

**PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD Nr. 8295****Specifieke kwaliteitsnormen voor hartklep-allogreffes
van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn
Herziening 2007**

6 juni 2007

SAMENVATTING EN TREFWOORDEN

De kwaliteitsnormen vormen een geheel van regels inzake goede praktijk met betrekking tot de donatie, de verkrijging, de prelevatie, de controle, de bewerking, het bewaren en de distributie van weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn. Ze houden rekening met de beschikkingen van de nationale wetgeving en ook met de Europese vereisten en aanbevelingen die van toepassing zijn. Ze vormen een basisdocument voor de directeurs van weefselbanken alsook voor de inspecteurs.

Met het oog op de toekomstige omzetting van de Europese regelgeving inzake weefsels en cellen (richtlijnen 2004/23/EC, 2006/17/EC en 2006/86/EC), heeft de werkgroep « Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong » actief gewerkt aan de herziening van de specifieke kwaliteitsnormen voor hartklep-allogreffes.

Trefwoorden : kwaliteitsnormen, hartweefsel, hartklep-allogrefte, specifieke normen, menselijke toepassing, allogeen, cellen, weefsels.

INHOUDSTAFEL

1. INLEIDING	3
2. SPECIFIEKE KWALITEITSNORMEN	4
SECTIE B: ALGEMENE ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN EEN WEEFSEL- EN CELLENBANK	4
B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK	4
B.4.1. Lokalen	4
B.4.1.2 Controle op lucht- en omgevingskwaliteit in bewerkingszones	4
SECTIE C: DOSSIERBEHEER	4
C2. SAMENSTELLING VAN EEN DOSSIER	5
C.2.1. Inhoudelijke vereisten	5
C.2.1.2. Informatie betreffende de donor en het verkrijgen van menselijk materiaal	5
C.2.1.3. Informatie betreffende de bewerking, de preservatie en het bewaren van weefsels en cellen	5
C.2.1.4. Informatie betreffende het testen van donoren, weefsels en cellen	6
SECTIE D: VERKRIJGEN VAN WEEFSELS: DONATIE, DONORSCREENING EN PRELEVATIE	8
D.3. CRITERIA VOOR DONORSELECTIE	8
D.3.3.4. Specifieke uitsluitingscriteria voor hartweefsels	8
D.3.3.4.1. Leeftijdsgrens	8
D.5. PRELEVATIE	8
D.5.1. Prelevatie bij overleden (heart-beating of non-heart-beating) donoren	8
D.5.1.3. Maximale intervaltijd vóór de uitname van hartweefsel	8
D.5.1.4. Prelevatieprocedure van hartweefsel	8
D.6. VERPAKKING EN TRANSPORT NAAR DE WEEFSELBANK	9
D.6.1. Verpakking	9
SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN VAN CELLEN	10
E.1. BEWERKING VAN WEEFSELS EN CELLEN	10
E.1.2. Bewerkingsprocedures	10
E.1.2.1. Bewerking van weefsels	10
E.1.2.3. Decontaminatie van weefsels	11
E.1.6. Maximale wachttijd vóór de bewerking en de cryopreservatie	11
E.2. BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN	12
E.2.2. Bewaar- en opslagprocedures	12
E.2.2.3. Cryopreservatie tussen - 60°C en - 80°C	12
E.2.2.4. Cryopreservatie in vloeibare stikstof	12
SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN-EN UITVOER VAN WEEFSELS EN CELLEN	13
H.1. DISTRIBUTIE VAN WEEFSELS EN CELLEN	13
H.1.2. Transport van weefsels en cellen	13
H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van weefsels en cellen	13
H.1.3. Begeleidend dossier van weefsels	13
3. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	14

1. INLEIDING

Deze specifieke kwaliteitsnormen vormen een herziene versie en vervangen de vorige versies (1993, 2000).

Ze houden rekening met de beschikkingen van de nationale wetgeving en ook met de Europese vereisten en aanbevelingen die van toepassing zijn.

Ze vormen een geheel van regels inzake goede praktijk met betrekking tot de donatie, de verkrijging, de prelevatie, de controle, de bewerking, het bewaren en de distributie van weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn.

Gemeenschappelijke criteria voor alle verschillende types weefsels en cellen worden in een inleidend algemeen deel samengebracht, met als titel «**Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn**».

De specifieke vereisten die van toepassing zijn op elk type weefsels en cellen waarvoor een weefsel- en cellenbank een erkenning in België kan bekomen, worden in een tweede deel opgenomen, met als titel «**Specifieke kwaliteitsnormen**» voor elk type bedoelde weefsels en cellen, in dit geval hartklep-allogreffes.

In geval van verschil tussen de specificaties van de « Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn » en die van de « Specifieke kwaliteitsnormen » voor elk type weefsels en cellen hebben de vereisten van de specifieke normen de overhand op de gemeenschappelijke normen.

2. SPECIFIEKE KWALITEITSNORMEN

SECTIE B: ALGEMENE ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN EEN WEEFSEL- EN CELLENBANK

B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK

B.4.1. Lokalen

B.4.1.2 Controle op lucht- en omgevingskwaliteit in bewerkingszones

De bewerkingsstappen van cardiovasculaire weefsels waarbij de primaire verpakking van de weefsels of cellen moet worden geopend met als gevolg hun blootstelling aan de omgeving vereisen een gecontroleerde omgeving om de besmettingsrisico's te beperken en het gebruik van een specifieke zone.

Deze handelingen worden in een werkpost van graad A uitgevoerd, zoals bepaald in de « Good Manufacturing Practice » Bijlage 1, met een achtergrondomgeving ten minste overeenkomstig met graad C, voor wat betreft het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden.

SECTIE C: DOSSIERBEHEER

C2. SAMENSTELLING VAN EEN DOSSIER

C.2.1. Inhoudelijke vereisten

C.2.1.2. Informatie betreffende de donor en het verkrijgen van menselijk materiaal

- Identificatie van de donor. Een uniek volgnummer van de donatie wordt toegekend door de weefsel- en cellenbank.
- Geslacht en leeftijd van de donor;
- Type donor: levende donor, overleden heart-beating donor, overleden non-heart-beating donor **(+ reden voor het niet gebruiken van het hart voor harttransplantatie)**
- Type donatie: allogenee.
- Bewijs van informed consent (levende donor); kopie van het origineel van het informed consent of getekende verbintenis van de chirurg die het bezit; afwezigheid van verzet (overleden donor); resultaat van de raadpleging van het nationaal register.
- Identificatie van het prelevatiecentrum en van de verantwoordelijke persoon voor de donatie en de prelevatie.
- Medische en persoonlijke antecedenten van de donor (afwezigheid van uitsluitingscriteria).
- Doodsoorzaak.
- Resultaten van het klinisch onderzoek en, indien van toepassing, van de autopsie.
- Datum en uur van stop van bloedsomloop (voor overleden donoren).
- Datum en uur van afkoeling van het lichaam (voor non-heart-beating donoren).
- Plaats, datum en uur van prelevatie.
- Beschrijving en identificatie van het gepreleveerde materiaal **(hart, aorto-pulmonaal geheel, slagaderstammen)**.
- Identificatie van de transportmedia.

C.2.1.3. Informatie betreffende de bewerking, de preservatie en het bewaren van weefsels en cellen

- Type bewerkte, gepreserveerde en/of bewaarde weefsels (**aortaklep, pulmonaal klep, mitraal klep, aorta ascendens, longslagader**).
- **Morfologische en functionele beschrijving en afmetingen (diameter en lengte)** van de bewerkte, gepreserveerde en/of bewaarde weefsels.
- Datum en uur van elke stap van de bewerking en van de preservatie met identificatie van de verantwoordelijke personen voor deze stappen en identificatie van de gebruikte media en bijkomende producten (lotnummer en vervaldatum).
- Status van de weefsels op alle bewerkings- en bewaringsstappen (quarantaine, vrijgegeven voor therapeutisch gebruik, gebruik voor onderzoek *in vitro*,...).
- Gebruik van antibiotica, samenstelling van de antibiotica; indien van toepassing, duur van de incubatie.
- Aard en hoeveelheid van het gebruikte medium voor de eindverpakking.
- Methodes en registratie betreffende de bewerking van weefsels.
 - gegevens betreffende de bewerking (preparatie, incubatie, chemische behandelingen, ...).
 - gegevens betreffende de preservatie (cryopreservatie, verloop van de koelingscurve, ...).
 - gegevens betreffende de technieken voor bacteriële decontaminatie.
- Resultaten van specifieke kwaliteitsonderzoeken afhankelijk van het type weefsels en cellen (**histologische resultaten, weefselleefbaarheid indien van toepassing, ...**).
- Methodes en registratie betreffende de preservatie van weefsels.
 - Datum en uur van bewaring.
 - Bewaringsmethode (**cryopreservatie op –130°C, cryopreservatie op – 80°C**).
 - Bewaringstemperatuur.
 - Vervaldatum
- Identificatie van de geprepareerde weefsels: identificatiecode van de donatie + code product.

C.2.1.4. Informatie betreffende het testen van donoren, weefsels en cellen

- Serologische bepalingen (HIV 1 & 2, HBV, HCV) en voor syfilis.
- Bijkomende serologische bepalingen (**Coxsakië, Q-Fever**), indien relevant.

- Serumstaal in de serotheek (wenselijk)
- Bacteriologische (aërobe en anaërobe) en mycologische bepalingen van het ontvangen materiaal, tijdens de bewerking en van het eindmateriaal, bijkomende microbiologische resultaten (mycobacterie) indien relevant.

SECTIE D: VERKRIJGEN VAN WEEFSELS: DONATIE, DONORSCREENING EN PRELEVATIE

D.3. CRITERIA VOOR DONORSELECTIE

D.3.3.4. Specifieke uitsluitingscriteria voor hartweefsels

D.3.3.4.1. Leeftijdsgrens

Maximum leeftijd: 65 jaar

D.5. PRELEVATIE

D.5.1. Prelevatie bij overleden (heart-beating of non-heart-beating) donoren

D.5.1.3. Maximale intervaltijd vóór de uitname van hartweefsel

De intervaltijd vóór uitname moet steeds zo kort mogelijk gehouden worden.

De maximale intervaltijd voor de uitname van hartweefsels voor een non-heart-beating donor bedraagt 24 uur op voorwaarde dat de warme ischemietijd (termijn tussen het overlijden van de donor en het starten van het afkoelingsproces) de 6 uur niet overschrijdt.

D.5.1.4. Prelevatieprocedure van hartweefsel

De belangrijkste specifieke aspecten voor de hartprelevatie met het oog op de preparatie van hartklepallogreppen of allogreppen van arteriële stammen zijn de volgende:

- Behouden van een maximale lengte voor de aorta en longslagader. Het snijvlak van de slagaderwand moet ten minste 2 mm boven het niveau van de commissuur liggen.
- Vermijden dat er schade wordt berokkend aan de klepblaadjes.
- Harten afkeuren die een dilatatie van de stammen vertonen.

D.6. VERPAKKING EN TRANSPORT NAAR DE WEEFSELBANK

D.6.1. Verpakking

Elke greffe wordt geplaatst in een steriele kristalloïde transportoplossing (NaCl 0.9%, Ringer, ...), waaraan al dan niet nutritieve of osmotische elementen worden toegevoegd (Betzler, HANK's medium, albumine,...) en wordt zo snel mogelijk na de prelevatie afzonderlijk ingepakt in een dubbele verpakking. Dit geheel van dubbele verpakking wordt beschouwd als primaire steriele verpakking.

Deze verpakking wordt vervolgens in een geschikte container geplaatst waarbij een temperatuur tussen 0°C en 4°C (smeltend ijs, ...) alsook een fysieke bescherming van dit gepreleveerd menselijk materiaal tijdens het transport worden verzekerd. Het is essentieel dat de container correct gesloten wordt en niet meer geopend tot de greffe ontvangen wordt in de weefsel- of cellenbank van bestemming.

SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN VAN CELLEN

E.1. BEWERKING VAN WEEFSELS EN CELLEN

E.1.2. Bewerkingsprocedures

E.1.2.1. Bewerking van weefsels

Om elke bijkomende warme ischemie tijdens de dissectie van het hart te voorkomen, moeten de weefsels vochtig worden gehouden op een koele temperatuur (zo mogelijk beneden 10°C).

Dissectie

Tijdens een hartdissectie worden de aortastam en/of de longslagaderstam en/of de mitraal klep geïsoleerd. Er wordt overgegaan tot de morfologische beschrijving van de losgeprepareerde allogreppen, hun functionele beschrijving en hun metingen.

Morfologische en functionele beschrijving

1. Er moet een gedetailleerde beschrijving van de allogreffe worden opgemaakt waarin weefselafwijkingen of iatrogene schade zijn beschreven. Bij aortoklepgreppen met lange arteriële segmenten is het nuttig om een endoscopische evaluatie te verrichten teneinde gelokaliseerde afwijkingen op te sporen.
2. De goede werking (met name de aangepaste sluiting van de klepblaadjes) moet worden getest. De resultaten hiervan moeten in het dossier worden bewaard.
3. Criteria voor afwijzing zijn de volgende:
 - a. Verkalking van de klepblaadjes, de commissuur of de ring.
 - b. Atheroom in het centrum van de klepblaadjes
 - c. Ruime fenestratie van de klepblaadjes.
 - d. Iatrogene insnijdingen in de klepblaadjes en in de annulus van de kleppen zijn onaanvaardbaar, behalve indien de allogreffe moet dienen voor een speciale chirurgische techniek (b.v. de zgn."bicusps-" of "monocuspstechniek").
 - e. Aanzienlijke focale fibreuze verdikking van de blaadjes.
4. Verkalking en atheroomplaten van de aorta- en longslagaderwand zijn toegestaan maar moeten wel vermeld worden in de beschrijving van de allogreffe.

Metingen

1. Bij hartkleppen wordt de binnendiameter gemeten en uitgedrukt in millimeter (mm). De klepring mag niet worden uitgerekt of vervormd.
2. De methode van klepmeting moet duidelijk aan de implanterende chirurg worden medegedeeld alsook de metingen vóór en na decontaminatie.
3. De lengte en de interne diameter van alle bloedvaten - van de aorta, de hoofdlongslagader met de linker en rechter longslagader - moeten eveneens worden opgegeven.

Histologie

Monsters van verschillende hartweefsels moeten een histologisch onderzoek ondergaan, waaronder met name de aortamedia.

E.1.2.3. Decontaminatie van weefsels

Wanneer het weefsel met antibiotica werd gedecontamineerd, dient de implanterende chirurg in kennis te worden gesteld van de incubatieduur en van de samenstelling van het antibioticamengsel.

De klepallogreppen worden onderworpen aan microbiologische tests die betrekking moeten hebben op aërobe en anaërobe kiemen en op schimmels.

Deze microbiologische tests moeten onder andere worden uitgevoerd op :

- het bronmateriaal of het ontvangen materiaal.
- het intermediaire materiaal na de decontaminatiestap, indien relevant.
- het materiaal onmiddellijk vóór de finale verpakking.

E.1.6. Maximale wachttijd vóór de bewerking en de cryopreservatie

Teneinde de kwaliteit van weefsels te bewaren, is het essentieel om bewerking en bewaren steeds zo snel mogelijk te laten ingaan.

Maximale tijdslimieten worden in principe bepaald: 24 uur vóór de bewerking en 72 uur vóór de cryopreservatie (vanaf de prelevatie of de circulatiestop bij de overleden donor). Het ogenblik van de prelevatie (of van de circulatiestop), van het begin van de bewerking en van het bewaren worden in het dossier van de desbetreffende weefsels vermeld.

Een overschrijding van deze termijnen kan eventueel worden toegelaten maar moet dan wel aan een specifieke validatie worden onderworpen.

E.2. BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN

E.2.2. Bewaar- en opslagprocedures

Schriftelijke standaard praktijkvoorschriften (SOP) bepalen het medium, de duur en de temperatuur van de incubatie alsook de koelsnelheid met de tussentijdse temperaturen van het koelproces bij cryopreservatie (zowel van de invrieskamer als van het controlemateriaal).

Deze informatie wordt bij het ter beschikking stellen van de greffe of via een periodiek verzonden protocol aan de implanterende chirurg medegedeeld.

E.2.2.3. Cryopreservatie tussen - 60°C en - 80°C

Het bewaren tussen – 60°C en – 80°C is aanvaardbaar voor een korte periode (6 maanden). Voor langere bewaarperiodes moet een specifiek protocol worden gevalideerd.

E.2.2.4. Cryopreservatie in vloeibare stikstof

Het bewaren in dampen van vloeibare stikstof tussen – 130°C en – 160°C is aanvaardbaar voor een periode van 5 jaar.

Voor langere bewaarperiodes moet een specifiek protocol worden gevalideerd.

SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN-EN UITVOER VAN WEEFSELS EN CELLEN

H.1. DISTRIBUTIE VAN WEEFSELS EN CELLEN

H.1.2. Transport van weefsels en cellen

H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van weefsels en cellen

De containers moeten zodanig zijn ontworpen dat ze voldoende schok- en temperatuurbestendig zijn.

Het is essentieel dat de container bovendien correct gesloten wordt en niet meer geopend tot de greffe ontvangen wordt in de dienst van bestemming.

Tijdens de hele duur van het transport moet de temperatuur van het gecryoconserveerd weefsel lager dan -120° C liggen.

Transport en tijdelijk bewaren van een hartklep op droog ijs tussen – 60°C en – 80°C zijn aanvaardbaar op voorwaarde dat de greffe constant op die temperatuur wordt gehouden. In dit geval mag zijn nooit meer op de lagere temperatuur worden gebracht (tussen – 120°C en – 160°C).

Indien het transport meer dan 24 uur in beslag neemt, moet een temperatuurcontrole in de container worden toegevoegd. Dit is vooral van belang wanneer de door cryopreservatie bewaarde weefsels naar de bank worden teruggebracht om later opnieuw verdeeld te worden.

H.1.3. Begeleidend dossier van weefsels

Ontdooiing, eventuele verwijdering van de cryoprotector en herstel van de isotone balans zijn van cruciaal belang voor de integriteit van het gecryoconserveerde weefsel. Daarom zal het begeleidend dossier van cardiovasculaire weefsels niet alleen de voor alle weefsels en cellen voorziene documentatie bevatten, maar ook een omstandig ontdooiingprotocol: reconstructie van de weefsels en lijst van het benodigd materiaal.

3. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de leden en de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van deze specifieke kwaliteitsnormen:

ANGENON Elyane	(verpleegkunde, coordinator van transplantatie - ULB)
BAUDOUX Etienne	(geneeskunde, celtherapie - ULg)
BEELE Hilde*	(geneeskunde, dermatologie - UZ Gent)
BONTEZ Walter	(volksgezondheid – FAGG - coördinatie bloed, weefsels en cellen)
BOUTSEN-ECTORS Nadine*	(geneeskunde, pathologische anatomie - KUL)
CORNU Olivier	(geneeskunde, orthopedisch chirurgie - UCL)
DELLOYE Christian*	(geneeskunde, orthopedisch chirurgie - UCL)
LISMONT Daniel	(verpleegkunde - KUL)
MUYLLE Ludo*	(geneeskunde, klinische biologie – FAGG Vigilantie - UA)
PIRNAY Jean-Paul	(medische wetenschappen - labMCT HCB-KA)
VAN GEYT Caroline	(medisch-sociale wetenschappen - UZ Gent)
VAN STEIRTEGHEM André	(voortplantingsgeneeskunde - VUB)
VANDERKELEN Alain*	(geneeskunde, algemene chirurgie - EHB)
VERBEKEN Gilbert	(biologie, QA/QC/RA - lab MCT HCB-KA)

Het voorzitterschap van de werkgroep werd verzekerd door VANDERKELEN Alain en het wetenschappelijk secretariaat door BALTES Muriel.