

## PROTOCOL 'BIOBANK Graft versus Host Disease (GVHD)'

### Doelstelling

Het ter beschikking krijgen van weefsel en bloed van patiënten die een allogene of autologe hematopoietische stamceltransplantatie (SCT) hebben ondergaan, die een klinische verdenking op graft-versus-host ziekte (GvHD; alleen allogene SCT patiënten) of een opportunistische infectie (allogene en autologe SCT) hebben. Het materiaal zal worden gebruikt voor wetenschappelijke onderzoeksprojecten met als doel 1) de kennis van de pathobiologie van GvHD te vergroten, inzicht te verkrijgen in mechanismen van therapie en therapieresistentie en aanknopingspunten te identificeren voor nieuwe behandelingsstrategieën (allogene SCT); en 2) de kennis omtrent het ontstaan van opportunistische infecties te vergroten (allogene en autologe SCT).

### Beheerder van de biobank

- De biobank zal worden beheerd door Dr. M.D. Hazenberg, stafid van de afdeling interne geneeskunde/hematologie van het Academisch Medisch Centrum (AMC).
  
- De volgende personen zijn voor alle handelingen met betrekking tot het beheer van de bloedbank gemachtigd:
  - Prof. Dr. M.H. van Oers, hoofd van de afdeling hematologie AMC
  - Dr. C. Huisman, stafid afdeling hematologie AMC
  - Dr. S.S. Zeerleder, stafid van de afdeling hematologie AMC
  
- Het personeel van het Trialbureau Hematologie is gemachtigd voor de volgende handelingen:
  - Coderen van het lichaamsmateriaal. Hiervoor zal een unieke code (cijfers en letters) worden gebruikt die niet is terug te voeren op de personalia van de deelnemer;
  - Registratie van het in de biobank opgeslagen lichaamsmateriaal en de in de bijbehorende databank geregistreerde medische gegevens van de deelnemers;
  - Goede beveiliging van materiaal en gegevens.

De door de beheerder gemachtigde onderzoekers zijn gemachtigd voor het registreren van het in de biobank opgeslagen lichaamsmateriaal en de in de bijbehorende databank geregistreerde medische gegevens van de deelnemers.

- Artsen (of door de beheerder gemachtigde arts-onderzoekers) van de afdeling hematologie van het AMC zullen zorg dragen voor het informeren van potentiële deelnemers en het vragen van hun toestemming.

### Deelnemers

Patiënten die een hematopoietische stamceltransplantatie hebben ondergaan en verdacht worden van GvHD of een opportunistische infectie en bij wie in verband met deze verdenking een

diagnostisch biopt of punctie uitgevoerd zal worden, zullen door hun behandelend arts worden gevraagd extra lichaamsmateriaal af te staan ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Hierbij dient gedacht te worden aan extra biopten (bijvoorbeeld van huid, darm of lever), broncho-alveolaire lavage vloeistof (BAL) en beenmerg. De afnames van extra weefselmateriaal zullen altijd samenvallen met klinisch geïndiceerde afnames en vinden pas plaats na het verkrijgen van informed consent. Er zijn daardoor geen extra risico's verbonden aan de afname van het materiaal ten behoeve van de studie.

Patiënten bij wie er een klinische indicatie voor weefselbiopsie is, zal worden gevraagd **1-5 extra biopten** af te staan ten behoeve van de biobank. Het precieze aantal extra te verkrijgen biopten zal naar redelijkheid worden beoordeeld door de uitvoerend zorgprofessional.

Aan patiënten bij wie om medische redenen een beenmergpunctie wordt verricht, zal gevraagd worden **3-5 ml extra beenmerg** af te staan ten behoeve van de biobank.

Aan patiënten bij wie in verband met een verdenking op een infectie een broncho-alveolaire lavage wordt verricht zal **20 ml extra BAL-vloeistof** worden afgenomen.

Patiënten zullen eveneens worden gevraagd **59 ml extra bloed** (45 ml heparine bloed, 7 ml stolbloed, 7 ml EDTA bloed) af te staan, om bevindingen gedaan in het weefsel materiaal te kunnen correleren aan parameters in het bloed. Dit bloed wordt afgenomen op of omstreeks de dag van de weefselafname en zal zoveel mogelijk worden gecombineerd met klinisch geïndiceerde bloedafnames.

Deelnemers hebben te allen tijde het recht hun toestemming in te trekken. Het opgeslagen materiaal zal dan worden vernietigd en de gegevens zullen uit de database worden verwijderd. Gegevens die eerder uit onderzoek van het materiaal verkregen zijn zullen niet worden vernietigd.

De beheerder is verantwoordelijk voor de terugkoppeling van bevindingen die uit hoofde van de waarschuwingsplicht niet onthouden kunnen worden (zoals omschreven in het biobank reglement paragraaf 6.3.4) aan de behandelend arts van de deelnemer.

Deelnemers hebben het recht het reglement van de biobank in te zien. Zij kunnen hiertoe een verzoek indienen bij hun behandelend arts, die het verzoek vervolgens aan de beheerders van de biobank door kan geven. Ook hebben deelnemers recht op inzage in het jaarverslag.

#### Privacy

Partijen dragen er zorg voor dat de privacy van de deelnemer en de vertrouwelijkheid van zijn gegevens zijn gewaarborgd. De privacybescherming is nader uitgewerkt in het biobank reglement behorende bij dit protocol.

#### Kenmerken van de biobank

Weefselbiopten:

- Minimaal 1 biopt zal direct bij -80°C worden ingevroren volgens het Tissue Tek® protocol.
- De resterende biopten zullen direct enzymatisch worden gedigesteerd en worden verwerkt tot celsuspensie, waarna het materiaal aan verdere analyse zal worden onderworpen teneinde verlies van materiaal ten gevolge van vriezen en dooien te beperken.

**Bloed:**

- Uit 45 ml heparine bloed zal door middel van Ficoll scheiding de mononucleaire celfractie geïsoleerd worden. Deze cellen zullen vitaal worden ingevroren in vloeibare stikstof (-180°C); afhankelijk van het celgetal in 3-5 ampullen (van 2 ml).
- Uit 7 ml stolbloed en 7 ml EDTA bloed zal 3-4 ml serum respectievelijk plasma worden verkregen worden. Serum en plasma zullen bij -80°C worden opgeslagen.

**Beenmerg:**

- uit 5 ml beenmerg zal door middel van Ficoll scheiding de mononucleaire celfractie geïsoleerd worden. Deze cellen zullen vitaal worden ingevroren in vloeibare stikstof (-180°C); afhankelijk van het celgetal in 5 tot circa 10 ampullen (van 2 ml).

**Bal vloeistof:**

- Uit 20 ml BAL-vloeistof zal door middel van centrifugering de cel pellet geïsoleerd worden, welke zal worden ingevroren in vloeibare stikstof (-180 °C).

Indien voor een zekere bepaling analyse van onbevroren materiaal noodzakelijk wordt geacht behouden de onderzoekers zich het recht voor een deel van het materiaal direct te gebruiken.

De -80°C vriezer en het stikstofvat (-180°C) bevinden zich in ruimte L3-129, op de afdeling Celbiologie & Histologie, welke alleen met een geautoriseerde badge toegankelijk is.

De vriezers zijn voorzien van een alarmsysteem en calamiteitenplan. In geval van eventuele problemen met de vriezers zal in eerste instantie contact worden opgenomen met Dr. B. Blom, universitair hoofddocent van de afdeling Celbiologie & Histologie.

Het materiaal wordt opgeslagen onder een unieke code en met vermelding van datum van afname.

Gegevens van deelnemers aan de biobank worden opgenomen in een beveiligde digitale database. Deze database bevat

- demografische gegevens;
  - geslacht
  - geboortedatum
- gegevens m.b.t. de ziekte- specifieke ziektegeschiedenis;
  - datum diagnose

- datum eerste behandeling, behandelingschema en respons
- type transplantaat, transplantatiedatum, conditionering, immuunsuppressieve gebruik
- datum en aard GvHD, opportunistische infecties
- datum recidief GvHD, behandelingschema en respons
- biologische gegevens van het onderliggend lijden waarvoor een stamceltransplantatie plaatsvond (zoals diagnose, immunofenotypering, mutatiestatus, cytogenetica);
- datum van materiaal afnames per individuele deelnemer.

De codesleutellijst is in het bezit van de beheerder en slechts met diens toestemming in te zien.

### Uitgiftebeleid

Afdelingen in het AMC die onderzoek verrichten naar GvHD of een opportunistische infecties na stamceltransplantatie mogen gebruik maken van het materiaal in de biobank.

Zij dienen hiertoe een aanvraag in te dienen bij de beheerder. In deze aanvraag moet beschreven staan wat de onderzoeksvraag is, hoe het onderzoek uitgevoerd zal worden, welk materiaal benodigd is en van hoeveel patiënten materiaal gevraagd wordt.

De beheerder verleent slechts toestemming nadat ook van tenminste een van de andere beheerder(s) akkoord is verkregen.

De beheerder houdt bij aan welke projecten welk materiaal (en op welk moment) is uitgegeven.

Voor de daadwerkelijke uitgifte van materiaal wordt een aanvraag gedaan bij het hiertoe gemachtigde personeel van het Trialbureau Hematologie of de door de beheerder gemachtigde onderzoeker. Zij zullen zorg dragen voor de correcte distributie van het materiaal en de administratieve afhandeling. In de database zal per ampul zal bijgehouden aan wie deze geleverd is. Deze administratie zal periodiek gecontroleerd worden door de beheerder of gemachtigde.

### Omvang van de biobank

Het streven is om in de komende 10 jaar van 100 tot 200 deelnemers materiaal te verzamelen.

### Bewaartermijn

Het materiaal en de gegevens zullen voor een periode van maximaal 30 jaar worden bewaard.

### Financiering

De kosten die voortkomen uit de aanleg en onderhoud van de biobank zullen betaald worden met gelden uit de Stichting Hematologisch- Oncologisch Wetenschapsonderzoek (SHOW).