

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8293

**Specifieke kwaliteitsnormen voor hoornvliesallogreffen en scleragreffen
van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn
Herziene versie 2007**

5 december 2007

SAMENVATTING EN SLEUTELWOORDEN

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 hoornvliesallogreffen en scleragreffen.

Trefwoorden: kwaliteitsnormen, hoornvliesallogrefte, scleragrefte, specifieke normen, menselijke toepassing, allogreen, cellen, weefsels.

INHOUDSTAFEL

1	INLEIDING	3
2	SPECIFIEKE KWALITEITSNORMEN	4
	SECTIE B. ALGEMENE ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN EEN WEEFSELBANK- EN CELLENBANK	4
	B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK	4
	B.4.1. Lokalen	4
	SECTIE C. DOSSIERBEHEER	5
	C.2. SAMENSTELLING VAN HET 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	6
	C.2.1.4. Informatie betreffende het testen van donoren, weefsels en cellen	7
	SECTIE D. VERKRIJGEN VAN WEEFSELS: DONATIE, DONORSCREENING EN PRELEVATIE	8
	D.3. CRITERIA VOOR DONORSELECTIE	8
	D.3.3.4. Specifieke uitsluitingscriteria voor donoren	8
	D.3.3.4.1. Leeftijdsgrenzen	8
	D.3.3.4.2. Uiteenlopende condities die transplantatie van bepaalde types weefsels uitsluiten	8
	D.4. SEROLOGISCHE TEST VOOR VIRUS- EN SYFILISVEILIGHEID	8
	D.4.2.4. HLA-typering bij cornea transplantatie	8
	SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN	9
	E.1. BEWERKING VAN WEEFSELS EN CELLEN	9
	E.1.2. Bewerkingsprocedures	9
	E.1.2.1. Bewerking van weefsels en cellen	9
	E.1.2.1.1. Evaluatie van de cornea	9
	E.1.2.1.2. Preparatie en bewaring van de sclera	9
	E.1.2.2. Orgaancultuur en celcultuur	10
	E.1.2.2.1. Warme bewaring van de cornea tussen 30 en 37°	10
	E.1.2.7. Andere procedures	10
	E.1.2.7.1. 'Koele' bewaring van de cornea bij +4° C	10
	E.1.2.7.2. Preservatie van sclerae	11
	E.2. BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN	11
	E.2.2. Bewaar- en opslagprocedures	11
	E.2.2.1. Bewaring van cornea's	11
	E.2.8. Vervaldatum	11
	E.2.8.1. Bewaring van cornea's	11
	E.2.8.2. Bewaring van sclerae	11
	SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN-EN UITVOER VAN WEEFSELS EN CELLEN	12
	H.1. DISTRIBUTIE VAN WEEFSELS EN CELLEN	12
	H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van weefsels en cellen	12
	H.1.3. Begeleitend dossier van weefsels en cellen	12
3	SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	13

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 oculaire allogreffen.

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 WEEFSELBANK- EN CELLENBANK

B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK

B.4.1. Lokalen

De verschillende stappen van de preparatie en evaluatie gebeuren in een werkpost A in een achtergrond D voor zover dit technisch mogelijk is. (bv. voor evaluaties adhv. microscopen kan het voor de kwaliteit van de evaluatie verantwoord zijn om niet in een laminaire flowkast te werken. In dat geval gebeuren de activiteiten in een omgeving die gelijkstaat aan een minimum achtergrond D.

SECTIE C. DOSSIERBEHEER

C.2. SAMENSTELLING VAN HET 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: allogene
- 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 donor);
- 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) (cf. § D.3.3. "Uitsluitingscriteria van allogene donaties")
- doodsoorzaak (overleden donor);
- resultaten van het klinisch onderzoek en, indien van toepassing, resultaten van de autopsie;
- datum en uur van stop van bloedsomloop (voor overleden donoren);
- datum en uur van start van afkoeling van het lichaam (voor non-heart-beating donoren);
- plaats, datum en uur van prelevatie;
- identificatie van het gepreleveerde bronmateriaal;
- 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 en cellen;
- kwantitatieve en kwalitatieve beschrijving van de bewerkte, gepreserveerde en/of bewaarde weefsels en cellen;
- 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 kritische materialen (met mogelijkheid tot traceren van lotnr. en vervaldatum);
- status van de weefsels en cellen op alle bewerkings- en bewaringsstappen (quarantaine, vrijgegeven voor therapeutisch gebruik, gebruik voor onderzoek ...);
- gebruik van antibiotica, samenstelling van de antibiotica; indien van toepassing duur van de incubatie
- aard en hoeveelheid van het gebruikte medium voor de eindverpakking; indien van toepassing
- methodes en registraties betreffende de bewerking van weefsels en cellen; indien van toepassing
 - gegevens betreffende de bewerking (preparatie, cultuurtechniek, incubatie, chemische behandelingen...);
 - gegevens betreffende de preservatie (warme bewaring, koude bewaring, fixatie, lyofilisatie...);
 - gegevens betreffende de technieken voor decontaminatie, sterilisatie en virale en/of bacteriële inactivatie;
- resultaten van specifieke kwaliteitsonderzoeken afhankelijk van het type weefsels en cellen:
 - o **zijn verplicht voor de cornea:**
 - **tellen van endotheelcellen: > 2.000 cellen/mm² (behalve voor voorste lamellaire cornea)**
 - ***evaluatie van cel- of weefselleefbaarheid: < 5% dode cellen buiten de plooien***
 - o **zijn facultatief voor de cornea:**
 - **HLA typering**
 - **Histologische resultaten**
- methodes en registraties betreffende de preservatie van weefsels en cellen; indien van toepassing:
 - datum en uur van het bewaren;

- bewaringsmethode;
- bewaringstemperatuur;
- vervaldatum;
- identificatie van de weefsels en geprepareerde cellen: identificatiecode van de donatie + code product + splitsingcode (kan van toepassing zijn bij sclerae en bij lamellaire greffes) (cf. § D.6.3.2 “Identificatie van weefsels en cellen”).

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.

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

D.3. CRITERIA VOOR DONORSELECTIE

D.3.3.4. Specifieke uitsluitingscriteria voor donoren

D.3.3.4.1. Leeftijdsgrenzen

Geen leeftijdsgrens.

D.3.3.4.2. Uiteenlopende condities die transplantatie van bepaalde types weefsels uitsluiten

Specifieke aandoeningen van het desbetreffend weefsel:

a. Cornea

- . gezwollen van de voorste oogkamer;
- bestaande oogaandoeningen van de voorste oogkamer of alle andere oogaandoeningen die het hoornvlies beschadigen;

b. Sclera

- bestaande oogaandoeningen en vroegere heelkundige ingrepen op het oog.

Uitzonderingen: volgende donoren zijn wel toegelaten voor oculaire greffes:

- donoren met maligne aandoeningen, met uitzondering van retinoblastoom, hematologische maligniteit en maligne tumor van de voorzijde van de oogbol zijn aanvaardbaar voor cornea's.
- donoren met bacteriële septicemie kunnen worden beoordeeld en in aanmerking komen voor donatie van oogweefsel mits de cornea's d.m.v. orgaankweek worden bewaard om eventuele bacteriële besmetting van het weefsel op te sporen.

D.4. SEROLOGISCHE TEST VOOR VIRUS- EN SYFILISVEILIGHEID

D.4.2.4. HLA-typering bij cornea transplantatie

HLA-typering is niet noodzakelijk wanneer de kans op afstoting gering is. Bij verhoogd risico op afstoting kan de aanvragende oftalmoloog een hoornvlies vragen met gekende typering, die de typering van de ontvanger zo dicht mogelijk benadert.

In de regel zal hiervoor meestal samengewerkt worden met een internationaal allocatie organisme.

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

E.1. BEWERKING VAN WEEFSELS EN CELLEN

E.1.2. Bewerkingsprocedures

E.1.2.1. Bewerking van weefsels en cellen

E.1.2.1.1. Evaluatie van de cornea

Biomicroscopisch onderzoek van het voorste segment (Vóór decontaminatie en dissectie)

1. Geen aangeboren of verworven dystrofieën;
2. Kwaliteit van het epitheel, van het stroma en van het membraan van Descemet.

Diktemeting van het hoornvlies (pachymetrie) (Vóór decontaminatie en dissectie)

Niet obligaat

Evaluatie van het endotheel

Er zijn verschillende methoden bruikbaar:

1. Vóór dissectie van het hoornvlies: door spiegelmicroscopie.
2. Na dissectie van het hoornvlies:
 - door vitale kleuring van het hoornvliesendotheel;
 - door fasecontrastmicroscopie;
 - door telling van de celdichtheid tijdens osmotische stoot.
3. De minimaal vereiste endotheeldichtheid bedraagt 2.000 cellen per mm² behalve voor voorste lamellaire cornea. In dit laatste geval zijn er geen specifieke vereisten inzake endotheeldichtheid.

E.1.2.1.2. Preparatie en bewaring van de sclera

Preparatie van de sclera

Na het losprepareren van het hoornvlies dat al dan niet als hoornvliesgreffe in aanmerking komt, wordt de resterende oogbol volledig gereinigd van alle overtollige weefsel, tot men een geïsoleerde sclera bekomt. De preservatie (van de gehele sclera of van individuele patches) kan naderhand op verschillende manieren gebeuren.

E.1.2.2. Orgaancultuur en celcultuur

E.1.2.2.1. Warme bewaring van de cornea tussen 30 en 37°

- a. Ontsmetten van de oogbol met oplossingen van antiseptica en/of antibiotica.
- b. Aseptisch losprepareren onder laminaire flow van het hoornvlies met een scleraring.
- c. Het hoornvlies suspenderen in een flesje dat een celkweekmedium bevat. De flacon wordt op een temperatuur tussen +30 en 37° C bewaard.
- d. De bewaartijd met deze methode bedraagt in de regel niet meer dan 4 - 5 weken.
- e. Om opnieuw zijn fysiologische dikte te bereiken, moet het hoornvlies zijn normale spanning terugkrijgen in een kweekmedium dat macromoleculen met een hoog osmotisch vermogen bevat. Hiertoe zal de cornea maximum 1 week vóór de eigenlijke transplantatie overgezet worden in een transportmedium dat macromoleculen met een hoog osmotisch vermogen bevat.
- f. Vooraleer het hoornvlies wordt afgeleverd, moet nagegaan worden of de meeste recente microbiologische controles nog steeds negatief zijn. Dit voorlopig resultaat wordt voor de implantatie aan de implanterend chirurg gemeld. De kweek blijft minstens 7 dagen ingesteld. Als er alsnog positiviteit zou optreden wordt dit onmiddellijk naar de implanterend chirurg doorgegeven.

E.1.2.7. Andere procedures

E.1.2.7.1. 'Koele' bewaring van de cornea bij +4° C

- a. Ontsmetting van de oogbol met oplossingen van antiseptica en/of antibiotica.
- b. Aseptisch losprepareren onder laminaire flow van het hoornvlies met een scleraring.
- c. Bewaring van de cornea in een flesje met minimaal 20 ml bewaarvloeistof. Het flesje wordt op een temperatuur van +4° C bewaard in een ijskast met temperatuurscontrole.
- d. De bewaarduur met deze methode kan verschillend zijn in functie van het gebruikte medium, maar bedraagt in de regel niet meer dan 7 dagen.
- e. Vooraleer het hoornvlies wordt afgeleverd, moet nagegaan worden of de meeste recente microbiologische controles nog steeds negatief zijn. Dit voorlopig resultaat wordt voor de implantatie aan de implanterend chirurg gemeld. De kweek blijft minstens 7 dagen ingesteld. Als er alsnog positiviteit zou optreden wordt dit onmiddellijk naar de implanterend chirurg doorgegeven.

E.1.2.7.2. Preservatie van sclerae

Sclerae kunnen op verschillende manieren bewaard worden: in alcohol (70% of hoger) of door lyofilisatie. De gebruikte techniek zal uitvoerig beschreven staan in de standaardprocedures van de betrokken bank.

E.2. BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN

E.2.2. Bewaar- en opslagprocedures

E.2.2.1. Bewaring van cornea's

- a. "Warme" bewaring: Bewaring gebeurt tussen 30 en 37°C.
- b. "Koele" bewaring: Bewaring gebeurt bij 4°C.

E.2.2.2. Bewaring van sclerae

- a. Bewaring in alcohol: Bewaring gebeurt bij 4°C.
- b. Bewaring in gelyofiliseerde vorm: Bewaring gebeurt bij kamertemperatuur.

E.2.8. Vervaldatum

E.2.8.1. Bewaring van cornea's

- a. "Koele" bewaring: De bewaartijd bedraagt in de regel niet meer dan 7 dagen.
- b. "Warme" bewaring: De bewaartijd bedraagt in de regel niet meer dan 4 – 5 weken.

E.2.8.2. Bewaring van sclerae

Losstaand van de gebruikte techniek van preservatie kan elke sclera maximaal 5 jaar bewaard worden.

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

H.1. DISTRIBUTIE VAN WEEFSELS EN CELLEN

H.1.2.1 Voorwaarden voor het transport van weefsels en cellen

Het flesje met de cornea moet in een isolerende doos worden verpakt. De tijd voor het transport zal zo kort mogelijk worden gehouden.

H.1.3. Begeleidend dossier van weefsels en cellen

De scleragreffes dienen steeds verstuurd te worden met specifieke instructies i.v.m. de reconstitutie van het weefsel, rekening houdend met de gebruikte bewaringstechniek.

Bijkomende referentie:

- Technical guidelines for ocular tissue , version 2006, by the European Eye Bank Association (EEAB) Technical Special Interest Group.
http://www.europeaneyebanks.org/public/_tpl/visual_lib.cfm?attachId=68
- Kwaliteitsnormen voor hoornvliesallogreffes en scleragreffes (mei 2000) (HGR 7964).
- Kwaliteitsnormen voor hoornvliesallogreffes en scleragreffes (1993) (HGR 7691).

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 kwaliteitsnormen:

ANGENON Elyane	(verpleegkunde, coordinator van transplantatie – ULB)
BAUDOUX Etienne	(geneeskunde, celtherapie – ULg)
BEELE Hilde*	(geneeskunde, dermatologie – UZ Gent) (verslaggever)
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 – VUB)
VANDERKELEN Alain*	(geneeskunde, algemene chirurgie – EHB)
VERBEKEN Gilbert	(biologie, QA/QC/RA – lab MCT HCB-KA)

De volgende personen werden geraadpleegd:

Roggeman Sylvie	(<i>corneabank</i> – AZ Brugge)
Foets Beatrijs	(<i>corneabank</i> – KUL)
Verhuizen Rien	(<i>corneabank</i> – KUL)
Mahy Gerd	(<i>corneabank</i> – KUL)
Duchesne Bernard-	(<i>corneabank</i> – Ulg)
Koppen Carina	(<i>corneabank</i> – UZA)
Mathysen Danny	(<i>corneabank</i> – UZA)

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