

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8317**Specifieke kwaliteitsnormen voor vaatallogreffen
van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn
Herziening 2007**

7 november 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 vaatallogreffen.

Trefwoorden: kwaliteitsnormen, vaatweefsel, slagaderallogreffe, aderallogreffen, bloedvaten, specifieke normen, menselijke toepassing, allogreen.

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 | 5 |
| | C2. SAMENSTELLING VAN EEN DOSSIER | 5 |
| | C.2.1. Inhoudelijke vereisten | 5 |
| | C.2.1.2. Informatie betreffende de donator 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 | 7 |
| | D.3. CRITERIA VOOR DONORSELECTIE | 7 |
| | D.3.3.4. Specifieke uitsluitingscriteria voor vaatweefsels..... | 7 |
| | D.3.3.4.1. Leeftijdsgrens..... | 7 |
| | D.5. PRELEVATIE..... | 7 |
| | D.5.1. Prelevatie bij overleden (heart-beating of non-heart-beating) donoren | 7 |
| | D.5.1.3. Maximale intervaltijd vóór de uitname van vaatweefsel | 7 |
| | D.5.1.4. Prelevatieprocedure van vaatweefsel | 7 |
| | D.6. VERPAKKING EN TRANSPORT NAAR DE WEEFSELBANK..... | 8 |
| | D.6.1. Verpakking..... | 8 |
| | SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN VAN CELLEN | 9 |
| | E.1. BEWERKING VAN WEEFSELS EN CELLEN..... | 9 |
| | E.1.2. Bewerkingsprocedures | 9 |
| | E.1.2.1. Bewerking van weefsels | 9 |
| | E.1.2.3. Decontaminatie van weefsels | 10 |
| | E.1.6. Maximale wachttijd vóór de bewerking en de cryopreservatie | 10 |
| | E.2. BEWAREN, OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN..... | 10 |
| | E.2.2. Bewaar- en opslagprocedures..... | 10 |
| | E.2.2.2. Bewaren en opslag op +4°C | 11 |
| | E.2.2.3. Cryopreservatie tussen -60°C en -80°C..... | 11 |
| | E.2.2.4. Cryopreservatie in vloeibare stikstof..... | 11 |
| | SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN-/UITVOER VAN WEEFSELS EN CELLEN | 12 |
| | H.1. DISTRIBUTIE VAN WEEFSELS EN CELLEN | 12 |
| | H.1.2. Transport van vaatweefsels..... | 12 |
| | H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van vaatweefsels | 12 |
| | 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, 2005).

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 weefsel 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 specifiek type weefsel en cellen, in dit geval vaatallogreffen.

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 vaatweefsels 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 Practices" 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.
- Type donatie: allogeen.
- 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 (overleden donoren).
- 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 (overleden donoren).
- 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.
- Identificatie van het gepreleveerde materiaal (**o.a. slagaders, aders**).

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

- Type bewerkte, gepreserveerde en/of bewaarde weefsels (**aorta ascendens, aorta descendens, bifurcatio aortae, arteria iliaca, arteria femoralis, vena safena**).
- **Morfologische 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*...).
- Identificatie van de transportmedia.
- 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...**).
- Methodes en registratie betreffende de preservatie van weefsels:
 - datum en uur van bewaring;
 - bewaringsmethode (**cryopreservatie op -130°C, cryopreservatie op -80°C, bewaren op 4°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.
- Serumstaal in de serotheek (wenselijk).
- Bacteriologische (aërobe en anaërobe) en mycologische bepalingen van het ontvangen materiaal (voor de decontaminatie), tijdens de bewerking (na de decontaminatie) 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 vaatweefsels

D.3.3.4.1. Leeftijdsgrens

Maximum leeftijd: 60 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 vaatweefsel

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

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

D.5.1.4. Prelevatieprocedure van vaatweefsel

De belangrijkste specifieke aspecten voor de prelevatie van arteriële en/of veneuze vaten met het oog op de preparatie van vaatallergieën zijn de volgende:

- Behouden van een maximale lengte voor de gepreleveerde vaten.
- De arteriae collaterales worden op 2 of 3 mm doorgesneden. Voor de hechtingen mogen geen metallische klemmen worden gebruikt.
- Vermijden dat er schade wordt berokkend aan de gepreleveerde vaten door traumatische manipulaties; de tijdens een stripping bekomen aders mogen enkel voor de preparatie van aderallogreppen worden aanvaard als ze aan een grondig onderzoek worden onderworpen.

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 of antibiotica worden toegevoegd (Betzler, HANK's medium, albumine...) en wordt zo snel mogelijk na de prelevatie afzonderlijk ingepakt in een dubbele verpakking. Dit geheel van dubbelle verpakking wordt beschouwd als primair 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 wordt 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 de gepreleveerde vaten te voorkomen, moeten de weefsels vochtig worden gehouden op een koele temperatuur (zo mogelijk beneden 10°C).

Morfologische beschrijving

1. Er moet een gedetailleerde beschrijving van de allogreffe (uitzicht en consistentie) worden opgemaakt waarin weefselafwijkingen of iatrogene schade zijn beschreven.
2. Criteria voor afwijzing zijn de volgende:
 - a. voor slagaders:
 - i. ulcerus, obstructief en/of verkalkt atheroom;
 - ii. scheuring en/of loslating van de intima en van de onderliggende laag van de media;
 - iii. tijdens de prelevatie veroorzaakte tractieletsels.
 - b. Voor aders:
 - i. tekens van (recente of oudere) phlebitis;
 - ii. duidelijke pariëtale afwijkingen;
 - iii. elke vorm van atheromatose;
 - iv. letsels aan de intima.

Metingen

Bij vaten wordt de binnendiameter gemeten en uitgedrukt in millimeter (mm) alsook de lengte, uitgedrukt in centimeter (cm).

Histologie

Voor de arteriële vaatlogreffen is een histologische controle van de media vereist.

E.1.2.3. Decontaminatie van weefsels

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

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

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.

Indien een bewaarprocedure op +4°C wordt toegepast, moeten de weefsels dezelfde microbiologische controles na 6 weken bewaring ondergaan.

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: voor de bewerking 24 uur en voor de cryopreservatie 72 uur vanaf het moment van overlijden (of van circulatiestop) bij de overleden donor en vanaf het moment van prelevatie bij levende donoren. Het moment van overlijden (of van de circulatiestop) of van prelevatie (bij levende donoren), 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, 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 koelingparameters.

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

E.2.2.2. Bewaren en opslag op +4°C

Veneuze allogreffes kunnen op een temperatuur van +4°C (4 dagen) worden bewaard in een aangepaste bewaaroplossing. Bewaring gedurende langere periode dient gevalideerd te worden.

De bewaaroplossingen en incubatietemperaturen evenals de aanvaardbare bewaarperiode worden in een gevalideerd specifiek technisch protocol bepaald.

E.2.2.3. Cryopreservatie bij -80°C

Tijdens het cryopreservatieproces moet de invriessnelheid met de tussentemperaturen van het invriesproces (zowel voor de invrieskamer als voor het controlemateriaal) worden geregistreerd. Het bewaren bij -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

Tijdens het cryopreservatieproces moet de invriessnelheid met de tussentemperaturen van het invriesproces (zowel voor de invrieskamer als voor het controlemateriaal) worden geregistreerd.

Het bewaren in vloeibare stikstofdampen of iedere andere gelijksoortige techniek 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 vaatweefsels

H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van vaatweefsels

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 wordt tot de greffe ontvangen wordt in de dienst van bestemming.

Indien het transport meer dan 24 uur in beslag neemt, moet een temperatuurscontrole 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.

Weefsels bewaard op een temperatuur van +4°C

Tijdens de hele duur van het transport wordt het op +4°C bewaarde weefsel in een aangepaste container geplaatst die een temperatuur tussen 0°C en +4°C kan verzekeren (smeltend ijs, ...).

Cryogepreserveerde weefsels bewaard op -80°C

1. Greffes getransporteerd zonder garantie voor gebruik binnen 24u:

Tijdens de hele duur van het transport moet het op -80°C cryogepreserveerde weefsel op droog ijs bij een lagere temperatuur tussen -60°C en -80°C worden gehandhaafd.

2. Greffes getransporteerd met garantie voor gebruik binnen 24u:

Tijdens de hele duur van het transport wordt het weefsel in een aangepaste container geplaatst die een temperatuur tussen 0°C en +4°C kan verzekeren (smeltend ijs, ...). In dit geval dient het weefsel zo snel mogelijk gebruikt te worden en mag het getransporteerde weefsel nooit meer op de lagere temperatuur (lager dan -4°C) worden gebracht.

Cryogepreserveerde weefsels bewaard op -130°C

Tijdens de hele duur van het transport moet het op -130°C cryogepreserveerde weefsel in vloeibare stikstofdampen bij een temperatuur die lager is dan -130°C worden gehandhaafd. Transport en tijdelijk bewaren van een vaatlogreffe 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 het nooit meer op de lagere temperatuur (-130°C of lager) worden gebracht en wordt zijn bewaarduur tot zes maanden (vanaf het moment op -80°C) teruggebracht (uitgezonderd indien een specifiek validatieprotocol een langere duur aanvaardt).

H.1.3. Begeleidend dossier van weefsels

Weefsels bewaard op +4°C

Indien een vaatlogreffe op +4°C wordt bewaard, is geen specifieke bereiding vóór de implantatie ervan nodig.

Microbiologische tests met betrekking tot aërobe en anaërobe kiemen en schimmels moeten worden uitgevoerd op de transportoplossing en de resultaten ervan worden aan de weefselbank overgemaakt.

Cryogepreserveerde weefsels

Ontdooiing, eventuele verwijdering van de cryoprotector en herstel van de isotone balans van een cryogepreserveerde vaatlogreffe zijn van cruciaal belang voor de integriteit van het cryogepreserveerde weefsel. Daarom zal het begeleidend dossier van vasculaire 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.

Microbiologische tests met betrekking tot aërobe en anaërobe kiemen en schimmels moeten worden uitgevoerd met de transportoplossing en de resultaten ervan worden aan de weefselbank overgemaakt.

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, coördinator 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, orthopedische chirurgie – UCL) |
| DELLOYE Christian* | (geneeskunde, orthopedische chirurgie – UCL) |
| GUNS Johan | (medisch-sociale wetenschappen – UZ Brussel) |
| 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 – UZ Brussel) |
| VANDERKELEN Alain* | (geneeskunde, algemene chirurgie – EHB) (verslaggever) |
| VERBEKEN Gilbert | (biologie, QA/QC/RA – LabMCT HCB-KA) |

De volgende persoon werd geraadpleegd:

Dr DE LEERSNYDER (Vaatbank, AZ St Augustinus)

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