

RIVM rapport 605148010

**Veiligheid van lichaamsmaterialen met
betrekking tot overdracht van ziekten**
Een inventarisatie van richtsnoeren

E.A.E. van Tienhoven en C. Wassenaar

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de afdeling Medische Technologie en Transplantaten van de Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie van VWS, en de afdeling Farmacie en Medische Technologie van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, in het kader van project V/605148, Onderzoek Medisch Technologische Producten.

Abstract

Both autologous and allogeneic human organs, tissues and cells are used for a wide variety of medical applications. At the moment national legislation for safety and quality aspects of human tissue is under development in the Netherlands. One important safety aspect is the risk of infectious disease transmission. This can occur through infectious donors and by contamination of the human material during the whole transplantation process, including transport, processing, storage and the actual retrieval and implantation. Measures to control these risks should at least be based on scientific rationales, such as the prevalence of infectious disease agents among the donor population, and the mortality and morbidity associated with the diseases. Moreover, the measures should preferably be based on international agreements. It is the responsibility of all those involved in the transplantation process to implement relevant control measures. The latter could be achieved by the formulation of guidelines with recommendations and minimal requirements to support daily practice. Our inventory of guidelines revealed that for most human tissues such guidelines are developed by (inter) national organisations. Non-tissue-specific guidelines focus mainly on the implementation of a quality system for tissue establishments, sometimes referred to as Good Tissue Practice (GTP). The GTP approach provides basic requirements for factors such as personnel and materials. In several guidelines these basic requirements are combined with detailed information on donor selection, storage and transport. In addition, tissue-specific guidelines in existence for several categories focus mainly in detail on donor selection and detailed procedures during the transplantation process. Our inventory could be used for standardisation activities in the framework of the new Dutch act on human tissues.

Voorwoord

Dit rapport had tot doel het inventariseren van internationale en Nederlandse richtsnoeren die betrekking hebben op ziekteoverdracht na transplantatie van lichaamsmaterialen. Dit mede naar aanleiding van de ontwikkeling van nieuwe Nederlandse en Europese wetgeving. Discussies met deskundigen op de terreinen van infectiepreventie, prevalenties van ziekten, en standaardisatie hebben bijgedragen aan onze gedachtevorming omtrent ziekteoverdracht en lichaamsmaterialen. Daarnaast zijn vele personen en organisaties bereidwillig geweest om richtsnoeren ter inzage beschikbaar te stellen. Tot slot hebben verschillende mensen commentaar geleverd op versies van het rapport. De auteurs van dit rapport willen een ieder bedanken voor zijn of haar bijdrage.

Inhoud

Samenvatting	6
Afkortingen	8
1. Inleiding	11
2. Transmissie van ziekte	13
2.1 wijze van transmissie	13
2.2 prevalentie van ziekte in de donorpopulatie	15
2.3 morbiditeit en mortaliteit	17
3. Selectie van donoren	19
4. Handelingen aan lichaamsmateriaal	21
4.1 risicomomenten	21
4.2 wettelijke eisen	22
4.3 richtsnoeren	22
5. Organen en weefsels	25
5.1 wettelijke eisen	25
5.1.1 organen	25
5.1.2 weefsels	26
5.2 richtsnoeren	27
5.2.1 algemene internationale richtsnoeren	27
5.2.2 algemene nationale richtsnoeren	28
5.2.3 weefselspecifieke richtsnoeren	29
6. Haematopoiëtische stamcellen	33
6.1 wettelijke eisen	33
6.2 richtsnoeren	34
6.2.1 beenmerg en perifeer bloed	34
6.2.2 navelstrengbloed	34
6.2.3 stamcellaboratoria	35
6.2.4 hematopoiëtische stamcellen voor het kweken van organen, weefsels en cellen	35
7. Stamcellen uit embryonaal of foetaal weefsel	37
7.1 wettelijke eisen	37
7.1.1 embryonaal weefsel	37
7.1.2 foetaal weefsel	37
7.2 richtsnoeren	38
8. Geslachtscellen	39
8.1 wettelijke eisen	39

8.2	<i>richtsnoeren</i>	40
8.2.1	spermacellen	40
8.2.2	eicellen	40
9.	Bloed	41
9.1	<i>wettelijke eisen</i>	41
9.1.1	bloed en plasmadonaties ongeacht het beoogde gebruik	41
9.1.2	uit plasma bereide geneesmiddelen	42
9.1.3	cellulaire bloedproducten	42
9.2	<i>richtsnoeren</i>	42
9.2.1	bloed en plasmadonaties ongeacht het beoogde gebruik	42
9.2.2	uit plasma bereide geneesmiddelen	42
9.2.3	cellulaire bloedproducten	43
10.	Discussie	45
	Literatuur	49
	Bijlage I Ziekten	57
	Bijlage II Richtsnoeren en beheersmaatregelen	59
	Bijlage III Richtsnoeren en beheersmaatregelen in detail	61
	Bijlage IV Richtsnoeren en serologische testen	66
	Bijlage V Verzendlijst	68

Samenvatting

Organen, weefsels en cellen worden gebruikt voor medische toepassingen, zoals harttransplantaties, bedekking van brandwonden met donorhuid, beenmergtransplantaties en bloedtransfusies. Op Europees niveau bestaat er behalve voor bloed, nog geen wettelijke regeling om de kwaliteit en veiligheid van lichaamsmaterialen te waarborgen. In Nederland bestaat de Wet op de Orgaandonatie (WOD), die onder andere is opgesteld om de rechtszekerheid voor betrokkenen bij orgaandonatie te garanderen. Inmiddels ligt er een voorstel voor een wet dat zich in meer detail richt op kwaliteits- en veiligheidsaspecten van lichaamsmateriaal (uitgezonderd bloed), de Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (Wvkl).

Een belangrijk veiligheidsaspect voor lichaamsmaterialen is het risico op ziekteoverdracht. Dit risico wordt bepaald door factoren als de prevalentie van de overdraagbare aandoening in de donorpopulatie, de morbiditeit en mortaliteit behorend bij de opgelopen infectie, het orgaan of weefsel dat gedoneerd wordt, donorselectiemethodes en de mate van bewerking. Deze factoren vormen de basis voor het invoeren van specifieke beheersmaatregelen die het risico op ziekteoverdracht reduceren. Deze beheersmaatregelen omvatten donorselectie aan de hand van vooraf vastgestelde criteria en de toepassing van gestandaardiseerde handelingen tijdens het volledige transplantatieproces van uitname tot en met de transplantatie, implantatie of infusie. De beheersmaatregelen zijn momenteel door internationale en nationale organisaties of beroepsverenigingen gedocumenteerd als zogenaamde richtsnoeren. Zij bevatten dan aanbevelingen, adviezen, handelingsinstructies en minimumeisen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. In dit rapport is getracht om een zo volledig mogelijk beeld te geven van de bestaande documenten en eventuele verschillen te identificeren. Voor deze inventarisatie is contact gezocht met Nederlandse beroepsverenigingen, orgaanbanken, individuele beroepsbeoefenaars en andere organisaties betrokken bij procedures rond orgaan- weefsel- en celdonaties.

Uit de inventarisatie blijkt allereerst dat nationale en internationale organisaties al gekomen zijn tot een grote verscheidenheid aan richtsnoeren voor veilig gebruik van lichaamsmaterialen. Grofweg zijn de documenten onder te verdelen in algemene richtsnoeren die zich niet beperken tot één soort lichaamsmateriaal, en specifieke richtsnoeren die zich wel op één soort lichaamsmateriaal richten, zoals hartkleppen of geslachtscellen. De algemene richtsnoeren zijn meestal opgesteld volgens Good Manufacturing Practice (GMP) eisen. Daarin worden algemene eisen gesteld aan onder andere personeel, gebouwen, apparatuur, materiaal, documentatie en procesvalidatie. Deze generieke structuur blijkt vertaald te zijn naar de “branche”-lichaamsmaterialen en er wordt dan ook wel gesproken van Good Tissue Practice (GTP). Om extra detaillering aan te brengen in het voor lichaamsmaterialen belangrijke element donorkeuring kan er gekozen worden voor verschillende werkwijzen. Een nationaal GTP document uit Australië heeft een apart hoofdstuk donorkeuring opgenomen. In Engeland en in de Verenigde Staten heeft men een additionele algemene richtsnoer voor donorkeuring uitgebracht en de Europese vereniging voor weefselbanken (EATB) heeft donorkeuring opgenomen in additionele weefselspecifieke richtsnoeren.

Verder blijkt dat er in het overgrote deel van de richtsnoeren wel aandacht besteed wordt aan de uit- of afname van lichaamsmateriaal, maar wordt er nauwelijks aandacht besteed aan de laatste feitelijke handeling in de ketenzorg, de uiteindelijke transplantatie, implantatie of infusie. Wel worden er in de richtsnoeren meestal eisen gesteld aan de labeling betreffende instructies voor gebruik. Op deze manier bestaat er een gedeelde verantwoordelijkheid tussen de aanbieder van het lichaamsmateriaal en de behandelend arts.

Naast de algemene richtsnoeren bestaan er specifieke richtsnoeren voor de “productgroepen” weefsel (oculair weefsel, cardiovasculair weefsel, huid en botweefsel), hematopoïetische stamcellen (uit beenmerg, perifere bloed en navelstrengbloed), geslachtscellen en bloed. Uit een overzicht van deze richtsnoeren blijkt dat de beheersmaatregelen op het terrein van donorselectie voor alle categorieën lichaamsmaterialen gedetailleerd aan de orde komen. Echter dit is niet altijd het geval wanneer het gaat om de risicomomenten die geïntroduceerd kunnen worden door handelingen aan het lichaamsmateriaal. Handelingen met cornea's, handelingen met in kweek gebrachte cellen van adulte lichaamsbestanddelen en handelingen met autoloog lichaamsmateriaal alle met het doel om ze te gebruiken voor een geneeskundige behandeling zijn onderbelicht.

In dit rapport is alleen een beschouwing gegeven van het risico op ziekteoverdracht. Echter, voor een kwaliteits- en veiligheidswaarborging is beheersing van de overige risico's eveneens noodzakelijk. De effectiviteit van de behandeling met lichaamsmateriaal en de traceerbaarheid van het lichaamsmateriaal tussen ontvanger en donor zijn voorbeelden van belangrijke andere aandachtspunten.

De inventarisatie zoals in dit rapport beschreven kan gebruikt worden voor een normstelling in het kader van de Wvkl. Hierbij kan gedacht worden aan onderzoek om te bepalen in hoeverre de genoemde richtsnoeren voldoen aan de eisen die de wetgever wil stellen aan Nederlandse instellingen die lichaamsmaterialen afnemen, vervoeren, opslaan, bewerken en implanteren. Tevens kan gedacht worden aan onderzoek naar de feitelijke implementatie en de toetsbaarheid van beheersmaatregelen.

Afkortingen

AATB	American Association of Tissue Banks
BIG	(wet) Beroepen Individuele Gezondheidsbeoefenaars
BIS	Bio Implant Services
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
CCKL	Centrale Coördinatie Kwaliteitszorg Laboratoria
CMV	Cytomegalovirus
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
EAMST	European Association of Musculo-Skeletal Transplantation
EATB	European Association of Tissue Banks
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein Barr Virus
EEBA	European Eye bank Association
ETI	Eurotransplant International Foundation
EU	Europese Unie
FDA	Food and Drug Administration
FACT	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy
GMP	Good Manufacturing Practice
GTP	Good Tissue Practice
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leucocyte Antigens
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HSV	Human Simplex Virus
HTLV	Human T Lymphotropic Virus
IOI	Interuniversitair Oogheelkundig Instituut
ISIS	Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem
ISO	International Standardization Organisation
IVF	<i>In Vitro</i> Fertilisatie
KI	Kunstmatige Inseminatie
KLEM	Vereniging van Klinische Embryologen
NBF	Netherlands Bone Foundation
NBVKI	Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige Inseminatie
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
NOV	Nederlandse Orthopedische Vereniging

NTS	Nederlandse Transplantatie Stichting
NWKV	Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie
SCT	Stamceltransplantatie
SOP	Standard Operating Procedure
TGA	Therapeutic Goods Administration
WBMV	Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen
WHO	World Health Organization
WIP	Werkgroep Infectie Preventie
WMDA	World Marrow Donor Association
WOD	Wet op de Orgaandonatie
WOG	Wet op de Geneesmiddelenvoorziening
WSN	Werkgroep van Stamcellaboratoria
Wvkl	Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal

1. Inleiding

Menselijke organen, weefsels en cellen worden al vele jaren gebruikt voor medische toepassingen. Te denken valt aan harttransplantaties, bedekking van brandwonden met donorhuid, beenmergtransplantaties bij leukemie patiënten en bloedtransfusies bij trauma patiënten. De huidige klinische resultaten zijn mogelijk gemaakt door o.a. ontwikkelingen in chirurgische technieken en patiëntenzorg, de beschikbaarheid van adequate geneesmiddelen en de verbetering van preservatietechnieken van de lichaamsmaterialen. Recente medisch-technologische ontwikkelingen die gericht zijn op de manipulatie van levende cellen buiten het lichaam in een laboratorium, zullen naar verwachting in belangrijke mate gaan bijdragen aan een toename van het gebruik van lichaamsmaterialen in de gezondheidszorg. Naast het gebruik van humaan lichaamsmateriaal voor geneeskundige doeleinden wordt er ook onderzoek gedaan naar het gebruik van dierlijke organen en cellen. Er zijn echter in Nederland geen klinische verrichtingen met levend dierlijk materiaal uitgevoerd of in voorbereiding. Deze toepassing wordt dan ook verder in dit rapport niet besproken.

Medische producten, zoals geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, moeten aan bepaalde specifieke eisen voldoen. Via diverse formele procedures wordt een aantal kwaliteitsaspecten (zoals veiligheid) van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen vooraf aan de klinische toepassing geëvalueerd. Ook de patiënt wiens aandoening behandeld wordt met lichaamsmateriaal mag verwachten dat de kwaliteit van het lichaamsmateriaal aan hoge eisen voldoet. In dit licht zijn lichaamsmaterialen (bestemd voor medisch gebruik) ook te zien als een categorie “medische producten”. De kwaliteit van het “medische product” is bepalend voor de werkzaamheid, hier de overleving van het transplantaat en soms van de patiënt.

Op Europees niveau is er voor organen, weefsels en cellen met uitzondering van bloed, (nog) geen wettelijke regeling om de kwaliteit en veiligheid te waarborgen. In Nederland bestaat de Wet op de Orgaandonatie (WOD). Deze is in september 1998 volledig in werking getreden. De doelstellingen van de WOD zijn onder andere het geven van rechtszekerheid voor betrokkenen bij orgaandonatie, het bevorderen van het aanbod van geschikte organen, en het regelen van een rechtvaardige verdeling van donororganen. Inmiddels ligt er een wetsvoorstel dat zich in meer detail richt op kwaliteits- en veiligheidsaspecten van lichaamsmateriaal, de Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (Wvkl). Dit voorstel richt zich enerzijds op het kanaliseren van het aanbod aan lichaamsmateriaal via orgaanbanken en anderzijds goedkeuringsprocedures voor instellingen die bewerkingen aan het lichaamsmateriaal uit voeren.

Eén belangrijk aspect van de veiligheid en kwaliteit bij het gebruik van lichaamsmaterialen is het risico op ziekteoverdracht (Eastlund, 1995; Snyderman, 1999). Dit risico wordt bepaald door vele factoren, waaronder de prevalentie van de overdraagbare aandoening in de donorpopulatie, de morbiditeit en mortaliteit van de opgelopen infectie, het orgaan of weefsel dat gedoneerd wordt en de mate van bewerking. Het risico op ziekteoverdracht kan worden teruggebracht door het invoeren van zogenaamde beheersmaatregelen. De beheersmaatregelen liggen op het terrein van donorselectie aan de hand van vooraf vastgestelde criteria en gestandaardiseerde handelingen om het lichaamsmateriaal gereed te maken voor transplantatie, implantatie of infusie. Doordat het lichaamsmateriaal vaak een traject volgt waarbij meerdere personen van verschillende instellingen betrokken zijn, en de uitwisseling niet aan landsgrenzen gebonden is, is het wenselijk als de beheersmaatregelen voor alle betrokkenen in de ketenzorg bekend zijn. Documenten met aanbevelingen, adviezen, handelingsinstructies en minimumeisen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering zijn hiertoe door (inter-)nationale organisaties of verenigingen opgesteld. In dit rapport is getracht om een zo volledig mogelijk beeld te geven van deze

documenten. Tevens zijn eventuele verschillen tussen de documenten betreffende aanbevelingen voor het uitvoeren van de eerder genoemde beheersmaatregelen, geïdentificeerd. Het viel buiten het doel van het onderzoek om een uitspraak te doen over de waarde en het gebruik van de documenten in de Nederlandse praktijk. Voor de inventarisatie is contact gezocht met Nederlandse beroepsverenigingen, orgaanbanken, individuele beroepsbeoefenaars en andere organisaties betrokken bij procedures rond orgaan- weefsel- en celdonaties.

Uit internationaal juridisch oogpunt zijn voor bovengenoemde documenten de formele vertaling van “Guideline” gebruikt: “Richtsnoer”. Het woord “Richtlijn” is gereserveerd voor een “Directive” afkomstig uit de Europese Unie (EU); de formele vertaling van dit begrip.

De definitie van lichaamsmaterialen, zoals die in dit rapport wordt gehanteerd volgt die van het Nederlandse wetsvoorstel, namelijk “bestanddelen van het menselijke lichaam of van een embryo, geslachtscellen, foetaal weefsel in de zin van de wet op foetaal weefsel alsmede uit bestanddelen van het menselijk lichaam of van een embryo dan wel uit foetaal weefsel in kweek gebrachte cellen, bestemd voor gebruik bij een geneeskundige behandeling”. Het gaat hier dan om een geneeskundige behandeling waarbij gebruik gemaakt kan worden van autoloog lichaamsmateriaal (donor en ontvanger zijn dezelfde individu) of van allogene weefsel (donor en ontvanger zijn twee verschillende individuen). Hoewel de Wvkl niet van toepassing zal zijn op bloed, is bloed (als lichaamsmateriaal) wel in deze inventarisatie meegenomen. Dit heeft uiteindelijk geresulteerd in de “productgroepen” i) organen/weefsels, ii) haemopoïetische stamcellen iii) stamcellen van embryonale of foetale afkomst iv) geslachtscellen en vi) bloed.

2. Transmissie van ziekte

Op het terrein van infectieziekten kunnen in zijn algemeenheid factoren die van invloed zijn op de transmissie van ziekten toegeschreven worden aan de ziekteverwekker, de wijze van transmissie, de gastheer en de interactie tussen het agens en de gastheer. Dit laatste aspect speelt bij transplantaties een belangrijke rol, aangezien de “gastheer”, hier verder “ontvanger” genoemd, veelal door het onderliggende lijden reeds een gecompromitteerde gezondheid heeft. De wijze van transmissie is op zich bij een transplantatie evident (directe implantatie), maar kan specifiek zijn voor het agens en soort weefsel.

In de volgende paragrafen wordt ingegaan op i) de mogelijkheid dat transmissie van de ziekteverwekker van donor naar ontvanger optreedt gedurende de transplantatieprocedure, ii) de prevalentie van ziekteverwekkers in de donorpopulatie en iii) de morbiditeit en mortaliteit van de ziekten. In het licht van mogelijkheden tot reductie van risico's op transmissie worden deze factoren in dit rapport gerekend tot de niet (direct) beheersbare factoren.

2.1 wijze van transmissie

De risicobepaling van ziekteoverdracht na transplantatie begint bij de vraag of de ziekteverwekker wel de potentie heeft om zich via de transplantatieprocedure te verspreiden. Transmissie van donor naar ontvanger is voor de ziekteverwekker namelijk geen “natuurlijke” transmissie route. Het risico is dan ook sterk afhankelijk van de locatie van de ziekteverwekker in het lichaam in relatie tot het te transplanteren lichaamsmateriaal. Uit wetenschappelijke publicaties blijkt dat verscheidene ziekteverwekkers de transplantatieprocedure kunnen overleven en de ontvanger ziek kunnen maken (Tabel 1). Dit geldt voor een scala aan virussen, parasieten en bacteriën met betrekking tot transplantaties van verschillende organen, weefsels en cellen. Het overzicht in Tabel 1 geeft echter niet een compleet en actueel beeld en wel om een tweetal redenen. Allereerst gaat het hier alleen om ziekteoverdracht die in de literatuur beschreven is. Het is goed mogelijk dat een aantal gevallen van transmissie niet gepubliceerd zijn. Daarnaast zijn er in de loop der jaren verbeterde technieken gekomen om het bloed of ander materiaal van de donor te testen op de aanwezigheid van ziekteverwekkers. Ook zijn er strengere eisen gekomen voor donoracceptatie. Beide factoren zullen de transmissie in aard en frequentie ongetwijfeld sterk beïnvloeden hebben. Voor elk te transplanteren orgaan, weefsel of cellen is het dan ook aan te bevelen om na te gaan welke ziekteverwekkers er in principe overgedragen kunnen worden.

Tabel 1. Overdracht van ziekteverwekkers door transplantatie van lichaamsmaterialen

Ziekteverwekker	Lichaamsmateriaal	Referentie
HIV	Bot Huid Vaste organen Bloed	(Eastlund, 1995; Marthy, 1998; Tomford, 1995) (Kealey, 1997; Baare van, 1997) (Eastlund, 1995; Gottesdiener, 1989;) (Dodd, 2000; Moore, 2001)
HTLV 1	Beenmerg Nier Bot bloed	(Kikuchi, 2000) (Remesar, 2000) (Sanzen, 1997) (Inaba, 1999)
Rhabiësvirus	cornea	(Gode, 1988; Eastlund, 1995)
HCV	bot vaste organen bloed	(Eastlund, 1995; Tomford, 1995) (Eastlund, 1995) (Dodd, 2000)
GB Virus-C	nier bloed	(Isaacson, 1999) (Karayiannis, 1997)
HBV	cornea hartkleppen bot vaste organen bloed	(Eastlund, 1995) (Eastlund, 1995) (Tomford, 1995) (Wachs, 1995) (Dodd, 2000)
HAV	beenmerg	(Ghez, 2001)
CMV	vaste organen huid bloed	(Der van, 2001; Gottesdiener, 1989; Amorim, 2001) (Kealey, 1996) (Kuhn, 2000)
HSV	cornea bloed	(Remeijer, 2001; Eastlund, 1995) (Kuhn, 2000)
Parvovirus	bloed beenmerg	(Mauser-Bunschoten, 1998) (Heegaard, 2000)
EBV	vaste organen bloed	(Eastlund, 1995; Smith, 2001) (Kuhn, 2000)
<i>Treponema pallidum</i>	nieren bloed	(Johnson, 1988) (Risseeuw-Appel, 1983)
Brucella	beenmerg	(Ertem, 2000)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	bot hartkleppen vaste organen	(Eastlund, 1995) (Eastlund, 1995) (Gottesdiener, 1989; Koseoglu, 2001)
<i>Plasmodium falciparum</i>	vaste organen bloed	(Burchard, 1994; Mungai, 2001; Fischer, 1999) (Wells, 1985; Burchard, 1994)
<i>Toxoplasma gondii</i>	beenmerg vaste organen bloed	(Burchard, 1994; Saad, 1996; De Medeiros, 2001) (Lappalainen, 1998) (Siegel, 1971)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	vaste organen bloed	(Burchard, 1994; Vazquez, 1996; Fischer, 1999) (Burchard, 1994; Shulman, 1991)
Nematoden	vaste organen	(Burchard, 1994)
Prionen	cornea dura mater pericardium	(Heckmann, 1997; Eastlund, 1995) (Eastlund, 1995; Yamada, 1994) (Tange, 1990)
Andere bacteriën (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pneumococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Escherichia coli</i> etc.)	cornea huid bot bloed	(Gottesdiener, 1989) (Gottesdiener, 1989) (Deijkers, 1997) (Kopko, 2001)

2.2 prevalentie van ziekte in de donorpopulatie

Het risico op transmissie is ook afhankelijk van het vóórkomen van de ziekteverwekker in de donorpopulatie op een gegeven tijdstip (prevalentie). Hoe meer personen drager zijn van een ziekteverwekker, hoe groter de kans dat een potentiële donor het agens kan overdragen.

Niet alleen geïnfecteerde personen met ziekteverschijnselen zijn van belang voor de inschatting van het risico, maar ook asymptomatische geïnfecteerde personen. Zeker in de vaak immuungecompromitteerde ontvanger kan door donatie van lichaamsmaterialen van een ogenschijnlijk gezond persoon, toch een ernstig ziekteverloop ontstaan.

In Tabel 2 is een eerste aanzet gegeven tot een indicatie van het aantal personen in Nederland die in aanraking zijn geweest met een ziekteverwekker. Hiertoe is er gebruik gemaakt van gegevens over het aantal geregistreerde ziektegevallen en/of van gegevens over het aantal personen die seropositief zijn voor een bepaalde ziekteverwekker als indicatie voor een doorlopen infectie. Daar waar ons bekend is aangegeven hoe lang personen die eenmaal besmet zijn, ook daadwerkelijk infectieus blijven.

Om een uitspraak te doen over de prevalentie in de algemene Nederlandse bevolking moet men beschikken over een a-selecte steekproef. Deze is echter niet altijd voorhanden. Er wordt dan gebruik gemaakt van een bepaalde bevolkings- of leeftijdsgroep. Vaak zijn echter geslacht, leeftijd en etniciteit van invloed op het percentage infectieuze personen. Dat selectie van een bepaalde groep personen leidt tot andere uitkomsten blijkt bijvoorbeeld uit gegevens over het aantal nieuwe vrijwillig aangemelde potentiële bloeddonoren, die serologisch positieve bleken te zijn voor een agens (HIV 0,0034%, HCV 0,0169%, HBV 0,0441% en syfilis 0,0169%) (Stichting Sanquin Bloedvoorziening, 2000b) en daardoor uitgesloten werden van donatie. Al deze getallen zijn vele malen lager dan de “geschatte” gegevens over de algemene bevolking.

Tabel 2. Prevalentie van ziekten in Nederland

Ziektever- wekker	Prevalentie	Referenties
HIV	De incidentie van HIV-infectie ligt tussen de 2 en 3 personen per 100.000 inwoners. In risicogroepen is de incidentie aanzienlijk hoger. In totaal zijn er naar schatting 12.000-18.000 personen geïnfecteerd geraakt met HIV. Hoewel door behandeling tegenwoordig de infectiedruk afneemt, zijn de meeste personen levenslang infectieus.	(Laar van de, 2000)
HTLV-I	Het HTLV virus komt in Nederland zelden voor. Besmetting is vooral bekend uit Japan, tropisch Afrika, Midden- en Zuid- Amerika en het Caribische gebied, waaronder Suriname en de Antillen. Mensen die met HTLV zijn besmet blijven levenslang drager van het virus.	
Rabiësvirus	De laatste gevallen van endemische humane rabië dateren van 1962 na contact met een uit het buitenland afkomstige hond. In 1996 is iemand in Nederland overleden na een hondenbeet in Marokko.	ISIS [#]
HCV	De schatting is dat ongeveer 1/1000 seropositief is voor HCV.	
GB Virus-C	Van de potentiële bloeddonoren is ongeveer 0,5 tot 2% seropositief. Voor zover bekend is dit virus niet pathogeen.	(Mandell, 2000)
HBV	Ongeveer 2/1000 personen zijn positief voor het Hepatitis surface antigen (HBsAg). Dit wordt gebruikt als indicatie voor infectieusiteit.	(Marrewijk, 2000)
HAV	Van de autochtone Nederlanders tussen de 15-49 jaar was ongeveer 20% seropositief, en voor ouder dan 50 jaar was dit 77%. Voor personen van Turkse of Marokkaanse komaf was dit in beide groepen boven de 90%. De infectie is niet chronisch.	(Termorshuizen, 2000)
CMV	Ongeveer 50-80% is seropositiviteit voor CMV. CMV blijft persistent in de gastheer aanwezig.	
HSV	Voorlopig onderzoek wijst uit dat ongeveer 58% seropositief is voor HSV1. De aantallen zijn echter niet met zekerheid te bepalen. Na infectie blijft het virus levenslang (latent) aanwezig.	(Laar van de, 2000)
Parvovirus B19	Ongeveer 61% van de controle groep in de studie van Mauser-Bunschoten is seropositief voor B19.	(Mauser-Bunschoten, 1998)
EBV	Een groot deel van de bevolking wordt tijdens de kinderjaren of adolescentie besmet met het EBV. Meer dan 97% van alle mensen boven de dertig jaar heeft een infectie doorgemaakt en is seropositief voor EBV. Het virus blijft latent aanwezig.	
<i>Treponema pallidum</i>	De incidentie van syfilis in 1998 op basis van aangifte bedroeg voor mannen en vrouwen ongeveer 1,5 per 100.000 inwoners. Syfilis komt echter geconcentreerd voor in de risicogroepen, homoseksuele mannen en prostituees en hun klanten. Geïnfecteerden blijven maximaal twee jaar infectieus.	(Beuker, 2001)
Brucella	Van 102 onderzochte dierenartsen had 4,5% antistoffen tegen Brucella en van 191 varkensboeren was dit 0%.	(Elbers, 1999)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Het aantal nieuwe patiënten bedraagt rond de 1500 per jaar.	(KNCV, 2001)
<i>Plasmodium falciparum</i>	In de afgelopen 5 jaar zijn 573 vrouwen en 1143 mannen gemeld met malaria.	ISIS [#]
<i>Toxoplasma gondii</i>	Gemiddeld zijn 40,5% Nederlanders seropositief. Dit percentage stijgt met de leeftijd en nadert de 90%. Toxoplasma blijft levenslang aanwezig.	(Melker de, 1995; Kortbeek, 2001)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Onbekend	
Nematoden	Onbekend	
prionen	Vanaf 1993 tot op heden zijn er in Nederland 128 mensen gediagnosticeerd met CJD (\pm 1/miljoen mensen/jaar). Dit is ook een indicatie voor het aantal personen dat infectieus is. Er zijn in Nederland geen personen met vCJD gediagnosticeerd.	EUROCJD*

*EUROCJD

ISIS

The European and allied countries collaborative study group of CJD
Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem

2.3 morbiditeit en mortaliteit

Voor een risicoschatting zijn tot slot ook de morbiditeit en mortaliteit van de ziekte essentieel. Het type ziekteverwekker is één van de belangrijkste factoren die bepalen wat de gevolgen zullen zijn voor de overleving van het transplantaat en/of het welzijn van de ontvanger. Van belang hierbij is ook de mogelijkheid tot behandeling. Verder zal het risico op morbiditeit en mortaliteit ook afhangen van de gezondheidstoestand van de ontvanger en de mate van immuunsuppressie die nodig is voor de overleving van het transplantaat. Uiteraard geldt meestal dat het risico op morbiditeit relatief is ten opzichte van de noodzaak tot transplantatie.

Wegens de zeer medisch specialistische kennis die nodig is wordt hier verder de morbiditeit en mortaliteit niet in detail besproken. Gekozen is om in Bijlage I globale informatie te geven over die ziekten die volgens de FDA gedefinieerd zijn als “relevant communicable disease agent or disease” (HIV, HBV, HBC, Human transmissible spongiform encephalopathies, *Treponema pallidum*, HTLV, CMV, *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* (FDA, 1999). Ook zijn opgenomen *Toxoplasma gondii* en EBV, omdat deze voor immuungecompromitteerde ontvangers gezondheidsrisico's vormen (H.L. Zaaijer, persoonlijke communicatie).

3. Selectie van donoren

Door uitsluiting van donoren met ziekte, met indicatoren voor ziekte of verhoogd risico kan het risico op overdracht van ziekten worden gereduceerd. Het keuren van de donor is dan ook een routine beheersmaatregel. De donorketting omvat i) de medische geschiedenis van de donor, ii) het lichamelijk onderzoek en iii) het testen op de aanwezigheid van ziekteverwekkers in bloed of ander lichaamsmateriaal. Informatie over exclusiecriteria zijn veelal in detail uitgewerkt in de vorm van lijsten met overdraagbare aandoeningen. Deze lijsten kunnen worden opgesteld voor elke orgaan- weefsel- en celspecifieke donatie. Deze contra-indicaties zijn continu onderhevig aan aanpassing aan de laatste wetenschappelijke inzichten. Een goed voorbeeld hiervan is de aandacht voor (v)CJD gerelateerde contra-indicaties. Indien de contra-indicaties nauwkeurig worden vastgesteld zal dit een gunstig effect hebben op het risico van ziekteoverdracht, zonder dat dit leidt tot een te hoog verlies aan potentiële donoren.

De selectie van donoren is als beheersmaatregel van extra belang, wanneer het gaat om donaties van één individu naar meerdere ontvangers. Dit is het geval als de donor meerdere organen en/of weefsels afstaat en indien donormateriaal gebruikt wordt voor de vervaardiging van meerdere identieke “medische producten”.

Bij het vastleggen van contra-indicaties gebaseerd op (in)direct aantoonbare aanwezigheid van ziekteverwekkers in bloed en/of het lichaamsmateriaal van de donor wordt gebruik gemaakt van laboratoriumtesten. De keuze om te testen op de aanwezigheid van bepaalde ziekteverwekkers zou onder andere moeten afhangen van de niet- direct beheersbare factoren zoals besproken in hoofdstuk 2 - de mogelijkheid om de ziekte via transplantatie/infusie over te dragen, het voorkomen van de ziekte in de donorpopulatie en de morbiditeit en mortaliteit-. Daarnaast zullen ook de beschikbaarheid, de betrouwbaarheid en de kosten van de testen een belangrijk rol spelen. In bijlage IV is een overzicht gegeven van richtsnoeren die een uitspraak doen over het al dan niet testen op de aanwezigheid van verschillende ziekteverwekkers.

Het is niet de bedoeling om in dit rapport stil te staan bij de problematiek omtrent het wel of niet testen op bepaalde ziekteverwekkers, noch is het de bedoeling om een keuze voor een bepaald soort test te rechtvaardigen. Enkele algemene aspecten kunnen hier echter wel genoemd worden. Allereerst is een grote verscheidenheid aan soort testen beschikbaar. Grofweg zijn deze in te delen in de detectie van de ziekteverwekker zelf (o.a. met immuun-fluorescentietechnieken, zilverkleuring of kweekmethodes), detecteren van specifieke antistoffen en detectie van pathogene eiwitten (o.a. met moleculair biologische technieken en immuun-assays). De keuze voor een van de methodes is afhankelijk van vele factoren. Allereerst is het van belang welk soort pathogeen aangetoond moet worden. Sommige ziekteverwekkers laten zich bijvoorbeeld niet kweken en voor andere zijn goede moleculair biologische technieken (nog) niet beschikbaar. Ook is de tijdslimiet waarin de uitslag bekend moet zijn van groot belang. De uitslag van een test bij orgaantransplantaties moet veel sneller bekend zijn dan bij weefseltransplantaties, aangezien weefsels veelal bewaard kunnen worden. Sommige testuitslagen zijn bekend binnen enkele uren en bij anderen kan dit een week tot weken duren. Verder is het voor de gevoeligheid van de test van groot belang op welk uitgangsmateriaal (bijv. dood of levend lichaamsmateriaal) de test wordt uitgevoerd. Voor sommige testen is er sprake van een zogenaamde “window periode”, hetgeen inhoudt dat er een bepaalde termijn nodig is tussen infectie en de aantoonbaarheid van een infectie. Binnen die periode kunnen geen conclusies aan de testuitslag verbonden worden. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het aantonen van specifieke antilichamen in bloed. Tot slot heeft elke test zijn eigen betrouwbaarheidsinterval, het aantal vals positieve en vals negatieve uitslagen.

4. Handelingen aan lichaamsmateriaal

Ook wanneer de donor vrij is van ziekteverwekkers kan er transmissie plaatsvinden. Het lichaamsmateriaal kan namelijk besmet raken door handelingen aan het lichaamsmateriaal. Het gaat in de praktijk dan veelal om het risico op bacteriële besmetting van vooral de huidflora (Addis, 2001; Gottesdiener, 1989; Marx, 1993; Schwella, 1998), maar ook virale besmetting is niet onmogelijk.

4.1 risicomomenten

Van uitname tot implantatie doorloopt het lichaamsmateriaal veelal een traject waarbij diverse handelingen worden uitgevoerd door verschillende personen en instellingen. Theoretisch draagt elke handeling het risico op besmetting met zich mee. Elke instelling die te maken heeft met lichaamsmateriaal kan met behulp van een systematische evaluatie van al haar handelingen deze risicomomenten identificeren. De risicomomenten kunnen dus per instelling en per lichaamsmateriaal verschillen, maar uitgaande van het totale traject dat lichaamsmaterialen kunnen doorlopen, zijn een aantal generieke risicomomenten aan te wijzen – condities rond uitname van het lichaamsmateriaal, transport, bewerking, opslag en gereed maken voor gebruik in samenhang met de daadwerkelijke implantatie of infusie-. Deze generieke elementen zijn onderdeel van algemene principes van een kwaliteitssysteem, zoals de ISO 9000 series en Good Manufacturing Practice (GMP).¹ Ter beheersing van de geïdentificeerde risicomomenten dienen vervolgens maatregelen genomen te worden, zoals bijvoorbeeld het gebruik van bepaalde flowkasten, of controles op groei van micro-organismen. De uitkomsten van de controles dienen te worden meegenomen bij de selectie van lichaamsmaterialen die uiteindelijk worden aangeboden voor implantatie.

- **Conditie rond uitname van het lichaamsmateriaal**

Onderzoek naar het aantal besmettingen gedurende de uitname van lichaamsmaterialen onder steriele condities in de operatiekamers heeft uitgewezen dat dit aantal redelijk hoog kan zijn (Delloye, 1994). En aangezien de donatie van bijvoorbeeld hoornvliezen en bot ook kan plaats vinden onder minder steriele condities, is aandacht voor het risico op besmetting tijdens uitname op zijn plaats (Bettin, 1998). Het risico op contaminatie kan ook toenemen als er meerdere organen en/of weefsels van een donor uitgenomen worden (Segur, 1998). Ook het aantal personen van het uitname team is van invloed op de kans op besmetting (Deijkers, 1997). Verder kan de manier van overlijden van invloed zijn op het risico op besmetting, bijv als door een trauma de huidbarrière doorbroken is.

- **Transport**

Het verpakkingsmateriaal, de eventuele vloeistof en andere handelingen gedurende het transport kunnen theoretisch leiden tot het optreden van besmettingen.

- **Bewerking**

Tussen uitname en implantatie/infusie kunnen bewerkingen aan het lichaamsmateriaal noodzakelijk zijn. De ruimtes waar deze bewerking plaatsvindt hebben net als bij de uitname invloed op het risico op contaminatie. Het creëren van een gecontroleerde omgeving is dan ook

¹ Voor geneesmiddelen voor humaan gebruik zijn de principes en richtsnoeren van GMP opgenomen in de Europese richtlijn 91/356/EEC (Europese Unie, 1991). Gedetailleerde richtsnoeren in overeenstemming met deze richtlijn zijn gepubliceerd in de Guide to Good Manufacturing Practice (Europese Commissie, 1998). De richtlijn en de “Guide” worden gebruikt voor autorisatie van geneesmiddelenfabrikanten en dienen als basis voor inspectiebezoeken.

aan te bevelen. De mogelijkheid om de ruimten en apparatuur schoon te maken en de mogelijkheid om de toegang van personeel en de aanvoer van materialen te reguleren verdienen hierbij tevens aandacht

- Opslag

De invriesprocedures en alle andere handelingen gericht op opslag kunnen besmettingen introduceren (D'Antonio, 1991). Ook is het belangrijk dat er aandacht besteed wordt aan het gevaar dat er overdracht van ziekteverwekkers kan plaatsvinden via de vloeistof tijdens cryopreservatie (Fountain, 1997; Tedder, 1995). De toevoeging van antibiotica en glycerol of onder hoge druk wassen met saline kunnen zorgen voor decontaminatie (Hirn, 2001; Hwang, 1993; Van Baare, 1998), maar deze procedures zijn niet altijd effectief (Wood, 1991).

- Gereed maken voor gebruik en implantatie/infusie

Handelingen om het materiaal uit te pakken, eventueel te ontdooien en uiteindelijk te implanteren kunnen leiden tot het optreden van besmettingen.

4.2 wettelijke eisen

Voor handelingen in ziekenhuizen geldt de Kwaliteitswet Zorginstellingen, die een aantal algemeen geformuleerde eisen stelt ten aanzien van verantwoorde zorg. Onder verantwoorde zorg wordt in deze wet verstaan zorg van een goed niveau die in ieder geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht verleend wordt en is afgestemd op de reële behoefte van de patiënt. Het leveren van deze zorg wordt primair bij de zorgaanbieder gelegd. Onder deze wet valt ook de systematische bewaking, beheersing en verbetering van de kwaliteit van de zorg. De zorgaanbieder kan een aantal van de handelingen genoemd in §4.1, zoals bewerking en opslag van weefsels, uitbesteden aan andere bedrijven of instellingen. In het kader van de Kwaliteitswet heeft de zorgaanbieder (bijvoorbeeld het ziekenhuis) de plicht om zijn instelling van kwalitatief en kwantitatief personeel en materieel te voorzien zodanig dat dit leidt tot verantwoorde zorg (ZonMw, 2001). De zorgaanbieder moet zich er dus van vergewissen dat de geleverde diensten voldoen aan de door haar gestelde eisen van veiligheid. Ook afspraken omtrent samenwerking tussen de instelling en andere instellingen dienen te leiden tot verantwoorde zorg. Artikel 4 van de Kwaliteitswet regelt verder dat een voortdurende controle op de kwaliteit van de zorg dient plaats te vinden.

Hoewel de Kwaliteitswet gericht is op kwaliteitshandhaving en bevordering geeft zij geen praktisch houvast voor kwaliteitshandhaving. Dit geldt ook voor de wet Beroepen Individuele Gezondheidsbeoefenaars (BIG). Deze wet stelt onder andere eisen aan opleiding van hen die verantwoordelijk zijn voor de zorg voor patiënten, dus inclusief zorg voor donoren en ontvangers.

Naast de twee bovengenoemde algemene wetten is er bij wet vastgelegd dat weefsels afkomstig van postmortale donoren, indien de aard van het weefsel dat toelaat, moeten worden aangeboden aan een orgaanbank. De orgaanbanken behoeven daarvoor op dit moment een vergunning van de Minister. Aan deze vergunning kunnen voorschriften worden verbonden met betrekking tot onder andere de deskundigheid van het personeel, de samenstelling van het bestuur, en de ruimte waarin organen worden bewaard (Artikel 30 van de Wet op de Orgaandonatie (WOD)).

4.3 richtsnoeren

Voor praktische invulling van procedures in het ziekenhuis met betrekking tot bevordering van infectiepreventie is onder andere de Werkgroep Infectie Preventie (WIP) actief. De belangrijkste taak van de werkgroep is het ontwikkelen van richtsnoeren op het gebied van infectiepreventie binnen de intramurale gezondheidszorg. De WIP wordt gesubsidieerd door het Ministerie van VWS. De WIP heeft een aantal algemene maatregelen opgesteld voor operatiekamers en

laboratoria gericht op het blokkeren van transmissie. Deze maatregelen moeten worden vertaald naar individuele ziekenhuizen en instellingen. Geen van de uitgebrachte maatregelen behandelt expliciet het gebruik van lichaamsmaterialen voor transplantatiedoeleinden. De maatregel “accidenteel bloedcontact” zou enigszins in de richting komen, maar gaat uit van bescherming van derden na bloedcontact en draait niet om infectiepreventie van het materiaal zelf.

Laboratoria die onder andere microbiologische testen uitvoeren voor donorscreening of het lichaamsmateriaal bewerken kunnen gebruik maken van een kwaliteitssysteem volgens de Centrale Coördinatie Kwaliteitszorg Laboratoria (CCKL)-praktijkrichtlijn (Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, 2001). Hierin worden vereisten neergelegd die specifiek gelden voor laboratoria in de gezondheidszorg. Zo moet een samenhangend kwaliteitssysteem aanwezig zijn waarin onder andere zijn opgenomen de personele invulling, procedures en voorschriften, ruimten en faciliteiten en monsternamen, -opslag, -vrijgifte en transport. Verder wordt er nadruk gelegd op de registratie en afhandeling van klachten en afwijkingen.

Ook kunnen de laboratoria werken volgens de ISO/IEC 17025 norm “Algemene eisen voor de competentie van beproevings- en kalibratielaboratoria” (ISO/IEC/EN 17025, 2001). In de inleiding van deze norm staat vermeld dat de norm gebruikt kan worden door klanten van laboratoria, wetgevende instanties en accreditatie-instellingen voor het bevestigen of erkennen van de competentie van laboratoria.

Verder buigt het Nederlands Instituut voor Accreditatie van Ziekenhuizen (NIAZ) zich over het bevorderen van de kwaliteitsverbetering en de kwaliteitsborging van de zorg in Nederlandse ziekenhuizen. Ziekenhuizen kunnen bij het NIAZ vragen om “geaccrediteerd” te worden. De NIAZ accreditaties vinden plaats onder begeleiding van TNO Preventie en Gezondheid in Leiden. De NIAZ accreditaties worden uitgevoerd aan de hand van een ziekenhuisbrede norm, te weten de NIAZ kwaliteitsborgingsnorm Kwaliteitssysteem en 37 afdelings- en dienstgebonden (streef)normen, waaronder “Bloeduitgifte in ziekenhuizen” en “Laboratoria”.

Richtlijnen en richtsnoeren specifiek voor lichaamsmateriaal komen in de hoofdstukken 5-9 aan de orde. Een overzicht van de besproken richtlijnen en richtsnoeren is opgenomen in Bijlage II t/m IV.

5. Organen en weefsels

Patiënten kunnen voor uiteenlopende redenen behandeld worden met weefsel. Het gaat dan voornamelijk om de huid, botweefsel, hartkleppen en cornea's. Niet alleen postmortale donoren kunnen weefsel afstaan, ook levende donoren kunnen weefsel, dat bijvoorbeeld als restmateriaal na een operatie beschikbaar komt, afstaan. Voorbeelden hiervan zijn heupkoppen na een heupoperatie of hartkleppen bij een harttransplantatie. Ook is het mogelijk dat patiënten behandeld worden met autoloog weefsel. De uitname en terugplaatsing van weefsel kan dan plaatsvinden in het kader van één geneeskundige behandeling (bijvoorbeeld het verleggen van een bloedvat) of de implantatie kan plaatsvinden bij een tweede geneeskundige behandeling. Alleen indien er tussen uitname en terugplaatsing sprake is van twee gescheiden procedures vallen autologe toepassingen onder de reikwijdte van de Wvkl en worden ze in dit rapport besproken. Voor orgaandonaties ging het in 2000 om de nier, alvleesklier, hart, long en lever. Er zijn in dit jaar 202 personen geweest die daadwerkelijk 1 of meerdere organen hebben gedoneerd (NTS, 2001). Voor het aantal weefseldonaties wordt verwezen naar de afzonderlijke paragrafen.

5.1 wettelijke eisen

5.1.1 organen

Op Europees niveau bestaat er geen richtlijn voor organen. De richtlijn voor humaan lichaamsmateriaal voortvloeiend uit het verdrag van Amsterdam waar momenteel aan gewerkt wordt, sluit organen expliciet uit (Europese Parlement, 2001).

In Nederland ligt ook bij het nieuwe wetsvoorstel de nadruk niet op organen, aangezien de Wvkl zich toespitst op de kanalisatie van lichaamsmateriaal naar orgaanbanken en goedkeuringsprocedures voor instellingen die lichaamsmateriaal bewerken. De Wet op de Orgaandonatie (WOD) stelt wel enige kwaliteitseisen. Zo worden er eisen aan het bestuur van een ziekenhuis gesteld betreffende de verantwoordelijkheid voor de vaststelling van een protocol met betrekking tot het ter beschikking stellen van organen ten behoeve van implantatie. Ook worden er eisen aan het orgaancentrum gesteld. Dit orgaancentrum is verantwoordelijk voor de centrale donoraanname en toewijzing van organen. Het orgaancentrum, de Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS), heeft voor organen deze taak uitbesteed aan de internationaal opererende organisatie Eurotransplant International Foundation (ETI). Via algemene maatregelen van bestuur kan de Wvkl nog wel nadere eisen aan het orgaancentrum stellen.

De Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV), die sinds 1997 van kracht is, geeft de minister van VWS mogelijkheden om zowel nieuwe als bestaande vormen van medische zorg te verbieden tenzij zij daar een vergunning voor heeft verleend (planningsbesluiten). In het Planningsbesluit orgaantransplantatie wordt de behoefte aan transplantaties en de wijze waarop in die behoefte kan worden voorzien neergelegd. Zo worden er eisen gesteld aan academische ziekenhuizen die transplantaties verrichten, aangaande bijvoorbeeld de opleiding van medewerkers, de aanwezigheid van ondersteunende expertise en het aantal verrichtingen. De uitvoering van deze regeling heeft slechts betrekking op het implantatie deel van het transplantatietraject. Implantatie vindt ook regelmatig plaats in klinieken die buiten deze regeling vallen.

5.1.2 weefsels

Het onder paragraaf 5.1.1 summier besproken voorstel van deskundigen voor een Europese richtlijn omtrent lichaamsmateriaal omhelst maatregelen voor het gebruik van weefsels en cellen die gebruikt worden voor transplantatie (Europese Parlement, 2001). Het voorstel gaat onder andere in op het opzetten van een accreditatie systeem voor orgaanbanken, donorselectie en bevat zeer gedetailleerde technische informatie in bijlagen.

In Nederland is de WOD van groot belang bij kwaliteitseisen van weefsels. In artikel 18 en 19 wordt vermeld dat “indien geen onmiddellijke aanwijzing kan plaatsvinden van een bij het orgaancentrum aangemeld orgaan en het orgaancentrum zulks op medische gronden noodzakelijk acht, degene die het orgaan verwijdert, ervoor te zorgen dat een daarvoor naar zijn aard geschikt orgaan aangeboden te worden aan een orgaanbank”. De voorwaarde “indien geen directe toewijzing kan plaatsvinden” is voor weefsels altijd van toepassing is, aangezien de veiligheid richting de ontvanger eerst gewaarborgd dient te worden. Om de taken als orgaanbank uit te oefenen heeft de orgaanbank een vergunning. Op dit moment zijn er in Nederland 4 orgaanbanken, te weten de Corneabank van het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (OIO), de Huidbank (Euro Skin Bank), de Botbank (Netherlands Bone Bank Foundation) en de Hartkleppen Bank Rotterdam (Heart Valve Bank). De NTS heeft de centrale donoraanname en toewijzing voor weefsels uitbesteed aan de internationaal opererende organisatie Bio Implant Dervices (BIS).

Om voor een vergunning in aanmerking te komen dient de orgaanbank te voldoen aan kwaliteitseisen met betrekking tot de toestand van het orgaan en de wijze van bewaren en bewerken daarvan. Deze eisen zijn vastgelegd in het Besluit Kwaliteitseisen Orgaanbanken, deel van de WOD. In artikel 3 staat dat een orgaanbank een orgaan zodanig dient te bewaren en te bewerken dat het geschikt is voor de doeleinden die (...) zijn vastgesteld en dat het geen onevenredig gevaar oplevert voor de veiligheid en de gezondheid van de ontvanger. In artikel 10 staat dat een voor implantatie bestemd orgaan zodanig dient vrij te zijn van overdraagbare ziekteverwekkers, dat geen onevenredig gevaar bestaat voor de veiligheid en de gezondheid van de ontvanger. In de Nota van toelichting wordt vermeld dat de orgaanbank het orgaan test op die overdraagbare ziekteverwekkers waarvan op basis van de laatste stand van de wetenschap is vastgesteld dat deze bij gebruik van het orgaan voor implantatie een gevaar voor de veiligheid en de gezondheid van de ontvanger zou betekenen. Het zodanig vrij zijn moet worden gezien in relatie tot de verwachten effecten van de eventuele overdracht van ziekteverwekkers na de implantatie.

Weefsel dat niet via de WOD ter beschikking komt valt buiten het Besluit Kwaliteitseisen Orgaanbanken. Het voorstel Wvkl zal dit “gat” kunnen opvullen door de mogelijkheid om bij of krachtens algemene maatregelen van bestuur eisen te stellen waaraan orgaanbanken met het oog op de veiligheid en kwaliteit van lichaamsmaterialen bij het vervoeren, bewaren, bewerken, overdragen en invoeren van lichaamsmateriaal moeten voldoen.

De kwaliteitswaarborging van autoloog materiaal valt op dit moment niet onder een specifieke wetgeving. Wel vallen deze onder de Kwaliteitswet Zorginstellingen en de BIG. Volgens het voorstel Wvkl hoeft lichaamsmateriaal dat wordt weggenomen en teruggeplaatst bij dezelfde persoon in het kader van één geneeskundige behandeling niet te worden aangeboden aan een orgaanbank. Indien er dus sprake is van op z'n minst twee geneeskundige behandelingen, waarbij tijdelijke opslag van het weefsel noodzakelijk is, dient het weefsel wel aangeboden te worden aan een orgaanbank. Verder staat er vermeld dat de instelling die autoloog (en allogeen) lichaamsmateriaal bewerkt of aflevert een goedkeuring hiervoor dient te verkrijgen.

5.2 richtsnoeren

5.2.1 algemene internationale richtsnoeren

In 1958 werd er door de leden van de Raad van Europa een overeenkomst getekend met betrekking op de uitwisseling van therapeutische middelen van humane afkomst (European Treaty Series - No.26 en 109) (Raad van Europa, 1958). Op deze manier werd afgesproken dat er uitwisseling van deze middelen tussen de lidstaten nodig was indien één lidstaat een tekort had. Hoewel de uitdrukking “therapeutic substances of human origin” voornamelijk betrekking heeft op bloed en bloedderivaten, is ook de mogelijkheid opengelaten om andere middelen onder deze overeenkomst te laten vallen.

Resolutie (78) 29 van de Raad van Europa stelt dat harmonisatie van wetgeving van lidstaten omtrent het verwijderen en transplanteren van humane bestanddelen noodzakelijk is (Raad van Europa, 1978). De Resolutie is niet van toepassing op autologe behandelingen en op de transfer van embryo's en geslachtscellen en organen. De integriteit en bescherming van de donor zijn belangrijke aspecten. Met betrekking tot ziekteoverdracht staat in artikel 12 dat de ex- en implantatie moet plaatsvinden op geschikte locaties, onder geschikte condities en met het juiste personeel. Enkele van deze Resolutie afgeleide documenten zijn hier vernoemenswaardig. Zo is er een aanbeveling voor allocatiecriteria, wachtlijsten en wachttijden (Raad van Europa, 2001c), één voor levertransplantaties van levende familiale donoren (Raad van Europa, 1997a) en één voor weefselbanken (Raad van Europa, 1994). Wat betreft deze laatste wordt vermeld dat de activiteiten gerelateerd aan het bankieren van weefsel uitgevoerd moeten worden door een non-profit organisatie, die in het bezit is van een licentie afgevaardigd door de nationale autoriteit.

In 1999 is de “Convention on Human Rights and Biomedicine” -European Treaty Series - No.164- in werking getreden (Raad van Europa, 1999). Het doel is om de waardigheid, rechten en vrijheid van alle mensen te waarborgen tegen misbruik van biologische en medische voortgang. Behorend bij dit verdrag is er in november 2001 een document aangenomen specifiek gericht op transplantatie van humane organen en weefsels (Raad van Europa, 2001a). De noodzaak voor officiële wachtlijsten, gebruik van professionele standaarden, bescherming van levende donoren en vertrouwelijkheid van de gegevens komen aan de orde. Met betrekking tot ziekteoverdracht is opgenomen dat alle beroepsbeoefenaars die betrokken zijn bij orgaan- en weefseltransplantatie alle noodzakelijke maatregelen moeten treffen om het risico op ziekteoverdracht tot een minimum te beperken.

Daarnaast is de Raad bezig met de “Guide on safety and quality assurance for organs, tissues and cells” (Raad van Europa, 2001b). Hierin wordt aandacht geschonken aan de implementatie van een kwaliteitssysteem. Vooralsnog bevat het document aanbevelingen over onder andere de selectie van donoren op basis van medische voorgeschiedenis, de klinische evaluatie van de donor en laboratoriumtesten, de organisatie van een weefselbank en bewerking, opslag en transport procedures.

Naast activiteiten van de Raad van Europa die betrekking hebben op zowel organen, weefsels en cellen, heeft de European Association of Tissue Banking (EATB) zich toegelegd op richtsnoeren specifiek voor weefselbanken. De doelstellingen van de EATB zijn vergelijkbaar met die van bijvoorbeeld de American Association of Tissue Banking (AATB) en de British Association for Tissue banking (BATB). Hoewel de drie organisaties andere accenten leggen en meer of minder gedetailleerd zijn (zie bijlage III, Tabel g t/m i), zijn alle drie de richtsnoeren opgebouwd conform de procedures voor de implementatie van een kwaliteitssysteem (AATB, 1998; BATB, 1999a; EATB, 1995). De BATB heeft daarnaast nog een algemene standaard opgesteld voor de aseptische bewerking van weefsels (ruimtes, apparatuur en sterilisatie) en één voor donor selectie

(verantwoordelijkheden, microbiologische testen en contra-indicaties) (BATB, 1999b; BATB, 1999c).

5.2.2 algemene nationale richtsnoeren

Een aantal landen heeft nationaal richtsnoeren of conceptringsnoeren op het terrein van kwaliteitswaarborging van organen en weefsels. Hier besteden we aandacht aan richtsnoeren afkomstig uit Nederland, het Verenigd Koninkrijk, Australië, Canada en de Verenigde Staten.

In Nederland hebben multidisciplinaire commissies met inbreng van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) een Modelprotocol Postmortale Orgaan- en weefseldonaties tot stand gebracht (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 2001). Dit dient als richtsnoer voor alle ziekenhuizen en verpleeginstellingen. In dit protocol zijn contra-indicaties voor orgaan- en weefseltransplantaties opgenomen en wordt aandacht geschonken aan uitname procedures.

In het Verenigd Koninkrijk is men in het bezit van de “Human Tissue Act” uit 1961. Dit omvat toestemmingsvereisten voor de afname van weefsels en organen van postmortale donoren. Daarnaast heeft het Department of Health één richtsnoer specifiek voor microbiële veiligheid bij het gebruik van organen, weefsel en cellen en één “Code of Practice” voor weefselbanken (Department of Health, 2000; Department of Health, 2001). Het eerste document geeft zeer gedetailleerd aan hoe donorselectie en screening dient plaats te vinden en gaat verder nog kort in op eisen aan ruimtes en opslag. De richtsnoer voor weefselbanken vormt de basis voor een accreditatieschema voor weefselbanken. De opzet en inhoud van de Code zijn gebaseerd op de ISO 9000 series en op beginselen van GMP.

In 1996 is er in Australië een aanbeveling totstandgekomen voor de donatie van organen en weefsels bestemd voor transplantatie. Deze aanbeveling bevat naast sociale en juridische aspecten betreffende donatie ook aanbevelingen voor donorscreening en uitname procedures (NHMRC, 1996). Naast deze aanbeveling valt humaan weefsel net als bloed onder de Therapeutic Goods Act. Recent is er een Code of GMP opgesteld die alle producten binnen de bloed en weefsel groepen bevat (Therapeutic Goods Administration, 2000). Voor weefsels gaat het dan om matig en hoge vormen van bewerking van producten. Dit document gebruikt elementen van de ISO 9001 en EN46001:1996 kwaliteitssystemen.

Ook in Canada worden weefsels en cellen (net als bloed) onder bepaalde voorwaarden gezien als geneesmiddel en zij vallen daardoor onder de Therapeutics Products Directorate van de “Minister of Health and Welfare”. Vanuit een risicomanagement strategie werkt dit directoraat aan standaarden voor een veilig gebruik van organen, weefsels en cellen. Er liggen concrete voorstellen voor één algemene standaard opgebouwd volgens kwaliteitssysteem criteria en concrete voorstellen voor 5 sets van meer specifieke standaarden, waaronder voor oculair weefsel, geslachtscellen en hematopoïetische stamcellen (Canadian Standard Association, 2001 en 2002a t/m e). In samenwerking met de Canadian Standard Association zal de afronding van het traject in 2003 plaatsvinden. Daarnaast heeft het Directoraat een concept document voor Klasse IV medische hulpmiddelen die human weefsel of hiervan afgeleide producten bevatten (Health Canada, 2001b). Het document gaat in op onder andere donorscreening, kwaliteitscontrole en veiligheids- en effectiviteitsstudies.

The Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten werkt aan de totstandkoming van regulatie voor producten die bestaan uit humaan weefsel en bedoeld zijn voor implantatie, transplantatie of infusie in een ontvanger. Hiervan uitgesloten zijn onder andere gevasculariseerde organen, bloed en bloedcomponenten en minimaal gemanipuleerd beenmerg. Voorbeelden van lichaamsmateriaal die wel tot dit soort producten worden gerekend zijn huid, bot, hartkleppen, hematopoïetische stamcellen, gemanipuleerde autologe chondrocyten en

spermatozoa. De FDA reguleert niet de transplantatie van gevasculariseerde humane organen. De federal Health Resources Services Administration (HRSA) in Amerika voorziet in het verkrijgen van organen en regelt de allocatie en het transplantatie systeem. Het is ons niet bekend of hier aparte richtsnoeren van bestaan. De regulatie van producten bestaande uit humaan weefsel zal volgens de FDA gebaseerd zijn op het risk/benefit principe en gaat uit van i) voorkomen van het gebruik van besmet weefsel ii) voorkomen van onjuist handelen en bewerken zodat het weefsel besmet of beschadigd raakt en iii) aantonen van klinische veiligheid en effectiviteit. Een team van mensen afkomstig van onder andere het “Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)” en van het “Center for Devices and Radiological Health (CDRH)” hebben de afgelopen jaren drie voorstellen voor richtsnoeren geformuleerd. De eerste geeft aan dat instellingen die werken met bovengenoemde producten zich moeten registreren bij de FDA (FDA, 2001a). Ten tweede is er een richtsnoer voor het bepalen van de geschiktheid van donoren (FDA, 1999). De FDA doet in dit document voorstellen voor minimale eisen wat betreft donorkeuring en geeft aanwijzingen voor quarantaine opslag. En ten derde is er een “Good Tissue Practice” opgesteld voor de instellingen die humane cellulaire producten maken (FDA, 2001b). Deze richtsnoer is gebaseerd op GMP principes en bevat aanbevelingen voor onder andere bewerking, opslag, transport en klachtenprocedures.

5.2.3 weefsel specifieke richtsnoeren

5.2.3.1 *cardiovasculair weefsel*

Hieronder vallen voornamelijk hartkleppen, maar ook thoracale aorta segmenten, en de bekkenslagader en beenslagader. Er zijn drie categorieën donoren; heart-beating donoren, non-heart beating donoren en donoren die een harttransplantaat ontvangen (NTS, 2001). Deze donoren waren in 2000 afkomstig uit Nederland en Duitsland (Heart Valve Bank, 2001). In Nederland zijn er in 2000 in totaal 196 hartkleppen gealloceerd voor transplantatie. Een vergunning voor de orgaanbank voor cardiovasculair weefsel ligt bij het Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Deze hartkleppenbank is onderdeel van de afdeling Thorax chirurgie.

Een richtsnoer voor gecryopreserveerd cardiovasculair weefsel is uitgebracht door de Heart Valve Council van de EATB (EATB, 1997a). Hier wordt onder andere gedetailleerde informatie gegeven over opslag, desinfectie en transport.

5.2.3.2 *oculairweefsel*

In 2000 zijn er in Nederland 666 cornea's en 323 sclera's geïmplantéerd (BIS, 2000; KNAW, 2001). Het weefsel komt beschikbaar via de WOD. Dit betekent dat het weefsel aangeboden moeten worden aan een orgaanbank. Nederland kent één orgaanbank voor oculairweefsel en deze bank is deel van het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI) dat onder auspiciën valt van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW).

Om bij te dragen aan de ontwikkeling en implementatie van richtsnoeren voor de transplantatie van oogweefsel is de European Eye bank Association (EEBA) opgericht. Zij heeft als doel het bevorderen van gegevens verzameling en het uitwisselen van informatie tussen de verschillende oogbanken. De EEBA heeft een zogenaamde “Minimale standaard voor donorkeuring” (Alvarza de Toledo, 2000). Het doel van dit document is om de minimale eisen die aan de donor van cornea's en sclera's worden gesteld vast te leggen. De EEBA heeft naar ons weten geen andere richtsnoeren geformuleerd die ingaan op ziekteoverdracht.

5.2.3.3 *botweefsel*

Botweefsel kan afkomstig zijn van postmortale donoren volgens de WOD of het kan overblijven als restmateriaal na een operatie. Het botweefsel dat afkomstig is van postmortale donoren wordt aan geboden aan BIS. Het ging in 2000 om 97 donoren. Daarnaast is BIS in 1999 in samenwerking met de NBF begonnen met een “heupkoppen project”. Zij verzamelen het bot dat beschikbaar komt na een heupkop- operatie. In 2000 heeft BIS in totaal 5849 stuks botweefsel aangeboden voor transplantatie. Het totaal aan botweefsel gebruikt voor transplantatie in

Nederland is echter hoger omdat restmateriaal dat niet wordt aangeboden aan BIS door ziekenhuizen zelf hergebruikt kan worden of aangeboden kan worden aan andere botbanken, zoals de Botbank Gelderland en de Bloedbank Noord-Nederland.

Ook allogene gehoorbeentjes (tympano-ossiculair weefsel) kunnen gebruikt worden voor de reconstructie van het middenoor, zowel op functioneel als op anatomisch vlak. Deze gehoorbeentjes kunnen beschikbaar komen na chirurgie van levende donoren.

De EATB heeft samen met de European Association of Musculo-Skeletal Transplantation (EAMST) een standaard opgesteld voor Musculo-skeletal tissue banking (EAMST, 1997). Deze standaard “vertaalt” de procedures zoals vastgelegd in de algemene richtsnoeren van de EATB naar botbanken. Deze standaard is voor de Nederlandse situatie in concreto beschreven (Bloem, 1997).

5.2.3.4 huid

Huid is afkomstig van postmortale donoren die worden aangemeld bij de NTS. In Nederland is er 1 orgaanbank voor huid, de Euroskin bank in Beverwijk. In 2000 werd er 211.540 cm² huid gebruikt voor transplantatie (NTS, 2001). Huid wordt door de bank geleverd op bestelling. Ten behoeve van eventuele grote calamiteiten wordt er naar de aanwezigheid van een minimale voorraad gestreefd.

De EATB heeft een richtsnoer opgesteld voor huidbanken (EATB, 1997b). Dit bevat zeer gedetailleerde informatie over onder andere donorkeuring, uitname, opslag, verpakking en bewerkingsprocedures.

5.2.3.5 diverse weefsels en cellen allogeen

Naast bovengenoemde “klassieke” weefsels kunnen andere weefsels gebruikt worden voor klinische toepassingen.

Eilandjes van Langerhans kunnen uit donoralvleesklieren geïsoleerd worden. Na bewerking van deze insuline producerende groepjes cellen, kunnen deze aan diabetes patiënten worden toegediend. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft een vergunningaanvraag ingediend voor het uitvoeren van deze transplantatie. Als reactie stelt het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) aan de minister voor om twee vergunning af te geven, één op grond van de WOD voor het isoleren, kweken en bewaren van eilandjes en één voor de daadwerkelijke transplantatie (CVZ, 2001). Voor de “bankfunctie” zou op middellange termijn een onafhankelijke organisatie dienen te komen. Het zogenaamde Edmonton protocol ligt ten grondslag aan het protocol dat in de aanvraag is opgenomen. Voor de bankfunctie bestaan (nog) geen internationale richtsnoeren.

Amnionmembraanweefsel kan gebruikt worden voor transplantatie bij oogheelkundige chirurgie. Tot op heden is er voor opslag en bewerking geen vergunning als orgaanbank nodig. In de toekomst zal opslag en bewerking van amnionweefsel waarschijnlijk gaan vallen onder de Wvkl. Er bestaan geen internationale richtsnoeren voor het gebruik van dit weefsel voor transplantatiedoeleinden. Wel zijn er protocollen opgesteld voor de preparatie van amnionmembranen voor transplantatie door het Oogziekenhuis Rotterdam aan de hand van adviezen van onder andere de Corneabank, BIS en Sanquin-divisie CBL.

Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat het mogelijk is om (stam)cellen te gebruiken voor de generatie van weefselspecifieke cellen. In deze paragraaf gaat het dan om adulte niet-hematopoïetische stamcellen (embryonale en foetale stamcellen en hematopoïetische stamcellen komen in de volgende hoofdstukken aan de orde). Het blijkt bijvoorbeeld mogelijk om de epitheliale stamcellen uit het limbus gebied van de cornea te transplanteren als behandeling van epitheliale atrofie na (meestal) etsende lasies van de cornea. Verder blijkt het mogelijk om uit hersenweefsel van een overleden persoon neurale voorloper cellen te isoleren (Palmer, 2001; Uchida, 2000). Deze cellen zouden in de toekomst misschien gebruikt kunnen worden in de

behandeling van neurodegeneratieve ziekten. Ook voor deze toepassingen zijn er nog geen standaarden beschikbaar.

Daarnaast kunnen uit lichaamsafvalstoffen, zoals urine en de placenta, preparaten gewonnen worden. Het hormoon Humaan Chorion Gonadotrofine (HCG) kan bijvoorbeeld uit de urine van zwangere vrouwen verwijderd worden. Het wordt door de farmaceutische industrie als geneesmiddel in de handel gebracht en kan worden toegepast bij de behandeling van bepaalde vormen van onvruchtbaarheid bij vrouwen en soms ook bij mannen. Verzorgingspreparaten voor de regeneratie van de oudere huid kunnen placenta extracten bevatten. Deze extracten bevatten naast een aantal nog onbekende biogene stimulators onder andere de vitaminen A, D en E, en het volledige vitamine B complex.

Bij bovenstaande toepassingen en ook bij de in de volgende paragraaf genoemde autologe toepassingen, is het van belang of de uiteindelijke producten, hetzij gewonnen preparaten uit lichaamsmateriaal hetzij het lichaamsmateriaal zelf, nu of in de toekomst zullen vallen onder de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG). In het voorstel Wvkl is namelijk opgenomen dat lichaamsmateriaal voorzover daarop de WOG van toepassing is, de Wvkl niet van toepassing is.. Het is het meest wenselijk als de keuze of bepaalde producten wel of niet onder het geneesmiddelen regime gaan vallen op Europees niveau plaats zal vinden.

Om alvast tot enig houvast te komen in de eventuele beoordeling van producten met levende humane cellen als geneesmiddel heeft een van de commissies binnen de Europese beoordelingsinstantie voor toelating van geneesmiddelen tot de Europese markt, de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), recent een richtsnoer ontwikkeld over somatische cel therapie (CPMP, 2001a). Deze therapie houdt in dat levende somatische celpreparaten worden toegediend aan een individu om cel- of weefselfuncties te herstellen. Het document geeft aan dat voordat deze preparaten onder de definitie van geneesmiddelen vallen er sprake moet zijn van een “manufacturing process”, “expansion or more than minimal manipulation which may be designed to alter the biological, physiological or functional characteristics of the resulting cells”, and “the resulting cell product is definable in terms of qualitative and quantitative composition”. Het geeft aanbevelingen voor onder andere donorselectie, karakterisatie van grondstoffen en reagentia, celkweekprocedures en kwaliteitssysteem implementatie. De nadruk ligt op procesvalidatie.

5.2.3.6 diverse weefsels en cellen autoloog

In deze paragraaf gaat het om de uitname van weefsel of cellen van een patiënt om op een later tijdstip, eventueel na bewerking, weer aan dezelfde patiënt terug te geven. De meeste bekende toepassing is autologe beenmergtransplantatie bij patiënten met een kwaadaardige bloedziekte en de opslag van geslachtscellen voordat een patiënt behandeld wordt voor een tumor. Ook kunnen hematopoiëtische stamcellen gebruikt worden om ze in het lab uit te laten groeien tot bijvoorbeeld bot of kraakbeen cellen. Al deze toepassingen komen in de volgende hoofdstukken aan de orde komen.

Er zijn echter meerdere toepassingen. Zo wordt er onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om patiënten te behandelen van tumoren met bewerkte autologe tumorcellen of om de hartspeer te versterken met bewerkte cellen uit een bovenbeenspeer. Ook kan er gebruikt gemaakt worden van cellen van het immuunsysteem, zoals dendritische cellen en lymfocyten, om het immuunsysteem specifiek te activeren. Er zijn zelfs opties om de placenta te laten invriezen om te zijner tijd eigen placenta implantaten voor de moeder te kunnen leveren. Dit zou het verouderingsproces vertragen.

Bij zuivere autologe toepassingen is het risico op ziekteoverdracht niet gelegen in eventuele aanwezige ziekteverwekkers in de donor, maar in de soms complexe handelingen die met het lichaamsmateriaal plaatsvinden. Deze handelingen zijn als regel beschreven in protocollen behorend bij de verschillende onderzoeksplannen. Internationale richtsnoeren voor dit soort handelingen zijn naar ons weten niet voorhanden.

6. Haematopoiëtische stamcellen

Haematopoiëtische stamcellen zijn de voorlopers van alle circulerende bloedcellen. Autologe en allogene stamceltransplantaties (SCT) worden uitgevoerd bij patiënten bij wie in het lichaam geen of te weinig normale bloedvormende cellen of maligne stamcellen aanwezig zijn. Het gebrek aan deze cellen kan of het gevolg zijn van een ziekte of door de gevolgen van een medische behandeling. Bij het grootste deel van de behandelingen wordt gebruikt gemaakt van stamcellen die afkomstig zijn uit beenmerg. Daarnaast bevinden zich ook hematopoiëtische stamcellen in navelstrengbloed en perifeer bloed. De frequentie van deze stamcellen is voor alle drie de bronnen ongeveer even hoog, ongeveer 1%. Er zijn momenteel 13 centra in Nederland waar stamceltransplantaties regulier worden uitgevoerd (Gezondheidsraad, 2001). Uit onderzoek uitgevoerd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg bleek dat in 1996 bij kinderen 41 allogene SCT werden uitgevoerd (40 uit beenmerg, 1 uit navelstrengbloed) en 18 autologe beenmerg transplantaties. Bij volwassen bedroeg dit aantal 158 allogene SCT (122 beenmerg en 6 perifeer bloed) en 399 autologe SCT (59 beenmerg en 340 perifeer bloed) (IGZ, 1999).

De allogene donoren kunnen familieleden zijn of niet-verwante donoren. De bemiddeling tussen niet verwante donoren en ontvangers wordt uitgevoerd door Europdonor (zie paragraaf 6.2). In 2000 ontvingen 49 Nederlandse patiënten (zowel volwassen als kinderen) een transplantaat van niet-verwante donoren (Europdonor Foundation, 2001). Hiervan ontvingen slechts 3 patiënten stamcellen geïsoleerd uit perifeer bloed en 2 patiënten ontvingen stamcellen afkomstig uit navelstrengbloed. De voor- en nadelen van het gebruik van stamcellen afkomstig uit perifeer bloed van niet-verwante donoren moeten via wetenschappelijk onderzoek nog nader worden geanalyseerd.

6.1 wettelijke eisen

In Nederland is op dit moment de WOD van toepassing op allogene beenmergtransplantaties. De uitname van stamcellen uit perifeer bloed bedoeld voor allogene transplantaties valt onder het regiem van de Wet inzake Bloedvoorziening. De isolatie van cellen uit navelstrengbloed valt op dit moment niet onder Nederlandse wetgeving. Ook cellen uit bloed of beenmerg bedoeld voor behandeling van de patiënt zelf vallen niet onder een specifiek wettelijk kader. Zoals de tekst van het voorstel Wvkl nu is opgesteld zullen het eventueel aanbieden van stamcellen aan orgaanbanken en bewerkingen omtrent alle autologe en allogene stamcellen onderdeel van de wet worden.

De Gezondheidsraad heeft in juli 2001 een advies aan de minister aangeboden over Kanttekeningen bij het ontwerp-planningsbesluit hematopoiëtische stamceltransplantaties. Dit besluit komt voort uit eerdere aanbevelingen om de Wet bijzondere Medische verrichtingen (WBMV) te gebruiken als sturingsinstrument op deze voorziening (Gezondheidsraad, 2001). Inmiddels is de “Regeling haematopoiëtische stamcellen” tot stand gekomen. Hierin is vastgelegd dat het verboden is om zonder vergunning van de minister autologe en allogene transplantaties van haematopoiëtische stamcellen uit beenmerg, perifeer bloed of navelstrengbloed uit te voeren. Naast de bepaling van het aantal en de spreiding van centra zijn er voorwaarden vastgelegd om voor een dergelijke vergunning in aanmerking te komen. Zo moeten de instelling voldoen aan kwaliteitscriteria zoals gedefinieerd voor eerste echelons centra voor hemato-oncologische intensieve zorg (HIC). Deze criteria zijn door de Gezondheidsraad zijn beschreven. Het gaat onder andere om het aantal specialisten, medische microbiologen, laboratorium faciliteiten en interne en externe kwaliteitscontrole. Daarnaast wordt er verlangd dat de instelling beschikt over de diensten van een laboratorium dat is toegerust voor onderzoek en bewerking van bronmateriaal

en de instelling dient lid te zijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassen Nederland (HOVON), waarin de medische beroepsgroep die SCT uitvoert met name is georganiseerd, en van de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (zie paragraaf 7.2.1).

6.2 richtsnoeren

6.2.1 beenmerg en perifeer bloed

De afname van beenmerg en van perifeer bloed voor de isolatie van stamcellen vindt alleen plaats als meteen een ontvanger klaar staat. Er is dus geen beenmerg of perifeer bloed voor dit doeleinde in voorraad. Stichting Europdonor coördineert in Nederland alle aanvragen uit Nederland en uit andere landen voor donaties afkomstig van niet-verwante donoren. Dit gaat hoofdzakelijk om beenmergdonaties. Bij Europdonor beschikt men over een databestand met gegevens over mensen die eventueel bereid zijn donor te willen worden. Europdonor maakt gebruik van de bloedbanken om donoren te werven. De screening van donoren vindt dan ook plaats volgens de richtsnoer Donorkeuring van Sanquin (Sanquin, 2000). Deze richtsnoer wordt in hoofdstuk 9 besproken. In Nederland staan ongeveer 29.000 mensen geregistreerd als donor (Europdonor Foundation, 2001).

Bij de World Marrow Donor Association (WMDA) participeren 36 landen in het vinden van een juiste beenmergdonor en 15 landen in het vinden van een juiste navelstrengbloedeenheden (BMDW, 2001). Het WMDA heeft verder de functies om ethische, technische, medische en financiële aspecten omtrent internationale beenmergtransplantaties te definiëren en te standaardiseren. Zij hebben voor beenmerg richtsnoeren opgesteld waarin onder andere is opgenomen donor selectie, opslag en transport (Cleaver, 1997; Goldman, 1994; WMDA, 2000). De WMDA heeft een systeem voor accreditatie opgezet. Verder onderhoudt zij nauwe contacten met de EBMT. De EBMT heeft als doel om transplantatie van hematopoïetische stamcellen te bevorderen en heeft daarbij aandacht voor basaal en klinisch onderzoek, opleiding, standaardisatie en kwaliteitscontrole.

Vanuit de besturen van de EBMT en de Europese tak van de International Society for Cellular Therapy (ISCT), voorheen genoemd de International Society of Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE), is een gezamenlijk comité opgericht om te komen tot een gestandaardiseerd Europees accreditatie systeem (Joint Accreditation Committee EBMT-EuroISHAGE (JACIE)). JACIE volgt helemaal de richtsnoeren uitgebracht door de Foundation for the Accreditation of Cell Therapy (FACT) (FACT, 2001). De richtsnoeren van de FACT behandelen zowel klinische als laboratorium aspecten. Er wordt gedetailleerd ingegaan op de aanwezigheid van een kwaliteitssysteem, donor selectie en cellulaire bewerkingsprocessen. Deze richtsnoer besteedt veel aandacht aan autologe toepassingen.

Daarnaast heeft in 1997 de Raad van Europa een onderzoek gedaan naar de activiteiten van bloedbanken in relatie met beenmergtransplantatie (Raad van Europa, 1997c). Onderwerpen die in dit rapport aan de orde komen zijn onder andere activiteiten gerelateerd aan kwaliteitsaspecten, data analyse van histocompatibiliteit, beenmergregistraties en navelstrengbloedbanken en transplantaties.

6.2.2 navelstrengbloed

Wetenschappelijke ontwikkelingen hebben geleid tot behandelingen van patiënten met stamcellen geïsoleerd uit navelstrengbloed. De voordelen van navelstrengbloed ten opzichte van beenmerg is dat de afname van navelstrengbloed pijnloos is, daar waar beenmergdonoren onder algehele narcose moeten. Vanwege een lagere kans op de zogenaamde Graft-Versus-Host ziekte is voor acceptatie van bloed geïsoleerd uit navelstrengen een minder grote HLA matching noodzakelijk

is, omdat navelstrengbloed een lagere immunogeniciteit vertoont (Wilpshaar, 2001). Ook is de kans op infecties aanwezig in de pasgeboren donor kleiner dan bij beenmergdonoren, hoewel ook de overdracht van moeder naar kind een risico vormt. Een ander voordeel is dat navelstrengbloed onmiddellijk ter beschikking is voor de patiënt. En een donor van beenmerg kan alsnog worden afgekeurd. Echter een nadeel van stamcellen geïsoleerd uit navelstrengbloed ten opzichte van stamcellen geïsoleerd uit beenmerg of perifere bloed, is dat opslag van cellen dient plaats te vinden. In Nederland zijn er vanaf 1994 tot op heden 13 patiënten, 11 kinderen en 2 volwassenen, met navelstrengbloed behandeld.

In Nederland coördineert de Stichting Eurocord Nederland het opzetten van een nationale navelstrengbloedbank. Op dit moment is het een gemeenschappelijk project van 2 regionale navelstrengbloedbanken, de Bloedbankdivisies van Stichting Sanquin Bloedvoorziening in Leiden (Bloedbank Leiden-Haaglanden) en in Nijmegen (Bloedbank Gelderse Rivieren). Het navelstrengbloed wordt in verschillende verloskundigenpraktijken en ziekenhuizen bij de verloskundige afdelingen afgenomen en getransporteerd naar één van de regionale navelstrengbloedbanken. Hier worden de bloed eenheden getypeerd, getest op ziekteoverdraagbare aandoeningen en opgeslagen. De richtsnoer Donorkeuring van Sanquin wordt gebruikt voor de screening van donoren (Sanquin, 2000). Eenheden die aan alle criteria van de richtsnoeren van de Nationale Navelstrengbloedbank Stichting EuroCord Nederland (NETCORD/FACT, 2001 en zie hieronder) voldoen worden gerapporteerd aan Eurocord. Eurocord geeft alle belangrijke informatie zoals leeftijd, geslacht, HLA typering, bloedgroep, cel aantal etc door aan Europdonor. De HLA typering en het aantal cellen wordt daarna opgeslagen in het netwerk van de BMDW en de Virtual Office van Netcord Foundation, zodat het materiaal beschikbaar komt voor alle aangesloten transplantatie centra. Momenteel zijn er 661 navelstrengbloed eenheden geaccepteerd (persoonlijke communicatie).

NETCORD is een internationale organisatie die samen met FACT richtsnoeren heeft ontwikkeld gericht op bewerking, opslag, testen en vrijgifte van navelstrengbloed, ook als het gebruikt wordt voor autologe toepassingen (NETCORD/FAHCT, 2001). Zoals eerder gemeld participeren 15 landen in de WMDA in het vinden van een juiste navelstrengbloed eenheid (BMWD, 2001). De WMDA heeft de NETCORD/FACT standaard geaccepteerd voor hun accreditatie doeleinden. Eurocord Nederland heeft aan de hand van deze standaard, nationale richtsnoeren opgesteld voor navelstrengbloedbanken (Stichting Eurocord Nederland, 2001). Deze wordt jaarlijks herzien.

6.2.3 stamcellaboratoria

Celsuspensies verkregen uit beenmerg, perifere bloed en navelstrengbloed worden bewerkt alvorens ze aan de patiënt worden toegediend. Deze bewerkingen zijn o.a. het ontdoen van rijpe lymfocyten en de erythrocyten en bewerking van cellen met antistoffen. Ze vinden plaats in zogenoemde stamcellaboratoria. In Nederland bestaat de Werkgroep van Stamcellaboratoria Nederland (WSN). De WSN is een deelwerkgroep van de HOVON en heeft als doel om te komen tot uniformiteit in protocollen, media en werkomstandigheden door een intensievere samenwerking tussen de laboratoria voor stamceltransplantatie. Zij heeft inmiddels samen met Stichting Typhon (Nederlandse stamcelregistratie groep), de Raad van Accreditatie en de CCKL een projectaanvraag ingediend bij VWS om de door JACIE opgestelde eisen te implementeren in Nederland.

6.2.4 hematopoiëtische stamcellen voor het kweken van organen, weefsels en cellen

Uit recente wetenschappelijke ontwikkelingen blijkt dat hematopoiëtische stamcellen niet alleen voorloper cellen zijn van bloedcellen, maar in laboratoria onder zeer specifieke stimulaties kunnen uitgroeien tot weefsel specifieke cellen, zoals bot- en kraakbeencellen. Deze cellen kunnen dan weer gebruikt worden voor transplantatiedoeleinden. Vaak gaat het hier om autologe toepassingen. Zoals al in het vorige hoofdstuk aangegeven is de Gezondheidsraad gevraagd om in

2002 een overzicht te geven van de actuele en nog te verwachten wetenschappelijke ontwikkelingen op dit terrein. Richtsnoeren specifiek voor deze doeleinden ontbreken nog.

7. Stamcellen uit embryonaal of foetaal weefsel

Uit embryonale stamcellen worden alle cellen waaruit de weefsels en organen van embryo's worden opgebouwd gevormd. Zij worden daarom ook wel pluripotent genoemd. Het blijkt mogelijk te zijn om deze pluripotente cellen te isoleren en in kweek te brengen. Onderzoek is er onder andere op gericht om uit deze voorlopercellen, cellen te laten groeien met een gedifferentieerde functie, zoals insuline-producerende cellen en dopamine-producerende zenuwcellen (Lumelsky, 2001; Watt, 2000). Deze cellen zouden dan mogelijk gebruikt kunnen worden voor transplantatiedoeleinden. In Nederland bevinden zich enkele onderzoeksgroepen die zich hierop richten. Hoewel de technische vooruitgang op dit terrein snel gaat, zal een medische toepassing bij mens nog geruime tijd op zich laten wachten. Het zou in de toekomst denkbaar zijn dat er celbanken worden opgezet van cellen afkomstig van een embryo met een eigen histologische karakterisering (Gezondheidsraad, 1997a). Naast het gebruik van embryonaal weefsel voor de isolatie van stamcellen, is het ook mogelijk om deze cellen uit foetaal weefsel te isoleren. In 2002 wordt er een advies verwacht van de Gezondheidsraad inzake de actuele en nog te verwachten wetenschappelijke ontwikkelingen op het terrein van de medisch-ethische aspecten van het gebruik van onder andere embryonale en foetale cellen.

7.1 wettelijke eisen

7.1.1 embryonaal weefsel

In het wetsvoorstel houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo, ook wel "Embryo wet" genoemd, wordt onder embryo verstaan "een cel of samenhangende geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens". In dit voorstel is vastgelegd dat het toegestaan is om embryo's die ten behoeve van de eigen zwangerschap buiten het lichaam tot stand zijn gebracht, maar niet meer daarvoor zullen worden gebruikt, ter beschikking te stellen ten behoeve van het in kweek brengen van embryonale cellen met het oog op transplantaties. De wet eist dat het bestuur van een instelling waar buiten het menselijk lichaam embryo's tot stand worden gebracht of anderszins handelingen met embryo's worden verricht, een protocol opstelt. Dit protocol moet bevatten de wijze waarop embryo's (en geslachtscellen) worden bewaard en de werkwijze bij de bevruchting. Ook wordt indien wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd een onderzoeksprotocol vereist.

7.1.2 foetaal weefsel

Onder foetaal weefsel wordt verstaan "de bestanddelen die deel uitmaken van een na een zwangerschap van minder dan vier en twintig weken ter wereld gekomen, niet meer in leven zijnde menselijke vrucht". Het gebruik van foetaal weefsel voor een geneeskundige behandeling valt niet onder de reikwijdte van de WOD. De "Wet Foetaal weefsel" geeft aan dat het bewaren en bewerken van foetaal weefsel slechts toegestaan is ten behoeve van geneeskundige doeleinden. Deze wet stelt een aantal verbodshandelingen en regelt de toestemmingsvereiste. Regelingen omtrent opslag en bewerking komen in deze wet niet aan de orde.

Zoals het nu in het voorstel Wvkl staat beschreven zullen bestanddelen van een embryo, foetaal weefsel alsmede uit een embryo of foetaal weefsel in kweek gebrachte cellen onder deze wet gaan vallen. Indien foetaal of embryonaal materiaal in de toekomst gebruikt kan worden bij een geneeskundige behandeling dienen ze aangeboden te worden aan een orgaanbank. Een uitzondering op de aanbiedingsplicht aan orgaanbanken is logischerwijs gemaakt voor stamcellijnen die gemaakt zijn met behulp van foetaal weefsel of bestanddelen van een embryo.

Na vrijgifte door de orgaanbank van bestanddelen van embryo's en foetaal weefsel zullen instellingen die uit deze bestanddelen stamcellen isoleren en in kweek brengen met het doel ze te gebruiken voor een geneeskundige behandeling, op dat moment door een nog nader aan te stellen instantie een goedkeuring dienen te verkrijgen.

7.2 richtsnoeren

Door de experimentele fase van deze categorie lichaamsmateriaal zijn er nog geen richtsnoeren specifiek voor het gebruik van stamcellen afkomstig uit embryonaal of foetaal weefsel. Hier kan wel vermeld worden dat de Vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM) een Model kwaliteitshandboek opgesteld heeft voor het laboratorium gedeelte van de IVF-behandeling waarin de CCKL-normen geïnterpreteerd zijn voor een IVF-laboratorium (KLEM, 2001). De eisen die gesteld worden aan personeel, laboratoria, toegeleverde goederen en diensten en bewaren van embryo's zouden in de toekomst van nut kunnen zijn voor het ontwikkelen van richtsnoeren specifiek voor laboratoria die werken met embryonale stamcellen.

8. Geslachtscellen

Zowel mannelijke als vrouwelijk geslachtscellen kunnen afgenomen worden om gebruikt te worden bij een geneeskundige behandeling. Het gaat dan voornamelijk om de behandelingen kunstmatige inseminatie (KI) en *in vitro* Fertilisatie (IVF). Bij KI worden spermacellen kunstmatig in de baarmoeder gebracht (intra-uteriene inseminatie). De zaadcellen kunnen van de eigen partner zijn of van een donor. Bij IVF wordt een bevruchting in het laboratorium tot stand gebracht. Hiervoor is het nodig dat eicellen voor de eisprong worden afgenomen. In de uren na de afname van de eicellen en na de sperma bereiding, worden de mannelijke en vrouwelijke cellen bij elkaar gebracht, om de bevruchting te realiseren. Als de fusie van de zaadcellen met de eicel problematisch lijkt, kan de bevruchting ook uitgevoerd worden door een rechtstreekse microinjectie van één zaadcel in de eicel. De cellen worden 2 dagen in kweek gehouden. Twee of ten hoogste drie embryo's worden dan in de baarmoeder teruggeplaatst. IVF met gedoneerde eicellen komt vrijwel niet voor of de eicellen moeten afkomstig zijn van een vriendin of familielid. Deze toepassing met gedoneerde spermacellen komt daarentegen vaker voor (Gezondheidsraad, 1997b; Gezondheidsraad, 1998).

Verder is het nog mogelijk dat er opslag plaats vindt van eigen geslachtscellen of weefsel. Dit gebeurt voornamelijk indien een patiënt een behandeling ondergaat die schade kan berokkenen aan de kwaliteit van de eigen geslachtscellen.

8.1 wettelijke eisen

De donatie van geslachtscellen zijn uitgezonderd van de WOD. Bij het gebruik van spermacellen voor KI staat in de Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting vermeld dat de rechtspersoon of natuurlijke persoon die KI verricht of doet verrichten, verplicht is de gegevens van een donor te verzamelen en te melden bij de Stichting donorgegevens kunstmatige bevruchting. Enige wettelijke controle van de medische geschiedenis van de donor vindt dus achter afplaats. Er worden in deze wetgeving geen kwaliteitsregels gesteld aan de instelling die sperma opslaat.

Instellingen die IVF behandelingen uitvoeren (alleen die instellingen die daadwerkelijk embryo's buiten het lichaam tot stand brengen) dienen in het bezit te zijn van een vergunning volgens de Wet op bijzondere medische verrichtingen. In de regeling Planningsbesluit In-vitrofertilisatie worden voorschriften waaraan centra dienen te voldoen vastgelegd. Het gaat dan om onder andere het gebruik van richtsnoeren voor indicaties, het vastleggen van gegevens en het opstellen van protocollen.

De ontwerpwet houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's geeft aan dat meerderjarigen hun geslachtscellen ter beschikking kunnen stellen ten behoeve van de zwangerschap van een ander of ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.

Eisen voor de kwaliteitswaarborging van geslachtscellen vallen wel onder het voorstel Wvkl. Geslachtscellen, met uitzondering van geslachtscellen ten behoeve van IVF, dienen volgens dit voorstel aangeboden te worden aan een orgaanbank. Instellingen die "bewerkingen" uitvoeren aan geslachtscellen, zowel voor autologe als voor allogene toepassingen, dienen een goedkeuring aan te vragen.

8.2 richtsnoeren

8.2.1 spermacellen

Spermabanken zijn instellingen die zich bezig houden met het werven en onderzoeken van potentiële spermadonoren en het invriezen van spermadonaties. Dit kunnen grote en kleine instellingen zijn. Volgens de definitie van de Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige Inseminatie (NBVKI) is een spermabank een instelling die minimaal 2 donoren heeft. In 1997 waren er 12 spermabanken en 1 in aanbouw. Dit leverde in totaal 511 donoren (NBVKI, 1998). Tot hoeveel zwangerschappen dit heeft geleid is echter niet bekend. De IVF centra betrekken het donorsperma van deze banken. De in het vorige hoofdstuk besproken handboek van de KLEM zijn van toepassing voor de opslag van gameten. Ook de adviezen over infectiepreventie en donorkeuring afkomstig uit de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV) zijn van belang (Galama, 1999; KLEM, 2001).

De EATB heeft een standaard uitgebracht voor het bankieren van spermacellen (EATB, 1997c). Hier wordt veel aandacht geschonken aan het keuren van de donor, en aan transport en opslag.

De NBVKI heeft in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) onder auspiciën van het CBO een advies uitgebracht over de minimale kwaliteitseisen en zorgvuldigheidsnormen voor kunstmatige inseminatie (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 1992). Elk jaar worden deze eisen getoetst en eventueel aangepast en gepubliceerd bij de notulen van de vergaderingen van het NBVKI. Het CBO advies handelt gedetailleerd over donorselectie en donorregistratie. Ook besteedt zij aandacht aan het bewaren van sperma.

8.2.2 eicellen

De donatie van eicellen kan overwogen worden bij vrouwen die zelf geen eicellen (meer) hebben als gevolg van bijvoorbeeld premature menopauze. Donoreicellen zijn echter schaars, omdat de donor hormoonstimulatie en punctie moet ondergaan om eicellen af te geven. Er zijn in Nederland geen eicelbanken (Gezondheidsraad, 1997b), omdat eicellen in tegenstelling tot spermacellen, niet opgeslagen kunnen worden. De Gezondheidsraad geeft wel aan de kandidaat-donoren in beginsel éénmaal op HIV getest moeten worden (Gezondheidsraad, 1997b).

Verder wordt er onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om ovariumweefsel van vrouwen af te nemen voordat zij chemotherapie of radiotherapie ondergaan (Radford, 2001). Door middel van cryopreservatie wordt het weefsel bewaard, totdat het weer terug in de patiënt kan worden geplaatst. Richtsnoeren zijn ons niet bekend.

9. Bloed

Bloed dat wordt afgenomen in het kader van de Wet inzake Bloedvoorziening wordt uitgesloten van de reikwijdte van het voorstel Wvkl. Toch willen we om een tweetal redenen in dit rapport aandacht besteden aan bloed. Allereerst is bloed ook een “lichaamsmateriaal” en voor de transmissie van ziekten geldt een gelijksoortige aanpak betreffende donorketting en handelingen met het materiaal. Ten tweede is de wet- en regelgeving voor bloed in Nederland en in Europa in grote mate in detail ingevuld. De wijze en inhoud van deze wetgeving alsmede de manier waarop additionele richtsnoeren tot stand zijn gekomen zouden kunnen dienen als zienswijze voor de overige lichaamsmaterialen.

Bloed bevat ongeveer 8 procent van het lichaamsgewicht (circa 5,6 liter bij een volwassene van 70 kg). Volbloed wordt na donatie gescheiden in rode bloedcellen (erythrocyten), witte bloedcellen (leukocyten), bloedplaatjes en plasma. Erythrocyten-, bloedplaatjesconcentraten en een deel van het plasma worden door de bloedbanken rechtstreeks aan de ziekenhuizen geleverd. Deze producten worden ook wel de cellulaire bloedproducten genoemd. Daarnaast wordt een groot deel van het plasma bewerkt en bereid tot geneesmiddelen, zoals stollingsfactoren voor de behandeling van hemofilie en immunoglobulinen voor het gebruik bij infecties. Voor de cellulaire bloedproducten en de uit plasma bereide geneesmiddelen bestaan separate en gemeenschappelijke richtlijnen.

9.1 wettelijke eisen

9.1.1 bloed en plasmadonaties ongeacht het beoogde gebruik

In de Europese Unie bestaat de Europese aanbeveling 98/463. Deze aanbeveling behandelt de veiligheid van alle bloed- en plasmadonaties, ongeacht of ze bedoeld zijn voor transfusie doeleinden of voor de bereiding van geneesmiddelen (Europese Unie, 1998). Er wordt ingegaan op onder andere registratie aspecten, data bescherming en het bevat bijlagen, die de criteria voor bloed- en plasmadonoren en de noodzakelijk uit te voeren serologische testen benoemen.

Verder ligt er een voorstel voor een richtlijn van de Europese Commissie en de Raad (Europese Commissie, 2001). Deze richtlijn is bedoeld om te komen tot een hoog veiligheids- en kwaliteitsniveau voor de inzameling, het testen, de bewerking, de opslag en de distributie van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong. De bepalingen van deze richtlijn zijn van toepassing op het verzamelen en testen van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong, ongeacht het beoogde gebruik. Dit voorstel behandelt niet de kwaliteits- en veiligheidseisen voor voorlopercellen van bloed (hematopoïetische stamcellen uit beenmerg, placentair of navelstrengbloed, of perifere bloed). Ook handelingen met bloed bestemd voor autoloog gebruik vallen niet onder deze richtlijn.

In Nederland bestaat de Wet inzake Bloedvoorziening. Volgens deze wet moet de organisatie van bloedvoorziening voldoen aan hoge eisen van veiligheid, doelmatigheid en kwaliteit. Ook moeten regelingen gesteld worden met betrekking tot het afnemen van bloed ter bescherming van de gezondheid van donoren en van personen aan wie bloed of bloedproducten worden toegediend. Deze wet heeft ook betrekking op personen die een deel van zijn bloed of bestanddeel van een deel van zijn bloed laat afzonderen ten behoeve van een geneeskundige behandeling van zichzelf. In Nederland is de Stichting Sanquin Bloedvoorziening door de Minister in 1998 aangesteld als verantwoordelijke voor de bloedvoorziening in Nederland.

9.1.2 uit plasma bereide geneesmiddelen

Binnen de Europese Unie geldt voor de bereiding van geneesmiddelen afkomstig van humaan bloed of humaan plasma de Europese richtlijn 89/381 (Europese Unie, 1989). Deze richtlijn is een toevoeging aan de reikwijdte van de Europese richtlijn 65/65 voor geneesmiddelen (Europese Unie, 1965). De richtlijn 89/381 vermeldt dat de lidstaten alle noodzakelijke maatregelen moeten nemen om de overdracht van infectieuze ziekten tegen te gaan. Het verwijst voor de selectie van donoren en het testen van bloed en plasma naar de aanbevelingen van de Raad van Europa en naar de richtsnoeren van de World Health Organization (WHO) (zie §9.2.1). Ook wordt er verwezen naar de monografieën van de Europese Pharmacopoeia voor humaan plasma voor fractionatie. Verder worden er eisen gesteld aan de uit te voeren serologische testen, opslag en bewerking.

De Europese richtlijn 65/65 is in Nederland geïmplementeerd in de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG). Deze is uitgebreid met het Besluit bloedproducten, waarin is vermeld dat bloedproducten slechts mogen worden afgeleverd na vrijgifte door een door de minister erkende instelling.

9.1.3 cellulaire bloedproducten

Er bestaat geen specifieke wetgeving gericht op kwaliteitsaspecten van cellulaire bloedproducten.

9.2 richtsnoeren

9.2.1 bloed en plasmadonaties ongeacht het beoogde gebruik

De WHO behandelt in een Technical Report Series de kwaliteits- en veiligheidsaspecten van bloedvoorziening (WHO, 1994). In dit document worden aanbevelingen gedaan om te komen tot een inventarisatie van de medische geschiedenis van de donor. Ook bevat het gedetailleerde informatie over het testen van bloed en plasma op de aanwezigheid van bloedoverdraagbare aandoeningen. In dit document wordt ook veel aandacht geschonken aan de opzet van een kwaliteitssysteem met bijbehorende onderdelen als personeel, labeling en transport.

Aangezien Sanquin is aangesteld als verantwoordelijke organisatie voor de bloedvoorziening in Nederland worden de richtsnoeren van Sanquin voor de bloedvoorziening nationaal toegepast. Sanquin beschikt over richtlijnen die alle beheersmaatregelen beschrijven. In dit rapport refereren we alleen direct naar de richtsnoer voor donorkeuring aangezien deze door meerdere instellingen in Nederland gebruikt wordt. In deze richtsnoer is onder andere aandacht besteed aan toestemmingsvereisten, het afnemen van een anamnese en lichamelijk onderzoek en de wijze van afname. Ook is er de richtsnoer voor laboratoriumonderzoek op infecties, waarin zeer gedetailleerd wordt ingegaan op de wijze van uitvoering van verscheidene testen voor het aantonen van ziekteverwekkers (Sanquin, 1996 en 2000).

9.2.2 uit plasma bereide geneesmiddelen

Voor de beoordeling van toelating van geneesmiddelen tot de Europese markt is de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ingesteld. Een van de commissies binnen de EMA, de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) heeft een richtsnoer uitgebracht voor de registratie-beoordeling van uit plasma bereide geneesmiddelen (CPMP, 2001b). Hierin wordt via risico-analyse en de validaties van procedures ingegaan op de keuring van bloed- en plasmadonoren en op handelingen met het uitgangsmateriaal. De testen dienen uitgevoerd te worden met gevoelige, specifieke en gevalideerde assays. Het verwijst voor donorselectie naar criteria vastgelegd in de monografieën van de Europese Pharmacopoeia en naar de aanbevelingen van de Raad van Europa.

9.2.3 cellulaire bloedproducten

De Raad van Europa heeft zich sinds 1950 beziggehouden met de veiligheid voor zowel de donor als de ontvanger bij bloedtransfusies en het optimale gebruik van bloedcomponenten. Net als eerder aangehaald in hoofdstuk 4- weefsels en organen- is ook voor bloed de overeenkomst met betrekking tot de uitwisseling van therapeutische middelen van humane afkomst van toepassing (European Treaty Series - No.26 en 109) (Raad van Europa, 1958). Naar aanleiding van deze overeenkomst zijn verschillende aanbevelingen totstandgekomen specifiek op het terrein van bloed. Een belangrijke aanbevelingen voor de kwaliteit en veiligheid van bloedcomponenten is aanbevelingen No. R(95) 15 (Raad van Europa, 2000b). In dit document worden aanbevelingen neergelegd voor de medische keuring van donoren en het uitvoeren van serologische testen voor infectieuze markers. Daarnaast worden er gedetailleerde aanbevelingen gedaan voor afname, opslag en transport van bloedcomponenten. Het document wordt ingeleid met een hoofdstuk over GMP eisen. De bijlagen van de aanbeveling No. R(95) 15 worden jaarlijks gereviseerd.

De PIC/S heeft een GMP voor bloedbanken uitgebracht (PIC/S, 2001). PIC/S is de afkorting van zowel de Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) en de Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme) die samenwerken. De PIC/S heeft als doel om te komen tot actieve samenwerking en uitwisseling van kennis bij deelnemende autoriteiten op het terrein van GMP. Het document is een leidraad voor GMP-inspecteurs bij het afleggen van inspectie bezoeken aan bloedbanken. Het geeft inzicht in de gewenste wijze van afname, bereiding, en opslag en in het uitvoeren van kwaliteitscontroles.

Het CBO heeft een Consensus Bloedtransfusiebeleid uitgebracht die zich richt op de toepassing van de bloedproducten in ziekenhuizen, de laatste handeling in de zorgketen (CBO, 1997). Hierin wordt gedetailleerd aandacht besteed aan de organisatie, zoals het bewaren en toedienen van bloedproducten, het compatibiliteitsonderzoek in het laboratorium en kwaliteitsbewaking. Inmiddels wordt aan een herziene versie gewerkt.

10. Discussie

In dit rapport is allereerst getracht om een beschouwing te geven van het risico op ziekteoverdracht bij het gebruik van lichaamsmateriaal bij een geneeskundige behandeling. Tevens is een zo volledig mogelijk overzicht gegeven van wettelijke vereisten en richtsnoeren die beheersmaatregelen beschrijven die dit risico kunnen reduceren.

Het risico op transmissie begint bij de donor en de uitname van lichaamsmaterialen en eindigt bij de ontvanger en de implantatie of infusie. In dit zorgtraject zijn diverse partijen betrokken, die alle afzonderlijk en met elkaar een verantwoordelijkheid hebben voor de ketenkwaliteit. Voor deze partijen kunnen beheersbare en niet beheersbare worden onderscheiden. Zoals besproken in hoofdstuk 2 kunnen de niet beheersbare factoren onderscheiden worden in de aard van het te transplanteren weefsel, de prevalentie van overdraagbare aandoeningen in de donorphpopulatie, en de morbiditeit en mortaliteit. Het inzichtelijk maken van deze factoren geeft de mogelijkheid om een gedegen risk/benefit ratio op te stellen. Deze aanpak is ook voorgesteld door de FDA (FDA, 1999)². De beheersbare factoren bestaan uit selectie van het uitgangsmateriaal - door middel van het keuren van de donor - en uit zorgvuldige handelingen aan lichaamsmateriaal (resp. hoofdstuk 3 en 4). Zoals is aangegeven geschiedt de keuring van de donor door het vergaren van informatie over de medische geschiedenis en de fysische toestand van de donor en door het testen van bloed of ander lichaamsmateriaal van de donor op de aanwezigheid van ziekteverwekkers. Risicomomenten bestaan wanneer het lichaamsmateriaal wordt uitgenomen en eventueel wordt bewerkt, opgeslagen, getransporteerd en wanneer en uiteindelijk weer wordt geïmplant. Het schriftelijk vastleggen van bovengenoemde factoren is één manier om de risico's inzichtelijk te maken en geeft een houvast om de risico's te beheersen.

Bijlage II bevat alle richtlijnen en richtsnoeren die in de hoofdstukken 4-9 besproken zijn. Zoals uit dit overzicht blijkt bestaan er redelijk wat documenten die voor veilig gebruik van lichaamsmaterialen één of meerdere beheersmaatregelen beschrijven. Hierbij is aangegeven of de afzonderlijke beheersmaatregelen in meer of mindere mate in detail aan de orde komen (zie ook bijlage III Tabel a t/m k). De algemene richtsnoeren missen -logischerwijs- meestal een zekere mate van detail. Alleen de AATB en de Raad van Europa hebben gekozen voor een gedetailleerde aanpak. De inhoud van de algemene richtsnoeren volgt vaak de opzet van kwaliteitssystemen, zoals de ISO-standaard voor kwaliteitssystemen. Zo worden er algemene eisen gesteld aan de elementen van een kwaliteitssysteem, waaronder personeel, gebouwen, apparatuur, materiaal, documentatie en procesvalidatie. Deze generieke structuur kan ook worden vertaald naar "branche"- specifieke aspecten in de vorm van een Good Manufacturing Practice zoals die bestaat voor geneesmiddelen. Er wordt voor de "branche" lichaamsmaterialen dan ook wel gesproken van Good Tissue Practice (GTP). Om verdere detaillering in uitwerking aan te brengen hebben de FDA, de BATB en de Department of Health van het Verenigd Koninkrijk gekozen voor het opstellen van een additionele algemene richtsnoer voor donorkeuring. De TGA heeft gekozen om een apart hoofdstuk op te nemen in haar GTP richtsnoer. De EATB heeft door middel van weefselspecifieke richtsnoeren hierin voorzien.

De laatste feitelijke handeling in de ketenzorg is het gereed maken voor gebruik van het lichaamsmateriaal en de uiteindelijke infusie, implantatie of transplantatie. Ook deze handeling is voor een groot deel bepalend voor het uiteindelijke succes van de geneeskundige behandeling. Echter deze handeling komt als zodanig nauwelijks aan de orde in de algemene richtsnoeren. De

² First, for a communicable disease agent or disease to be "relevant," its prevalence among donors would have to be sufficient to warrant screening or testing of all donors. Second, there would need to be a risk of transmission of the disease agent or disease by a human cellular or tissue-based product (...). Third, the health risks, measured by morbidity and mortality posed by the disease would need to be significant (FDA, 1999).

EATB en de Raad van Europa stellen summiere eisen aan de opslag bij de ontvangende partij en de EATB voegt nog eisen toe aan de competentie van artsen die het weefsel mogen implanteren. Dit in tegenstelling met de richtsnoer van de FACT voor hematopoiëtische stamcellen en de Nederlandse richtsnoer van het CBO voor het bloedtransfusiebeleid. Waar de meeste richtsnoeren wel aandacht aan besteden is de “labeling” van het lichaamsmateriaal. Het label dient volgens de meeste van deze richtsnoeren in ieder geval de uiterste houdbaarheidsdatum en instructies voor opslag en daar waar nodig instructies omtrent handelingen met het materiaal te bevatten. Hieruit blijkt dat ook de “aanbieder” van het lichaamsmateriaal een verantwoordelijkheid draagt voor de laatste handeling in de zorgketen. Deze deelt hij dus met de verantwoordelijkheid van de behandelaar (zorgverlener). Dit betekent dat verschillende partijen voor één bepaald risicomoment een gedeelde verantwoordelijkheid dragen. Duidelijke afspraken over deze verantwoordelijkheid zijn dan ook cruciaal voor kwaliteitswaarborging.

Naast de algemene richtsnoeren bestaan in meer of mindere mate, specifieke richtsnoeren voor de “productgroepen” weefsel, hematopoiëtische stamcellen, stamcellen geïsoleerd embryonaal en foetaal weefsel, geslachtscellen en bloed (Tabel II). In meer detail blijkt dat er voor cornea’s wel criteria vastgelegd zijn voor keuring en testen van de donor, echter er bestaan geen Nederlandse of internationale richtsnoeren met informatie over de risicomomenten die ontstaan door handelingen aan dit lichaamsmateriaal. Uit de inventarisatie blijkt verder dat handelingen gericht op de reductie van ziekteoverdracht bij de afname van geslachtscellen, in dit geval semen, nauwelijks gedetailleerd in de richtsnoeren aan de orde te komen. Ook komt transport niet aan de orde, maar dit kan grotendeels verklaard worden doordat de afname vaak plaats vindt op de locatie waar het ook daadwerkelijk wordt opgeslagen.

Verder blijkt dat het in kweek brengen van cellen uit adulte, embryonale of foetale bestanddelen met het doel ze te gebruiken bij een geneeskundige behandeling nauwelijks in richtsnoeren is vastgelegd. Alleen de CPMP heeft een richtsnoer uitgebracht voor somatische cel therapie. Het gebrek aan gedetailleerde richtsnoeren is waarschijnlijk grotendeels te wijten aan de vaak nog experimentele fase waarin het onderzoek zich bevindt. De laatste jaren hebben echter laten zien dat in kweek gebracht cellen van adulte oorsprong steeds vaker gebruikt worden in medische toepassingen, zowel autoloog als allogeen. Te denken valt dan voornamelijk aan huid- bot- en kraakbeen vervangingsgeneeskunde.

Tot slot komt het gebruik van autologe toepassingen van lichaamsmaterialen specifiek aan de orde in richtsnoeren voor hematopoiëtische stamcellen en bloed, maar blijven achterwege voor de andere weefsels. Daar waar autoloog weefsel getransporteerd, opgeslagen en/of bewerkt wordt is het ons inziens te verdedigen dat er aan deze handelingen dezelfde GTP-eisen worden gesteld als aan handelingen met allogeen weefsel. Eenmaal buiten het lichaam zijn alle materialen blootgesteld aan dezelfde risico’s op besmetting. Zelfs aan het uitvoeren van serologische testen op bloed van de “donor” van autoloog weefsel zouden eisen gesteld kunnen worden om een risico met contaminatie van lichaamsmateriaal afkomstig van een ander individu uit te sluiten. Het risico op deze vorm van transmissie wordt echter laag ingeschat.

In dit rapport is ook aandacht besteed aan richtlijnen en -snoeren voor bloed en bloedproducten. Voor de bereiding van geneesmiddelen die uit bloed worden gewonnen bestaat in Europa naast de algemene geneesmiddelen wetgeving, specifieke wetgeving. Deze is niet aanwezig voor geneesmiddelen die uit ander lichaamsmateriaal worden gewonnen, zoals uit urine of placenta’s. Verder zijn tot op heden producten waarbij levende humane cellen in het eindproduct aanwezig zijn niet als geneesmiddelen geregistreerd. Hoe deze categorie producten in de toekomst geregistreerd zal worden is onderwerp van discussie.

Naast wetgeving voor geneesmiddelen bestaat er voor cellulaire bloedproducten een Europese richtlijn voor de keuring van bloeddonoren ongeacht het beoogde gebruik. Een counterpart voor de andere lichaamsmaterialen ontbreekt. Wel wordt er momenteel gewerkt aan twee toekomstige Europese richtlijnen, één voor bloed en één voor weefsels en cellen. Beide richten zich op

accreditatieprocedures van instellingen die zich met bloed respectievelijk lichaamsmateriaal bezighouden.

Zoals eerder vermeld is donorkeuring een zeer belangrijke maatregel om het risico op ziekteoverdracht te reduceren. Gezien het belang van deze beheersmaatregel is in bijlage IV een overzicht gegeven van richtsnoeren die ingaan op serologische testen. Alle richtsnoeren benoemen de noodzaak om te testen op HIV, HBV en HCV. Syfilis, HTLV-1 en CMV komen in nagenoeg alle documenten ter sprake. Afhankelijk van de transplantatiemodus (b.v. geslachtscellen, huid) kunnen dan nog additionele testen worden verlangd. Opvallend is dat sommige richtsnoeren in het midden laten of een positieve serologische uitslag een reden is om het weefsel voor medisch gebruik af te wijzen. Het kan dan aan de behandelend arts zijn om te beslissen of het weefsel in aanmerking komt voor de behandeling van zijn of haar patiënt. Een andere mogelijkheid is dat de instelling die verantwoordelijk is voor het uitwisselen van lichaamsmateriaal, zoals een orgaanbank of orgaancentrum, de eisen opstelt.

Internationale uitwisseling van lichaamsmaterialen zal om een rationele en efficiënte donorkeuring vragen. Consensus op Europees niveau is hierbij wenselijk. Hiertoe heeft in 1997 een commissie bestaande uit afgevaardigden van Europese landen in samenspraak met de Raad van Europa zich ook over bovengenoemde problematiek gebogen (Select Committee, 1997). In een -state of the art- rapport hebben zij suggesties gedaan over het uitvoeren van testen en hoe om te gaan met de uitslagen van verschillende serologische testen.

De keuze omtrent het wel of niet uitvoeren van serologische testen zou deels gebaseerd moeten worden op de niet-direct beheersbare factoren zoals eerder besproken. Doordat in de loop van de tijd inzichten en gegevens kunnen veranderen zou een systematiek van revisie van de contra-indicaties waardevol kunnen zijn. Het zou wenselijk zijn om de redenen voor de eventuele revisie vast te leggen. Het registreren van het vóórkomen van transmissie van ziekte door transplantatie kan hierbij behulpzaam zijn.

Het behoorde niet tot het doel van het om onderzoek om een waardeoordeel over de richtsnoeren te geven noch was het het doel om onderzoek te doen naar het gebruik van deze richtsnoeren in de Nederlandse praktijk. Over de daadwerkelijke implementatie van de richtsnoeren kunnen we dan ook geen uitspraken doen. Belangrijk te vermelden is ook dat bij een gesignaleerde afwezigheid van een richtsnoer voor een bepaald lichaamsmateriaal dit niet bepalend is voor de kwaliteit van een desbetreffende bank in Nederland.

Tenslotte vormt het risico op overdracht van ziekte één van de risico's die spelen bij het gebruik van lichaamsmaterialen. Beheersing van andere risico's als verwisseling van lichaamsmateriaal of het niet meer kunnen achterhalen welk lichaamsmateriaal naar welke ontvanger is gegaan (traceability) is onontbeerlijk voor kwaliteits- en veiligheidswaarborging. Risico's kunnen in elke fase aan de orde zijn en worden in de praktijk beheerst door inzet van onder andere getraind personeel en adequate apparatuur en de invoering van juiste documentatieprocedures. Ondanks de aanwezigheid van (inter-)nationale richtsnoeren blijft voor alle partijen uiteindelijk een risico-analyse van de eigen situatie het uitgangspunt van een ontwerp van beheersmaatregelen (Wassenaar, 2001).

De belangrijkste aanbevelingen voortvloeiend uit het onderzoek zijn:

- Het risico op ziekteoverdracht is een van de elementen van een risicoanalyse en dient uitgevoerd te worden door elk van binnen de ketenzorg betrokken instellingen.
- Handelingen met cornea's bedoeld voor transplantatie zouden in richtsnoeren beschreven dienen te worden.
- Het in kweek brengen van cellen afkomstig van bestanddelen van het menselijk lichaam zou in gedetailleerde richtsnoeren beschreven dienen te worden.

- Aan handelingen met autoloog lichaamsmateriaal zouden gelijksoortige eisen gesteld dienen te worden als aan handelingen met allogeen materiaal. Ook deze handelingen dienen opgenomen te worden in richtsnoeren.
- In hoeverre de genoemde richtsnoeren voldoen aan de eisen die de wetgever wil stellen aan Nederlandse instellingen die lichaamsmaterialen afnemen, vervoeren, opslaan, bewerken en gebruiken bij een geneeskundige behandeling behoeft nader onderzoek.
- Het is wenselijk om de uitvoerbaarheid en de toetsbaarheid van de (inter-)nationale richtsnoeren voor de Nederlandse situatie te bepalen.

Literatuur

Adds PJ, Hunt C and Hartley S. 2001. Bacterial contamination of amniotic membrane. *Br J Ophthalmol*; 85:228.

Alvarza de Toledo J, Armitage WJ, Ponzin D and Tullo A. 2000. Agreements on minimum standards. Reviewed by the EEBA special interest group on donor selection. Venice, Italy.

American Association of Tissue Banks. 1998. Standards for Tissue Banking. McLean, Virginia, USA.

Amorim ML, Cabeda JM, Seca R et al. 2001. CMV infection of liver transplant recipients: comparison of antigenemia and molecular biology assays. *BMC Infect Dis* 1:2.

Baare van J, Ligtoet EE and Middelkoop E. 1998. Microbiological evaluation of glycerolized cadaveric donor skin. *Transplantation* 65:966.

Baare van J, Mackie DP and Middelkoop E. 1997. HIV transmission by transplantation of allograft skin: a review of the literature. *Burns* 23:460.

Bettin D, Harms C, Polster J and Niemeyer T. 1998. High incidence of pathogenic microorganisms in bone allografts explanted in the morgue. *Acta Orthop Scand* 69:311.

Beuker RJ, Van der Laar MJW and Rijlaarsdam J. 2001. Soa in Nederland, deel 3. Het voorkomen van syfilis in Nederland. *Infectieziekten. Bulletin* 5:153.

Bioimplant Services (BIS) Foundation. 2001. Annual report 2000. Leiden, the Netherlands.

Bloem RM, Vehmeyer S and Sloof A. 1997. Ontwikkelingen rond de botbank. *Ned Tijdsch Orthopa* 4:118.

Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). 2001. Annual Report 2000. Leiden, the Netherlands.

British Association for Tissue Banking (BATB). 1999a. General Standards for Tissue Banking. London, United Kingdom.

British Association for Tissue Banking (BATB). 1999b. Technical guidelines for processing of tissues aseptically or with terminal sterilisation. London, United Kingdom.

British Association for Tissue Banking (BATB). 1999c. Guidelines for tissue donor selection. London, United Kingdom.

Burchard GD. 1994. Transmission of parasites by blood transfusions and organ transplantation. *Infusionsther Transfusionsmed* 21: 40.

Canadian Standards Association. 2001. Standard on the safety of cells, tissues, and organs for transplantation and assisted reproduction: general requirements (draft). Ontario, Canada.

Canadian Standards Association. 2002a. Subset standard on reproductive tissues for assisted reproduction (draft). Ontario, Canada.

Canadian Standards Association. 2002b. Subset standard on tissues for transplantation (draft). Ontario, Canada.

Canadian Standards Association. 2002c. Subset standard on perfusable organs for transplantation (draft). Ontario, Canada.

Canadian Standards Association. 2002d. Subset standard on ocular tissues for transplantation (draft). Ontario, Canada.

Canadian Standards Association. 2002e. Subset standard on hematopoietic stemcells for transplantation (draft). Ontario, Canada.

Cleaver SA, Warren P, Hurley CK et al. 1997. Donor work-up and transport of bone marrow- recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world from the Donor registries and quality assurance working groups of the World Marrow Donor Association (WMDA). *Bone Marrow Transplant* 20: 621.

College voor Zorgverzekeringen. 2001. Advies vergunningsaanvraag transplantatie Eilandjes van Langerhans. Amstelveen, the Netherlands.

Committee for proprietary medicinal products (CPMP). 2001a. Points to consider on the manufacture and quality control of human somatic cell therapy medicinal products. London, United Kingdom.

Committee for proprietary medicinal products (CPMP). 2001b. Note for guidance on plasma-derived medicinal products. London, United Kingdom.

D'Antonio D, Iacone A, Fioritoni G et al. 1991. Detection of bacterial contamination in bone marrow graft. *Haematologica* 76: 44.

Dellooye C. 1994. Tissue allografts and health risks. *Acta Orthop Belg* 60:62.

De Medeiros BC, De Medeiros CR, Werner B et al. 2001. Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation: report of 9 cases. *Transpl Infect Dis* 3:24.

Department of Health. Advisory Committee on the microbiological safety of blood and tissues for transplantation. 2000. Guidance on the microbiological safety of human organs, tissues and cells used in transplantation. London, United Kingdom.

Department of Health. 2001. A code of Practice for Tissue Banks - providing tissues of human origin for therapeutic purposes. London, United Kingdom.

Der van BW and Speich R. 2001. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 33:S32.

Deijkers RL, Bloem RM, Petit PL et al. 1997. Contamination of bone allografts: analysis of incidence and predisposing factors. *J Bone Joint Surg Br* 79:161.

Dodd RY. 2000. Current viral risks of blood and blood products. *Ann Med* 32:469.

Eastlund T. 1995. Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection. *Cell Transplant* 4:455.

Elbers AR, Vecht U, Osterhaus AD et al. 1999. Low prevalence of antibodies against the zoonotic agents *Brucella abortus*, *Leptospira* spp., *Streptococcus suis* serotype II, hantavirus, and lymphocytic choriomeningitis virus among veterinarians and pig farmers in the southern part of The Netherlands. *Vet Q* 21:50.

Ertem M, Kurekci AE, Aysev D et al. 2000. Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26:225.

Europdonor Foundation. 2001. Annual report 2000. Leiden, the Netherlands.

European Association of Musculo-Skeletal Transplantation (EAMST) and the European Association of Tissue Banks (EATB), joint working party. 1997. Common standards for musculo- skeletal tissue banking. Vienna, Austria.

European Association of Tissue Banks (EATB). 1995. General standards for tissue banking. Vienna, Austria.

European Association of Tissue Banks (EATB). 1997a. Standards for heart valve banking. Vienna, Austria.

European Association of Tissue Banks (EATB). 1997b. Common standards for skinbanking and skin substitutes. Vienna, Austria.

European Association of Tissue Banks (EATB). 1997c. Standards for spermbanking. Vienna, Austria.

Europese Unie. 1991. Commission directive 91/356/EEC of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. Brussel, Belgium.

Europese Commissie, Directorate General III- Industry, pharmaceuticals and cosmetics.. 1998. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Brussel, Belgium.

Europese Commissie. 2001. Amended proposal for a directive of the European Parliament and of the Council setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage, and distribution of human blood and blood components and amending Council Directive 89/381/EEC. Brussel, Belgium.

Europese Parlement en de Raad van de Europese Unie. 2001. Working paper for a directive of the European parliament and the Council. Setting high standards of quality and safety for the procurement, testing, processing, storage, and distribution of human tissues and cells in order to ensure a high level of human health protection in the community.

Europese Unie. 1965. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. Brussel, Belgium.

Europese Unie. 1989. Council Directive of 14 June 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products and laying down special provisions for medicinal products derived from human blood or human plasma. 89/381/EEC. Brussel, Belgium.

Europese Unie. 1998. Council recommendation of 29 June 1998 on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community. 98/463/EC . Brussel, Belgium.

Fischer L, Sterneck M, Claus M et al. 1999. Transmission of malaria tertiana by multi-organ donation. Clin Transplant 13:491.

Food and Drug Administration (FDA). 1999. Suitability determination for donors of human cellular and tissue-based products (proposed rule). FDA, 21 CFR 210, 211, 820 and 1271. Federal Register 64(189):52696-52723.

Food and Drug Administration (FDA). 2001a. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; Establishment registration and listing . 21 CFR 207, 807, 1271. Federal Register 66(13):5447-5469.

Food and Drug Administration (FDA). 2001b. Current Good Tissue Practice for manufacturers of human cellular and tissue-based products. Inspection and Enforcement (proposed rule). 21 CFR 1271. Federal Register 66(5):1508-1559.

Foundation for the accreditation of cellular therapy (FACT). 2001. (draft) Standards for hematopoietic progenitor cell collection, processing and transplantation. United States of America.

Fountain D, Ralston M, Higgins N et al. 1997. Liquid nitrogen freezers: a potential source of microbial contamination of hematopoietic stem cell components. Transfusion 37:585.

Galama JMD. 1999. Advies van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie met betrekking tot infectiescreening bij IVF-procedures. Ned Tijdschrift voor Med Microb 3:73

Gezondheidsraad: Voorzitter. 1997a. Onderzoek met embryonale stamcellen. Signalement ten behoeve van aangekondigde wetgeving. publicatienr 1997/27. Rijkswijk, the Netherlands.

Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. 1997b. IVF-afrondende advisering. publicatienr. 1997/03. Rijkswijk, the Netherlands.

Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. 1998. Het planningsbesluit IVF. Publicatienr. 1998/08. Rijkswijk, the Netherlands.

Gezondheidsraad. 2001. Kanttekeningen bij het ontwerp-planningsbesluit hemopoetische stamceltransplantaties. Publicatie nr 2001/15 Den Haag, the Netherlands.

Ghez D, Nicand E, Ferre V et al. 2001. Allogenic bone marrow transplantation with a donor presenting with an acute hepatitis. J Hepatol 34:625.

Gode GR and Bhide NK. 1988. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. Lancet 2:791.

- Goldman JM. 1994. Special report: Bone marrow transplantas using volunteer donors- recoomendations and requirements for a standardized practice throughout the world- 1994 update. *Blood* 84:2833.
- Gottesdiener KM. 1989. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 110:1001.
- Health Canada, Minister of Health and Welfare. 2001. (draft) Preparation of a premarket Review document for Class IV Devices manufactured from or incorporating human tissue or their derivate(s). Ottawa, Canada.
- Heart Valve Bank Rotterdam. 2001. Annual report 2000. Rotterdam, the Netherlands.
- Heckmann JG, Lang CJ, Petruch F et al. 1997. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:388.
- Heegaard ED and Laub PB. 2000. Parvovirus B19 transmitted by bone marrow. *Br J Haematol* 111:659.
- Hirn MY, Salmela PM and Vuento RE. 2001. High-pressure saline washing of allografts reduces bacterial contamination. *Acta Orthop Scand* 72:83.
- Hwang DG, Nakamura T, Trousdale MD and Smith TM. 1993. Combination antibiotic supplementation of corneal storage medium. *Am J Ophthalmol* 115:299.
- Inaba S, Okochi K, Sato H et al. 1999. Efficacy of donor screening for HTLV-I and the natural history of transfusion-transmitted infection. *Transfusion* 39:1104.
- Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). 1999. Stamceltransplantaties bij kinderen en volwassenen. Den Haag, the Netherlands.
- International Organization for Standardization (ISO). 2001. General Requirements for the Competence of Calibration and Testing Laboratories, ISO/IEC/EN 17025 (formally ISO Guide 25 & EN45001).
- Isaacson AH, Bhardwaj B, Qian K et al. 1999. Hepatitis G virus infection in renal transplant recipients. *J Viral Hepat* 6:151.
- Johnson PC, Norris SJ, Miller GP et al. 1988. Early syphilitic hepatitis after renal transplantation. *J Infect Dis* 158:236.
- Karayiannis P and Thomas HC. 1997. Current status of hepatitis G virus (GBV-C) in transfusion: is it relevant? *Vox Sang* 73:63.
- Kealey GP. 1997. Disease transmission by means of allograft. *J Burn Care Rehabil* 18:S10.
- Kealey GP, Aguiar J, Lewis RW et al. 1996. Cadaver skin allografts and transmission of human cytomegalovirus to burn patients. *J Am Coll Surg* 182:201.
- Kikuchi H, Ohtsuka E, Ono K et al. 2000. Allogeneic bone marrow transplantation-related transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Bone Marrow Transplant* 26:1235.
- Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. 2001. Interuniversitair Oogheekundig Instituut - KNAW. Progress Report 2000. Amsterdam, the Netherlands.
- Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose (KNCV). 2001. Jaarverslag 2000. Den Haag, the Netherlands.
- Kortbeek LM, Melker de HE and Veldhuijzen IK. 2001. Population based Toxoplasma seroprevalence in the Netherlands. Submitted.
- Kopko PM and Holland PV. 2001. Mechanisms of severe transfusion reactions. *Transfus Clin Biol* 8:278.
- Koseoglu F, Emiroglu R, Karakayali H et al. 2001. Prevalence of mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 33:1782.

- Kuhn JE. 2000. Transfusion-Associated Infections with Cytomegalovirus and Other Human Herpesviruses. *Infusionsther Transfusionsmed* 27:138.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO). 1992. Advies medische-technische aspecten van kunstmatige donorinseminatie. Utrecht, the Netherlands.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO). 1997. Tweede herziene consensus bloedtransfusiebeleid. Utrecht, the Netherlands.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO). 2001. Modelprotocol postmortale orgaan- en weefseldonatie. Utrecht, the Netherlands.
- Laar van de MJW, Duynhoven van YTHP, Beuker RJ and Rijlaarsdam J, editors. SOA en AIDS in Nederland. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). 2000. Report 441500011.
- Lappalainen M, Jokiranta TS, Halme L et al. 1998. Disseminated toxoplasmosis after liver transplantation: case report and review. *Clin Infect Dis* 27:1327.
- Lumelsky N, Blondel O, Laeng P et al. 2001. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 292:1389.
- Mandell GL, Bennett JE and Dolin R, editors. Principles and Practice of infectious Diseases. Churchill Livingstone Philadelphia, 2000.
- Marrewijk CM, Velshuizen IK, Conynvan-Spaendonck MAE et al.. Prevalence of hepatitis B viral markers in the Dutch population: a population-based serosurveillance study (Pienter project). Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). 2000. Report 243680001.
- Marthy S and Richter M. 1998. Human immunodeficiency virus activity in rib allografts. *J Oral Maxillofac Surg* 56:474.
- Marx RE and Carlson ER. 1993. Tissue banking safety: caveats and precautions for the oral and maxillofacial surgeon. *J Oral Maxillofac Surg* 51:1372.
- Mauser-Bunschoten EP, Zaaijer HL, Drimmelen van AA et al. 1998. High prevalence of parvovirus B19 IgG antibodies among Dutch hemophilia patients. *Vox Sang*. 74:225.
- Melker de HE, Peet van der TE, Berbers WAM et al.. Pilot-onderzoek voor het Pienter project: Seroprevalenties voor bof, mazelen, rubella, kinkhoest, Toxoplasma gondii, Toxocara, T.spiralis en hepatitis A. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment (RIVM).1995. Report 213675004.
- Moore A, Herrera G, Nyamongo J et al. 2001. Estimated risk of HIV transmission by blood transfusion in Kenya. *Lancet* 358:657.
- Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M and Parise M. 2001. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med* 344:1973.
- Nederlands Belgische Vereniging voor Kunstmatige inseminatie (NBVKI). 1998. Spermabanken in Nederland 1990-1997. Leiden, the Netherlands.
- Nederlandse Transplantatie Stichting. 2001. Jaarverslag 2000. Leiden, the Netherlands.
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie. 2001. Model Kwaliteitshandboek op basis van de CCKL Praktijkrichtlijn III. Utrecht, the Netherlands.
- NETCORD/FAHCT. 2001. Standards for cord blood collection, processing, testing, banking, selection and release. Second Edition.
- National Health and Medical Research Council. 1996. Recommendations for the donation of cadaveric organs and tissues for transplantation. Commonwealth of Australia.

Palmer TD, Schwartz PH, Taupin P et al. 2001. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death. *Nature* 411:42.

Pharmaceutical Inspection Convention – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2001. PIC/S GMP guide for blood establishments. Geneva, Switzerland.

Raad van Europa. 1958. European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin, and Additional Protocol to the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin: European Treaty Series No.26 and 109. Paris, France.

Raad van Europa. 1978. Resolution (78) 29 on harmonisation of legislation of member states relating to removal, grafting and transplantation of human substances. Strasbourg, France.

Raad van Europa. 1994. Recommendation No R(94) 1 of the Committee of Ministers to member states on human tissue Banks. Strasbourg, France.

Raad van Europa. 1997a. Recommendation No R(97)16 of the Committee of Ministers to member states on liver transplantation from living related donors. Strasbourg, France.

Raad van Europa. Select Committee of experts on the organisational aspects of co-operation in organ transplantation. 1997b. State of the art report on serological screening methods for the most relevant microbiological diseases of organ and tissue donors. Internet site <http://www.social.coe.int/en/qoflife/organ.htm>.

Raad van Europa. 1997c. Activities of blood banks in the Council of Europe member states related to bone marrow transplantations. ISBN 92-871-3452-9.

Raad van Europa. 1999. Convention for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS no. 164)

Raad van Europa. 2000. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No R (95) 15, ISBN 92-871-2687-9.

Raad van Europa. 2001a. Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine, concerning transplantation of organs, and tissues of human origin, ETS no 186). Strasbourg, France.

Raad van Europa. 2001b. (draft) Guide on safety and quality assurance for organs, tissues and cells. Strasbourg, France.

Raad van Europa. 2001c. Recommendation Rec(2001)5 of the Committee of Ministers to member states on the management of organ transplant waiting lists and waiting times. Strasbourg, France.

Radford JA, Lieberman BA, Brison DR et al. 2001. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 357:1172.

Remeijer L, Maertzdorf J, Doornenbal P et al. 2001. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *Lancet*. 357:442.

Remesar MC, del Pozo AE, Pittis MG et al. 2000. Transmission of HTLV-I by kidney transplant. *Transfusion* 40:1421.

Risseuw-Appel IM and Kothe FC. 1983. Transfusion syphilis: a case report. *Sex Transm Dis* 10:200.

Saad R, Vincent JF, Cimon B et al. 1996. Pulmonary toxoplasmosis after allogeneic bone marrow transplantation: case report and review. *Bone Marrow Transplant* 18:211.

Sanzen L and Carlsson A. 1997. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by a deep-frozen bone allograft. *Acta Orthop Scand* 68:72.

Schwella N, Rick O, Heuft HG et al. 1998. Bacterial contamination of autologous bone marrow: reinfusion of culture-positive grafts does not result in clinical sequelae during the posttransplantation course. *Vox Sang* 74:88.

Segur JM, Suso S, Garcia S et al. 1998. Bone allograft contamination in multiorgan and tissue donors. *Arch Orthop Trauma Surg* 118:156.

Select Committee of experts on the organisational aspects of co-operation in organ transplantation. 1997. State of the art report on serological screening methods for the most relevant microbiological diseases of organ and tissue donors. Health and Quality of life, Raad van Europa. Strasbourg, France.

Shulman IA and Appleman MD. 1991. Transmission of parasitic and bacterial infections through blood transfusion within the US. *Crit Rev Clin Lab Sci* 28:447.

Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH et al. 1971. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood* 37:388.

Smith SR, Butterly DW, Alexander BD and Greenberg A. 2001. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 37:659.

Snydman DR. 1999. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1:21.

Stichting Eurocord Nederland. 2001. Richtlijnen Nationale Navelstrengbloedbank. Leiden, the Netherlands.

Stichting Sanquin Bloedvoorziening. 1996. Richtlijn voor laboratoriumonderzoek op infecties. Amsterdam, the Netherlands.

Stichting Sanquin Bloedvoorziening. 2000. Richtlijn Donorkeuring. Amsterdam, the Netherlands.

Stichting Sanquin Bloedvoorziening. 2001. Jaarverslag 2000. Amsterdam, the Netherlands.

Tange RA, Troost D and Limburg M. 1990. Progressive fatal dementia (Creutzfeldt-Jakob disease) in a patient who received homograft tissue for tympanic membrane closure. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 247:199.

Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH et al. 1995. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 346:137.

Termorshuizen F, Dorigo-Zetsma JW, Melker de HE et al. 2000. The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in The Netherlands: a population-based survey. *Epidemiol Infect* 124:459.

Therapeutic Goods Administration. 2000. Code of Good Manufacturing Practice- Human blood and tissues. Woden, Australia

Tomford WW. 1995. Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J Bone Joint Surg Am* 77:1742.

Uchida N, Buck DW, He D et al. 2000. Direct isolation of human central nervous system stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97:14720.

Vazquez MC, Sabbatiello R, Schiavelli R et al. 1996. Chagas disease and transplantation. *Transplant Proc* 28:3301.

Vereniging van Klinische Embryologen (KLEM). 2001. Specifieke kwaliteitsnormen voor het laboratoriumdeel van in vitro fertilisatie.

Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL et al. 1995. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 59:230.

Wassenaar C, Geertsma RE, Kallewaard M. Tissue Engineered Medical Products (TEMPs), a prelude to risk management. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). 2001. Report 605148 009.

Watt FM and Hogan BL. 2000. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* 287:1427.

Wells L and Ala FA. 1985. Malaria and blood transfusion. *Lancet* 1:1317.

Wilpshaar J, Kanhai HH, Scherjon S and Falkenburg JH. 2001. Fetal hematopoiesis during first and second trimester of pregnancy: relevance for in utero stem cell transplantation. Ernst Schering Res Found Workshop. 33:173.

Wood RP, Melendez T, Langnas AN et al. 1991. The viability of microorganisms in preservation solutions. Transplantation 51:239.

World Health Organization (WHO). 1994. WHO Technical Report Series. No 840. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. Geneva, Switzerland.

World Marrow Donor Association (WMDA). 2000. World Marrow Donor Association international standards for unrelated hematopoietic stem cell donor registries.

Yamada S, Aiba T, Endo Y et al. 1994. Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by a cadaveric dura mater graft. Neurosurgery 34:740.

ZonMw. 2001. Evaluatie Kwaliteitswet zorginstellingen. Reeks evaluatie regelgeving: deel 8. Den Haag, the Netherlands.

Bijlage I Ziekten

RNA virussen

Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV)

HIV-besmetting kan resulteren in een divers klinisch beeld, dat varieert van asymptomatisch dragerschap tot levensbedreigende aandoeningen. Het virus tast de cellulaire afweer aan, waardoor opportunistische infecties en maligniteiten de kop op kunnen steken. Na vijf tot vijftien jaar kan besmetting uiteindelijk leiden tot AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome, ofwel verworven immunodeficiëntie syndroom). Als AIDS-indicatoren worden genoemd o.a. longontstekingen (met typische verwekkers), schimmelinfecties, Kaposi Sarcoom. HIV-infectie en AIDS kunnen nog niet worden genezen. Ze worden bestreden met medicijnen. De belangrijkste behandeling is op dit moment de combinatietherapie met drie verschillende HIV-remmers. Hoewel infectieusiteit kan variëren per patiënt, wordt aangenomen dat alle geïnfecteerden besmettelijk zijn.

Hepatitis C virus (HCV)

HCV kan leiden tot leverontsteking. Tot 1988 was deze verwekker van hepatitis alleen bekend als hepatitis non-A, non-B. De incubatieperiode van hepatitis C-virus duurt 1 tot 3 maanden, gemiddeld 7 weken. Geïnfecteerden kunnen heel lang asymptomatisch zijn. De klinische verschijnselen van hepatitis, veelal vermoeidheid, vage buikklachten, misselijkheid en soms geelzucht, vertonen overeenkomst met die van hepatitis veroorzaakt door het hepatitis A of B virus. Acute hepatitis C kan (in een onduidelijk percentage) overgaan in fulminante hepatitis en kan ook (in 80% van de gevallen) overgaan in een chronische hepatitis. Chronische hepatitis C kan in de loop van vele jaren leiden tot levercirrose (verschrompeling van de lever door litteken-vorming) in 20% van de gevallen. Hierdoor gaat de lever minder goed functioneren. Levercirrose kan ook tot leverkanker leiden. Ongeveer 40-50% van de patiënten geneest met een multi-drug behandeling.

Human T Lymphotropic Virus (HTLV-I en II)

Mensen die met HTLV zijn besmet blijven levenslang drager van het virus, alhoewel men er slechts zelden ziek van wordt. Soms ontstaat na tientallen jaren een ziekte van het ruggenmerg en hersenschors, die gepaard gaat met verlamnings-verschijnselen (Tropical spastic paresis). Een effectieve behandeling ontbreekt. In zeldzame gevallen kan na (10-50 jaar) HTLV-besmetting een agressieve vorm van leukemie (adult T-cell leukemia) optreden. Slechts een tijdelijke remissie van deze ziekte is met combinatie chemotherapie bij een deel van de patiënten te bereiken.

DNA virussen

Hepatitis B virus (HBV)

Hepatitis B ontstaat door besmetting met het hepatitis B-virus. Virale antigenen komen voornamelijk in de lever voor. De incubatietijd duurt ongeveer 2 tot 6 maanden. Hepatitis B is een ernstige en veel voorkomende vorm van leverontsteking. De verschijnselen van acute hepatitis B zijn onder andere plotseling opkomende moeheid, gebrekkige eetlust, spier- en gewrichtspijnen, koorts en geelzucht en lijken op hepatitis door andere oorzaken. De ziekteverschijnselen hoeven echter niet altijd op te treden. De meeste patiënten met acute hepatitis B genezen zonder hulp van geneesmiddelen. Ongeveer 1% van de acute hepatitis B patiënten overlijdt aan acuut leverfalen. Bij 90 tot 95 % van de volwassenen geneest hepatitis B volledig, wel blijft een groot deel drager. Bij de overige 5-10% ontstaat een chronische hepatitis. Door chronische hepatitis B kan levercirrose ontstaan. Mensen met chronische hepatitis B kunnen op den duur ook leverkanker krijgen. Voor de behandeling van chronische hepatitis B wordt er gebruik gemaakt van alfa-interferon. Interferon werkt bij 25 tot 35% van de chronische hepatitis B gevallen. Naast de interferon-behandeling, worden in onderzoeksverband ook andere behandelingen gegeven.

Cytomegalovirus (CMV)

Het cytomegalovirus is een virus uit de groep van herpesvirussen dat vooral ernstige ziekteverschijnselen kan geven in geval van weerstandvermindering (transplantatie) en bij neonaten. Overdracht kan plaatsvinden bij direct contact van slijmvlies met besmette lichaamsvloeistoffen (b.v. speeksel). Bij "gezonde" volwassenen gaat de infectie meestal ongemerkt voorbij. Wel blijft ondanks een cellulaire en humorale immuniteit, CMV (net als andere Herpesvirussen) persistent in de gastheer. Indien er klachten zijn, openbaren deze zich als een algemeen gevoel van ziek-zijn, gepaard gaande met koorts, gewichts-, spier- en/of hoofdpijn, terwijl ook de lymfeklieren en de lever vergroot kunnen zijn. In sommige gevallen kan er sprake zijn van darmstoornissen met diarree. De bij zo'n infectie eventueel optredende klachten gaan in enkele weken vanzelf weer over. Bij mensen met weerstandvermindering (b.v. orgaantransplantatie) kan de infectie complicaties geven aan het hart, het netvlies en de longen (longontsteking).

Epstein-Barr virus (EBV)

Het Epstein Barr virus is de veroorzaker van de ziekte van Pfeiffer. Het virus bevindt zich voornamelijk in B lymfocyten en in epitheelcellen van de neus- en keelholte. Bij 10-20% van de mensen die de infectie hebben

doorgemaakt en immuniteit hebben opgebouwd wordt het virus aangetroffen in de keel. Zij zijn besmettelijk voor mensen die de ziekte nog niet hebben doorgemaakt. De meest voorkomende verschijnselen zijn vermoeidheid, klierzwellingen en keelpijn, maar de infectie kan ook zonder klachten verlopen. De meeste patiënten (95%) herstellen spontaan, zonder complicaties.

Bacteriën

Treponema pallidum

T. pallidum behoort tot de spirocheten, een bepaald soort bacterie en is de verwekker van de seksueel overdraagbare aandoening syfilis. Het klassieke beloop vertoont na een incubatietijd van meestal 2 tot 4 weken een primair, secundair en een tertiair stadium. De secundaire en tertiaire periode kunnen gescheiden worden door een latente periode. De in Nederland meest voorkomende, primaire en secundaire stadia, kunnen meestal adequaat behandeld worden met penicilline en laten meestal geen restverschijnselen na. Patiënten met primaire syfilis zijn niet of nauwelijks ziek, terwijl patiënten met secundaire syfilis daarentegen een matig tot ernstig en zeer divers (o.a. pijnloze afwijkingen aan huid en slijmvliezen, kaalheid) ziektebeeld kunnen tonen. Alleen patiënten met tertiaire syfilis lijden aan een ernstige en in beginsel chronisch-progressieve ziekte (aantasting van zenuwstelsel en aorta).

Chlamydia trachomatis

C. trachomatis is de verwekker van ontstekingen aan het bindvlies van het oog. Trachoom is een chronische vorm van deze ontsteking, een aandoening die wereldwijd voorkomt en gezien wordt als de belangrijkste oorzaak van blindheid. De chronische oogontsteking (door recidiverende infecties) leidt na jaren tot littekenvorming in de oogleden, die kan resulteren in corneabeschadigingen en uiteindelijk blindheid. Behandeling bestaat uit een combinatie van verbetering van hygiëne, systemisch antibiotica en evt. correctieve chirurgie van de oogleden.

Tevens valt *C. trachomatis* onder de seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA's), het kan ontstekingen veroorzaken aan de geslachtswegen. In bepaalde gevallen gaat dit gepaard met ulceratie en ontstekingen met abscesvorming aan lokale lymfeknopen. Besmetting kan optreden via slijmvlies of beschadigde huid. Infectie kan (na 1-2 weken) gepaard gaan met minimale symptomen. Bij vrouwen kan de infectie leiden tot infertiliteit door littekens in eileiders. Immuniteit wordt nauwelijks opgebouwd, met antibiotica wordt de ziekte behandeld.

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae is de verwekker van de "druiper", een typische infectie van de urineleider die valt onder de SOA's. De incubatie tijd is 2-5 dagen en de infectie geneest veelal spontaan na enkele weken. Behandeling is mogelijk met antibiotica, waarbij in de laatste 25 jaar een toenemend aantal stammen antibiotica-resistent zijn, met name buiten Amerika en Europa

Parasieten

Toxoplasma gondii

Toxoplasmose wordt veroorzaakt door de parasiet *T. gondii*. Voornamelijk personen met een verminderde afweer lopen risico op ziekte en in dat geval kan het levensbedreigend zijn. In verder gezonde individuen verloopt de infectie asymptomatisch en houdt vanzelf op. De incubatietijd is 10 tot 23 dagen. Teken van infectie zijn weinig specifiek: moeheid, lusteloosheid, soms wat koorts. De meest gebruikte behandeling is niet gericht tegen alle stadia van de parasiet.

Prionen

(variant) Ziekte van Creutzfeldt-Jacob ((v)CJD)

De ziekte van Creutzfeldt-Jacob (subacute spongiforme encephalopathie) is een zeer zeldzame vorm van dementie die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een infectieus eiwitdeeltje, een prion. Er zijn 4 verschillende klinische vormen: de sporadische vormen met genetische risicofactoren, de familiale vormen met autosomaal dominante overerving en de iatrogene vormen die door accidentele overdracht van mens op mens onder welbepaalde omstandigheden plaatsheeft. De gemiddelde patient is ca. 65 jaar. Onlangs werd bij een veel jongere (gem. 29 jaar) patientenpopulatie een vierde vorm beschreven, de variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob (vCJD), gekenmerkt door enkele bijzondere, zeer homogene, klinische en pathologisch-anatomische kenmerken, die schijnen te wijzen op een gemeenschappelijke besmettingsbron. Overdracht van het pathogeen van de runderziekte BSE op de mens wordt thans waarschijnlijk geacht. Hoewel elke klinische vorm zijn eigen verschijningsvorm heeft wordt het gekenmerkt door dementie, (vergeetachtigheid, gedragsveranderingen) en moeilijkheden met het coördineren van bewegingen. Het geheugen gaat steeds verder achteruit en de patiënt krijgt in toenemende mate last van spiertrekkingen. Er bestaat voornamelijk nog geen afdoende behandeling voor deze dodelijke hersenziekte. De arts kan alleen geneesmiddelen voorschrijven om bepaalde klachten (spiertrekkingen en dergelijke) te verminderen.

Bijlage II Richtsnoeren en beheersmaatregelen

In onderstaande tabel wordt aangegeven in hoeverre de beheersbare factoren zoals besproken in hoofdstuk 3 en 4 in richtsnoeren aan de orde komen. Alle elementen van donorkeuring zijn in deze tabel in één kolom gezet. In bijlage IV komen de serologische testen in meer detail aan de orde. De mate van detail in de richtsnoeren wordt gerepresenteerd door verschillende kleuren. In bijlage III wordt voor de algemene richtsnoeren uitgebreider beschreven wat deze mate van detail inhoudt. Onder het kopje algemeen vallen de documenten die zich niet specifiek richten op één categorie lichaamsmateriaal.

	Beheersmaatregelen komen in detail aan de orde.
	Beheersmaatregelen komen wel aan de orde, maar worden niet in detail besproken.
	Beheersmaatregelen komen niet aan de orde.

		Donorkeuring	Handelingen aan Lichaamsmaterialen				
		Contra-indicaties	Uit-of afname	Transport	Bewerking	Opslag	Implantatie
Algemeen	Raad van Europa 2001b						
	Concept-Europese Parlement 2002						
	Dept. of Health 2000						
	Dept. of Health 2001						
	TGA 2000						
	FDA 1999						
	FDA 2001b						
	EATB 1995						
	AATB 1998						
	BATB 1999a						
	BATB 1999c						
	CBO 2001						
Hartkleppen	EATB 1997a						
Comea's	Alvarza de Toledo 2000 (EEBA)						

		Donorkeuring	Handelingen aan Lichaamsmaterialen				
		Contra-indicaties	Uit-of afname	Transport	Bewerking	Opslag	Implantatie
Bot	EAMST 1997						
Huid	EATB 1997b						
Humane somatische cell therapie Hematopoïëtische stamcellen	CPMP 2001a	Verwijzen naar Europese documenten					
	WMDA 2000						
	FACT 2000						
Navelstreng-bloed	NETCORD/FAHCT 2001						
	Stichting Eurocord Nederland-2001	Zie Sanquin 2000					
Embryo's voor IVF	KLEM 2001					En zie NBVKI en NWKV	
Geslachts cellen	Galama 1999 (NWKV)						
	EATB 1997c						
	NBVKI 1998						
Bloed	Raad van Europa 2000b						
	concept- Europese Commissie 2002,						
	Europese Unie 1998						
	Europese Unie 1989 en Europese Pharmacopoeia						
	WHO 1994						
	CPMP 2001	Zie WHO en RvE					
	PIC/S 2001						
	CBO 1997						

Bijlage III Richtsnoeren en beheersmaatregelen in detail

In deze bijlage wordt aandacht geschonken aan de algemene richtsnoeren en de beheersmaatregelen. Het gaat dan om de beheersmaatregelen contra-indicaties (voor serologische testen zie bijlage IV), uit- of afname, transport, bewerking, opslag en infusie of transplantatie. Algemene eisen die onderdeel zijn van ISO of GMP principes, zoals eisen aan gebouwen, personeel, documentatie, en procesvalidaties zijn niet in de tabellen opgenomen. Een aantal richtsnoeren zijn zeer gedetailleerd waardoor het niet mogelijk om alle informatie op te nemen. Er wordt dan volstaan met een korte samenvatting. Tussen apostrofes is de vertaalde tekst weergegeven. Een “open regel” betekent dat er in het betreffende document geen aandacht aan het onderwerp geschonken wordt.

Tabel a: Raad van Europa 2001b

Contra-indicaties	“Donorgeschiktheidscriteria dienen opgesteld te worden volgens geaccepteerde medische standaarden”. Noodzakelijke informatie betreffende de medische en sociale geschiedenis, de klinische evaluatie van de potentiële donor en laboratorium testen zijn weergegeven. Verder worden orgaan- en weefselspecifieke criteria zeer gedetailleerd gegeven.
Uit- of afname	“Orgaanuitname dient plaats te vinden volgens chirurgische standaarden”. (...) nodig zijn een operatiekamer met de juiste faciliteiten en gekwalificeerd personeel”. Er wordt nog de nodige informatie bijgegeven. “Weefsels van levende donoren dienen te worden verzameld onder a-septische condities gedurende een chirurgische procedure in een operatiekamer”. “Afname bij overleden donoren kan zijn een operatiekamer, mortuarium, of andere kamer geschikt voor afname van weefsel”. “Er dient te worden gepoogd het risico op contaminatie gedurende afname te reduceren”. Er worden punten aangedragen waarmee dit te realiseren is.
Transport	“Transporttijd van organen dient te worden geminimaliseerd”. Geen opmerkingen over transmissie. Voor weefsel : “Behoud van gedefinieerde omgevingsparameters is vereist”.
Bewerking	“Bewerking, preservatie en opslag dient gevalideerd te zijn”. “De reagentia gebruikt bij bewerking dient indien toepasbaar steriel te zijn”. “Faciliteiten voor aseptische en schoon niet te steriele bewerking moeten voldoen aan “The rules governing medicinal products in the EC Vol. IV Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, indien geschikt.” Enkele eisen aan de ruimtes worden gesteld.
Opslag	“Mogelijke contaminatie van de preservatievloeistof (van organen) dient te worden gemeden”. Voor weefsel wordt kort ingegaan op manier van opslag, temperatuur en antibioticum gebruik.
Infusie of transplantatie	“Opslag van materiaal voor transplantatie dient te geschieden volgens de richtsnoeren van de distribuerende bank”. In een eerdere versie van deze richtsnoer was een hoofdstuk opgenomen over de feitelijke implantatie. Deze is echter in een nieuwere versie verwijderd.

Tabel b: Department of Health 2000

Contra-indicaties	“Specifieke eisen voor donor selectie dienen gedocumenteerd te worden”. “Deze moeten bevatten de medische en sociale geschiedenis, microbiologische screening, exclusiefactoren, toestemming en testen op bloed”. “(...) weefselbanken moeten de principes zoals vermeld in de richtsnoer van het Department of Health 2001 volgen”.
Uit- of afname	“Organen moeten afgenomen worden in een steriele omgeving”. “Hiervoor zijn SOPs nodig, die mede zijn opgesteld met hulp van microbiologische deskundigen”. “Het kan voorkomen dat weefsels en cellen afgenomen worden onder minder bevredigende condities”. “Personeel dient opgeleid te worden om de maximale kwantiteit en kwaliteit van het weefsel te verkrijgen”.
Transport	
Bewerking	“Microbiologisch advies zal ingewonnen worden voor bewerkinsprocedures en omgevingsmonitoring”.
Opslag	“Organen worden gewoonlijk bewaard onder steriele condities gedurende transport (...). “Verpakking dient de steriliteit te waarborgen gedurende handelingen door het transplantatie team”.
Infusie of transplantatie	

Tabel c: Department of Health 2001

Contra-indicaties	Een zeer gedetailleerde lijst is opgenomen.
Uit- of afname	
Transport	
Bewerking	“De weefselbank moet eisen opstellen aan de omgevingsfactoren waaraan weefsel wordt blootgesteld”. Aandachtsgebieden worden genoemd. Ook wordt er in tabellen gedetailleerd aandacht besteed aan het lucht classificatie systeem en aan microbiologische bewaking van de werkgebieden. Voor het personeel zullen er “hygiëne programma's "opgesteld en gedocumenteerd worden”. “Elk materiaal dat in aanraking komt met het weefsel zal gespecificeerd en gecontroleerd moeten zijn om het risico op contaminatie te minimaliseren”. Systemen om cross-contaminatie van weefsel van verschillende donoren te voorkomen moeten worden geïmplementeerd”.
Opslag	
Infusie of transplantatie	

Tabel d: TGA 2000

Contra-indicaties	“Voor alle aspecten van donorselectie dienen gedocumenteerde procedures aanwezig te zijn”. “Verplichte screeningstesten moeten uitgevoerd worden in een TGA gecertificeerd laboratorium”. Er worden minimale eisen voor het uitvoeren van testen gesteld.
Uit- of afname	“Er moet een systeem zijn voor af- en uitname gedefinieerd in gedocumenteerde procedures”. “Weefsel afname dient te geschieden onder condities die zijn opgesteld om het risico van contaminatie door de omgeving uit te sluiten”.
Transport	“Er zal een gedocumenteerd systeem worden opgezet en onderhouden om de opslag van producten te controleren, waaronder opslag gedurende transport”. “Indien de tijdsduur van het transport belangrijk is, dient de tijd tussen afgifte en ontvangst te worden genoteerd”.
Bewerking	“Bewerking zal plaats vinden in een daarvoor geschikte en gecontroleerde omgeving”. Globale eisen worden aan de ruimten gesteld. “Het product moet gemaakt worden met behulp van materiaal in goede staat (...)”.
Opslag	“Er zal een gedocumenteerd systeem worden opgezet en onderhouden om de opslag van producten te controleren (...)”. “Er dient een procedure te zijn die er voor zorgt dat er onderscheid is tussen producten onder quarantaine en producten die vrijgegeven zijn”. “De container voor opslag moet de integriteit van het product waarborgen”.
Infusie of transplantatie	

Tabel e: FDA 1999

Contra-indicaties	“Voorgestelde regulatie vereist behalve in bepaalde situaties, het onderzoeken en testing van alle relevante overdraagbare ziekte agens en ziekte”. “Deze bepaling geschiedt door een verantwoordelijke individu”. In § 1271.3(y) wordt een lijst gegeven met deze ziekte verwekkers of ziekten. Deze lijst is niet in detail voor bepaalde weefsels en richt zich voornamelijk op serologisch te bepalen aanwezigheid van ziekteverwekkers. “(...) het relevante medische dossier zal nagegaan worden op risicofactoren en klinisch bewijs van relevante overdraagbare ziekten (...)”.
Uit- of afname	
Transport	
Bewerking	
Opslag	“Een -human cellular of tissue-based product- zal in quarantaine gehouden moeten worden totdat donor-geschiktheids onderzoek is afgerond”.
Infusie of transplantatie	

Tabel f: FDA 2001b

Contra-indicaties	Dit document beschrijft geen specifiek contra-indicaties, maar gaat wel per cel- of weefselproduct in op problemen geassocieerd met ziekteoverdracht (productgroepen zijn oogweefsel, conventionele weefsel producten (onder andere bot allograft, huid, hartkleppen), stamcel producten en reproductieve weefselproducten.
Uit- of afname	
Transport	Dit document is opgebouwd volgens GMP en specifieke onderwerpen als transport en opslag komen niet aan de orde. Deze onderwerpen vallen onder eisen die gesteld kunnen worden aan onder andere personeel, gebouwen en ruimtes en documentatie.
Bewerking	“Voorgesteld regulatie eist van instellingen om de productie te monitoren zodat aan specifieke eisen wordt voldaan”. “Dit houdt in dat er op schrift gestelde procedures moeten zijn voor het gebruik en de verwijdering van materiaal nodig voor bewerking”. “Procedures moeten worden opgesteld voor het gebruik van reagentia en andere toevoegingen voor de productie (...)”.
Opslag	Dit document is opgebouwd volgens GMP en specifieke onderwerpen als transport en opslag komen niet aan de orde. Deze onderwerpen vallen onder eisen die gesteld kunnen worden aan onder andere personeel, gebouwen en ruimtes en documentatie.
Infusie of transplantatie	

Tabel g: EATB 1995

Contra-indicaties	“De geschiktheid van een specifiek individu voor cel- en weefseldonatie zal gebaseerd zijn op medische en sociale geschiedenis, fysisch onderzoek, bloedtesten, autopsie indien uitgevoerd en de klinische status van de donor”. Er volgt een korte lijst met contra-indicaties gebaseerd op infecties en kwaadaardige ziekten. “Weefsel dient getest te worden op overdraagbare ziekten in overeenstemming met het gebruik in het betreffende land”.
Uit- of afname	“Uitname zal geschieden binnen de tijdsinterval nodig voor behoud van biologische functies (...)”. “Specifieke tijdsintervallen en omgevingsfactoren voor elk weefsel type zullen variëren en dienen te worden vastgelegd in een Technisch handboek”. “Uitname zal geschieden volgens geschikte technieken”.
Transport	“Verpakking zal zorgen voor het behoud van steriliteit van de inhoud”. “Behoud van beschreven omgevingscondities gedurende transport is vereist”.
Bewerking	“Bewerking zal geschieden volgens gevalideerde technieken en de laboratoria dienen te werken volgens GMP en GLP”.
Opslag	“Opslag zal geschieden volgens gevalideerde technieken”. En opslag zal geschieden volgens de -state of the art- en volgens criteria voor GMP en GLP. “Opslag containers zullen geschikt zijn voor het betreffende weefsel type”.
Infusie of transplantatie	“Opslag bij ontvangende partij zal uitgevoerd worden volgens richtsnoeren van de aanleverende weefselbank”. “Humaan weefsel mag alleen worden geïmplant door medische beroepsbeoefenaars met een licentie”.

Tabel h: AATB 1998

Contra-indicaties	“Geschiktheidsbepaling van een specifiek individu voor allogene cel- en weefseldonatie zal geschieden op grond van medische, sociale en seksuele geschiedenis, fysisch onderzoek, autopsie indien uitgevoerd, en laboratorium testen”. Een redelijk gedetailleerde lijst volgt van elk bovengenoemd aspect met betrekking tot contra-indicaties. “Testen van bloedmonsters dient uitgevoerd te worden voor elke weefseldonor met als doel infectiescreening”. Hierna volgt gedetailleerde informatie over de uitvoering hiervan.
Uit- of afname	“De directeur van de weefselbank zal de reglementen en procedures van uitname van weefsel bepalen (...)”. “De weefsel bank zal aangeven welke locatie geschikt is om het weefsel af te nemen”. “Uitname zal geschieden binnen een tijdsinterval nodig voor behoud van biologische functies en zal in overeenstemming zijn met het bedoelde gebruik”. Daarna volgen gedetailleerde tijdslimieten, specifieke eisen aan de omgeving en technieken voor uitname per weefsel.
Transport	“Voor het behoud van weefselintegriteit en om contaminatie tegen te gaan dient geschikte verpakking ontwikkeld te worden”. “Als voor transport van het weefsel bepaalde omgevingsfactoren vereist zijn, dient er kwaliteitsmonitoring plaats te vinden volgens SOPs.
Bewerking	Per weefsel wordt ingegaan op eisen aan de omgeving (bijv. “bewerking van cardiovasculair weefsel zal uitgevoerd worden in een gecertificeerde lucht kwaliteits gecontroleerde omgeving en dient schoner dan of gelijk aan een Klasse 100 omgeving te zijn.”). Ingegaan wordt op temperatuurlimieten, de manier van desinfectie en sterilisatie en additieven voor media, en cryoprotectants. “Geschreven procedures moeten opgesteld en gevalideerd worden om cross-contaminatie van besmettingen tegen te gaan”. Verder dienen er tijdslimieten opgesteld te worden voor bewerking- en preservatiefase. In een tabel worden deze tijden gegeven.
Opslag	Voor bepaalde weefseltypes wordt vermeld dat procedures voor lyofilisatie, hydratatie, invriezen en cryopreservatie gedocumenteerd dienen te worden. “Voor quarantaine dienen de ruimtes temperatuur-gecontroleerd en bewaakt te worden”. Een tabel is gewijd aan de wijze van opslag (bijv vriezen, cryopreservatie) en temperatuur.
Infusie of transplantatie	

Tabel i:BATB 1999a

Contra-indicaties	“Geschiktheid van de donor zal gebaseerd worden op grond van de medische en sociale geschiedenis en klinische status van de donor”. Een zeer beknopte lijst volgt. “Testen dienen alleen uitgevoerd te worden bij een gekwalificeerd/geaccrediteerd laboratorium”. Als er aanbevelingen zijn van de nationale autoriteit voor testen dienen deze gevolgd te worden”.
Uit- of afname	“Elke inspanning moet geleverd worden om contaminatie van weefsel gedurende uitname te voorkomen”. “Uitname dient te geschieden binnen 48 uur na het intreden van de dood”.
Transport	“Containers en transport van afgenomen weefsel dient te geschieden volgens weefsel specifieke richtsnoeren”.
Bewerking	“Bewerking moet geschieden volgens gedocumenteerde procedures”. “Bewerking zal de karakteristieken van het weefsel niet zo veranderen dat ze ongeschikt worden voor klinisch gebruik”. “Bewerking van weefsels waarbij geen gebruik gemaakt kan worden van eind sterilisatie moet worden uitgevoerd onder aseptische condities”. “Instrumenten die bij de bewerking gebruikt worden dienen gedecontamineerd te zijn (...)”.
Opslag	“Na wefselpreservatie en opslag dienen de biologische en biomechanische eigenschappen in overeenstemming te zijn met het bedoelde gebruik van het weefsel”. “Vriessystemen moeten gevalideerd zijn”. “Weefsel nog niet bedoeld voor vrijgifte moet in een aparte plaats opgeslagen worden van weefsel wel geschikt voor vrijgifte”.
Infusie of transplantatie	

Tabel j: BATB 1999c

Contra-indicaties	“Alle relevante informatie voor donor keuring moet gezocht en gedocumenteerd worden”. Er wordt ingegaan op levende en kadaver donoren. Een omvangrijke lijst met contra-indicaties voor de potentiële donor is opgenomen.
Uit- of afname	
Transport	
Bewerking	
Opslag	
Infusie of transplantatie	

Tabel k: CBO 2001:

Contra-indicaties	Zowel gedetailleerde criteria als contra-indicaties voor weefsel- en orgaandonatie zijn opgenomen.
Uit- of afname	Er wordt ingegaan op de tijdsduur tussen uitname en intreden bij donoren van een hartstilstand of hersendood. Alleen voor de donatie van botweefsel met kraakbeen en pezen is de locatie dwingend, namelijk alleen in een operatiekamer.
Transport	
Bewerking	
Opslag	Voor verschillende weefsels wordt vermeld bij welke temperatuur deze bewaard worden.
Infusie of transplantatie	

Bijlage IV Richtsnoeren en serologische testen

In deze bijlage wordt een overzicht gegeven van richtsnoeren die ingaan op het uitvoeren van serologische testen voor het keuren van donoren van lichaamsmateriaal. Hierbij worden de volgende aanduidingen gebruikt:

	Serologische test verplicht uit te voeren; positieve uitslag is een contra- indicatie voor donatie.
	Serologische test verplicht uit te voeren; niet gekoppeld aan contra-indicatie.
	Serologische test wordt aanbevolen.
	Geen vermelding

Serologische testen

		HIV1	HIV2	HBV	HCV	Syfilis	HTLV	CMV	Anders
Algemeen	RvE [#] 2001b								
	Dept.of Health 2000			a	a	behalve organen, oogweefsel en cellen		CMV+ donatie aan - ontvanger	Aandacht voor toxoplasma+ donatie aan negatieve ontvanger
	TGA 2000					behalve oogweefsel en plasma			
	FDA 1999	b	b	b	b	b	b	b	b TSE, C. trachomatis, N. gonorrhoeae
	EATB 1995							c	
	AATB 1998								
	CBO 2001			d	d				
Hartkleppen	EATB 1997a							c	
Cornea's	Alvarza de Toledo 2000								
Bot	EAMST 1997								
Huid	EATB 1997c								Bacteriologische screening. T. gondii
Hemato-poiëtische stamcellen	WMDA 2000								

Serologische testen

		HIV1	HIV2	HBV	HCV	Syfilis	HTLV	CMV	Anders
	FACT 2001								
Navel- strengtheel	NETCORD/ FAHCT '01	e	e						
	Eurocord 2001	Zie Sanquin 2000							
Geslachts cellen	Galama 1999	f	f	f	f	Opsporen en behandelen	f	alleen voor CMV positieve ontvangers	<i>C. tracho- matis</i>
	EATB 1997c							alleen voor CMV positieve ontvangers	<i>N. gonorr- hoeae, C. trachomatis en T. vaginalis</i>
	NBVKI 1998								<i>N. gonorr- hoeae, C. trachomatis</i>
Bloed	RvE 2000b					g	g	g	Lever functie test
	Europese Unie 1998					h			Malaria voor reizigers naar endemische gebieden
	Europese Pharmacopo eia								Lever functie test
	WHO 1994					i			
	CPMP 2001	Zie WHO en RvE							
	Sanquin 1996, 2001								
	PIC/S								

Raad van Europa

a, overweeg alleen in levensreddende situaties als de patiënt al HBV resp. HCV geïnfecteerd is, en voor donatie van cellen overweeg elk geval apart.

b, voorstel van de FDA voor medische keuring van de donor en het uitvoeren van laboratorium testen. Sommige ziekten zijn alleen relevant voor bepaalde weefsel/cel donaties. Document 64FR 52696 vermeldt deze details niet.

c, bij immunocompromitteerde ontvangers

d, niet bij voorbaat voor organen.

e, CB units bedoeld voor allogene gebruik.

f, voor donor die geen vaste relatie met de ontvanger hebben en cryopreservatie noodzakelijk is.

g, indien vereist.

h, niet vereist voor aferezis plasma alleen bedoeld voor fractionatie.

i, alleen indien vereist bij nationale autoriteit.

Bijlage V Verzendlijst

- 1 Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, VWS
- 2 Inspecteur-Generaal voor de Gezondheidszorg, VWS
- 3 Directeur van de Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie, VWS
- 4-12 Hoofdinspecteur Farmacie en Medische Technologie, IGZ, Den Haag
- 13 Voorzitter van de Gezondheidsraad
- 14-22 Hoofd van de afdeling Medische Technologie en Transplantaten, directie Geneesmiddelen en Medische Technologie, VWS
- 23 Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie, Den Haag
- 24 Botbank Gelderland, Nijmegen
- 25 Botbank Noord-Nederland, Groningen
- 26 Bio Implant Services, Leiden
- 27 Huidbank, Leiden
- 28 Corneabank, Amsterdam
- 29 Hartkleppenbank, Rotterdam
- 30-32 Nederlands Normalisatie Instituut, Delft
- 33-34 Nederlandse Transplantatie Stichting, Leiden
- 35 Secretaris van de Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland
- 36 Secretaris werkgroep Modelprotocol postmortale orgaan- en weefseldonatie
- 37 Secretaris van het Nederlands Oogheekkundig Gezelschap
- 38 Secretaris van de Nederlandse Ortopedische Vereniging
- 39 Secretaris European Group for Blood and Marrow Transplantation
- 40 Secretaris NETCORD
- 41 Secretaris van de Vereniging van Klinisch Embryologen
- 42 Secretaris Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige Inseminatie
- 43 Secretaris Werkgroep Klinische Virologie
- 44 Sectordirector Gezondheidszorg, RIVM
- 45 Hoofd van het Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen (LGM), RIVM
- 46 Hoofd van de afdeling Geneesmiddelen Beoordeling (GMB), LGM, RIVM
- 47 Hoofd van de afdeling Bloed en Recombinant Producten (BPR), LGM, RIVM
- 48 Hoofd van de afdeling Vaccins, Gentherapie en Allergenen (VGA), LGM, RIVM
- 49 Hoofd van de afdeling Medische Hulpmiddelen (MHM), LGM, RIVM
- 50 dr. ir. H.J.G.M. Derks, cluster Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM
- 51-52 Auteurs
- 53 SBD/Voorlichting & Public Relations, RIVM
- 54-63 Bureau Rapportenregistratie
- 64 Bibliotheek RIVM
- 65 Bureau Rapportenbeheer
- 66-100 Reserve copies