/eller etter 1990 i samsvar med anbefalinger gitt av REK.

Forskningsbiobanker som samsvarer med denne beskrivelsen bør søkes inn for REK med begrunnelse for fortsatt eksistens, slik at forskningsbiobankene blir avstemt med gjeldende lovverk.

Forskningsbiobanker som ikke tilfredsstillter de grunnleggende forutsetningene beskrevet ovenfor bør meldes inn til institusjonens Forskningsansvarlig for videre intern saksbehandling.

Forskningsbiobanker som er behandlet av REK mellom 1/7-2003 og 1/7-2009

I denne perioden hadde REK fortsatt mandat som rådgivende organ ved opprettelse av forskningsbiobanker. Den formelle godkjenningen var tillagt Helsedepartementet og ble håndtert av Sosial- og Helsedirektoratet. Lovlig godkjente forskningsbiobanker fra denne perioden må både

dokumentere REK-tilråding og enten a) en positiv godkjenning fra Sosial- og Helsedirektoratet eller b) bekreftelse på innsending til Sosial- og Helsedirektoratet uten tilbakemelding. Forskningsbiobanker som ikke kan fremlegge slik dokumentasjon, bør vurderes etter beskrivelsen for biobanker fra før 2003.

Forskningsbiobanker som har formell godkjenning, men er utløpt på dato, bør vurderes med hensyn til kvalitet og anvendbarhet av materialet til fortsatt forskning. Ansvarshavende for biobanken må sende søknad med begrunnelse til REK om videreføring av biobanken. REK vil enten godkjenne fortsatt lagring og bruk, eller kreve at biobanken destrueres.

Forskningsbiobanker opprettet etter helseforskningsloven som trådte i kraft 1/7-2009

Forskningsbiobanker som er opprettet eller gitt ny behandling av REK etter at Helseforskningsloven trådte i kraft, er godkjent under gjeldende lovverk og formalia og skal håndteres i samsvar med de aktuelle lovene med forskrifter.

All bruk av humant biologisk materiale til forskning skal være basert på et konkret REK-godkjent prosjekt med tilhørende godkjent protokoll og informasjonsskriv/samtykkeerklæring. REK-godkjenninger og dokumenterbare samtykkeerklæringer skal fremvises ved forespørsel og forskningsbiobanken skal ha en navngitt ansvarshavende person.

10.2 Avslutning av forskningsbiobank

Det er ikke anledning til å lagre biologisk materiale i en forskningsbiobank utover de tidsangivelser som følger av REK-godkjenningen.

For prosjektspesifikke forskningsbiobanker kan prosjektleder og/eller ansvarshavende person søke REK om godkjenning til lagring av materialet også etter prosjektslutt. Dersom slik lagring ikke inngår som en del av et nytt forskningsprosjekt, må lagring basere seg på en egen søknad om opprettelse av en generell forskningsbiobank. Ved endring av lagringsperiode for biologisk materiale i en generell forskningsbiobank, skal det sendes endringsmelding til REK.

10.3 Destruksjon

Donor av materiale i en forskningsbiobank kan kreve materiale destruert. Unntak gjelder der materiale allerede er bearbeidet som ledd i gjennomføringen av forskningsprosjektet.

Prosjektleder har ansvar for å organisere henvendelser om destruksjon. Ved slike henvendelser skal man be om legitimasjon, eventuelt sikre at vedkommende har fullmakt til å opptre på vegne av donor av materialet. Destruksjon av biobankmateriale skal dokumenteres. Av dokumentasjonen skal det fremgå hvem som har henvendt seg, at legitimasjon er fremlagt, samt hvilket materiale som er destruert/utlevert.

11. Definisjoner

Begrep	Definisjon
Anonyme opplysninger	Opplysninger hvor navn, fødselsnummer og andre personentydige kjennetegn er fjernet og opplysningene ikke lengre kan knyttes til en enkeltperson gjennom variablene
Ansvarshavende person	Person med medisinsk eller biologisk utdanning av høyere grad som har delegert ansvar for daglig drift
Aidentifiserte opplysninger	Opplysninger hvor navn, fødselsnummer og andre personentydige kjennetegn er fjernet og erstattet av en kode slik at det ikke er mulig å knytte opplysningene til enkeltindivid uten samtidig å ha tilgang til koden
Behandlingsbiobank	En samling av humant biologisk materiale innhentet for å brukes i behandling av pasienter

Biobank	En samling av biologisk materiale med tilhørende opplysninger
Bredt samtykke	Samtykke til at humant biologisk materiale eller helseopplysninger brukes til nærmere bestemt, bredt definert forskningsformål
Brukstermometer	En sensor med tilhørende elektronikk som måler temperatur i lagringsinnretningen. Dette kan være en fabrikkmontert sensor til innebygget kontrollsystem, eller en ettermontert sensor tilkoplek eksternt system for overvåking
Diagnostisk biobank	En samling av humant biologisk materiale samlet inn for diagnostiske formål
Forskningsbiobank	En samling av humant biologisk materiale som anvendes i forskning eller skal anvendes i forskning. Forskningsbiobanker kan inndeles i prosjektspesifikke eller generelle, herunder populasjonsbiobanker
Forvaltningsgruppe	Biobankens rådgivende organ for bruk og tilgang av biologisk materiale
Humant biologisk materiale	Organer, deler av organer, vevsvæsker, celler, og bestanddeler av slikt materiale (DNA, RNA, proteiner, osv.) fra levende og døde mennesker
Informasjonssikkerhet	Samlebetegnelse for i hvilken grad en virksomhet sørger for at lagrede opplysninger til enhver tid er korrekte, tilgjengelige for den som har legitim bruk for dem og utilgjengelige for andre, henholdsvis benevnt som integritet, tilgjengelighet og konfidensialitet
Innsynsrett	Forskningsdeltakerne eller andres rett til å gjøre seg kjent med de opplysninger som er registrert i prosjektet
Kalibrering	Sammenligning av et instrument mot en normal eller et annet instrument som er mer nøyaktig, for å bestemme avviket fra korrekt verdi. Kalibreringen kan også være sammenligning mot et referansemateriale. Ved sporbar kalibrering er det utført kalibreringer i en ubrutt kjede som relaterer instrumentet til en nasjonal eller internasjonal normal, og der hvert ledd i kjeden har angitt måleusikkerhet. Resultatet skal alltid angis med tilhørende måleusikkerhet
Kvalitetshåndbok	Dokument som beskriver kvalitetssystemet for biobanken. Innholdet er en beskrivelse av gjeldende rutiner, og de dokumentene som det henvises til, for eks. SOP finnes som vedlegg til hvert kapittel
Referansetermometer	En sensor med tilhørende elektronikk som er kalibrert i samsvar med kravene i NA Dok 26b
Registrering	Dokument eller nedtegnelse av resultater eller bevis på aktivitet som er gjennomført
REK	Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
Samtykke	En frivillig, uttrykkelig og dokumenterbar viljeerklæring fra forskningsdeltakeren om samtykke til deltakelse i prosjekt
SOP	«Standard Operating Procedure» er en skriftlig prosedyre som beskriver hvordan en bestemt arbeidsoperasjon skal gjennomføres for å oppnå ønsket resultat