



## **PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8694**

### **Bewaren van musculoskeletale greffes: aanbevelingen inzake bewaartemperatuur en bewaarduur**

12 januari 2011

#### **1. INLEIDING**

In België zijn er talrijke banken voor menselijk lichaamsmateriaal, waaronder banken voor musculoskeletale allogreffes. Het wettelijk kader voor deze banken voor menselijk lichaamsmateriaal wordt gevormd door de wet van 19 december 2008<sup>1</sup> en de bijhorende uitvoeringsbesluiten. Deze regelgevende documenten beschrijven de voorwaarden waaraan de weefsels, cellen en andere lichaamsmaterialen moeten voldoen.

Meer specifieke aspecten zoals de bewaartemperatuur en de bewaarduur van de verschillende soorten menselijk lichaamsmateriaal, staan niet in detail vermeld in de wet of de Koninklijke Besluiten. Deze elementen staan wel vermeld in de kwaliteitsnormen van de HGR voor de verschillende types weefsels en cellen.

Het in voege treden van de nieuwe wet heeft de HGR ertoe aangezet om het geheel van de kwaliteitsnormen te herzien en aan te passen.

De huidige specifieke kwaliteitsnormen m.b.t. musculoskeletale greffes dateren reeds van 2000 (HGR; 2000). Aangezien de herziening van deze specifieke kwaliteitsnormen pas zal gebeuren in het kader van de totale herziening van de kwaliteitsnormen, heeft de werkgroep, in samenspraak met de vertegenwoordigers van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) die in de werkgroep zetelen, het wenselijk geacht om op korte termijn een advies te formuleren over de bewaartemperatuur en de bewaarduur van de musculoskeletale greffes. Dit advies zal dan naderhand opgenomen worden in de specifieke kwaliteitsnormen voor musculoskeletale allogreffes.

Dit project werd in de permanente werkgroep “Cellen, weefsels en organen van menselijk en dierlijke oorsprong” behandeld.

#### **2. AANBEVELINGEN**

De HGR stelt de volgende aanbevelingen voor:

1. Voor de bot-, pees- of kraakbeengreffes die vers ingevroren worden en niet verder verwerkt worden, beveelt de HGR aan om de greffes binnen de 24 u na prelevatie in te vriezen op een temperatuur van  $-40\text{ °C}$  of lager ( $\leq$ ). Naderhand moeten de greffes bewaard blijven bij een temperatuur van  $-40\text{ °C}$  of lager ( $\leq$ ), en dat voor een duur van maximaal 5 jaar na de prelevatie).

<sup>1</sup> Wet inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek

2. Voor het gecryopreserveerd materiaal (i.e. ingevroren met een cryoprotectans), moet het invriezen volgens een gevalideerde methode gebeuren (onmiddellijk invriezen of volgens een gecontroleerde invriestechiek). Vervolgens moet het materiaal bewaard worden bij een temperatuur van  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  of lager ( $\leq$ ), en dat voor een duur van maximaal 5 jaar na de prelevatie).  
Het ontdooien en spoelen van het gecryopreserveerde materiaal dient te gebeuren volgens een standaardprocedure voor het verwijderen van het cryoprotectans, vlak voor de toepassing bij de mens.
3. Voor botgreffes die een proces van securisatie en inactivatie van pathogenen ondergaan (ongeacht de bewaarmethode), is een tijdelijke bewaring (in afwachting van verdere verwerking) bij een temperatuur van  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  of lager ( $\leq$ ) voor een maximale duur van 1 maand aanvaardbaar (HGR 8588; 2009)  
Na de verwerking en afhankelijk van de bewaarmethode kunnen de botgreffes:
  - a. bewaard worden bij een temperatuur van  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  of lager ( $\leq$ ) tot maximaal 5 jaar na de prelevatie.
  - b. bewaard worden bij kamertemperatuur na lyofilisatie met een residuele vochtigheid  $< 5\%$  (w/w) tot maximaal 5 jaar na de lyofilisatie.
  - c. bewaard worden bij kamertemperatuur na deshydratatie (met aceton,  $\text{CO}_2$  of andere fysico-chemische procedés ....) tot maximaal 5 jaar na de prelevatie.
4. Voor de weefselkweek van menisci moet de bewaring gebeuren in een aangepast weefselkweekmilieu bij een temperatuur van  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  voor een maximale duur van 2 weken na de prelevatie.

**Algemene opmerkingen:**

Temperatuurschommelingen (bv. van  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  naar  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  en terug) tijdens de bewaarperiode moeten worden vermeden

Ontdooid weefsel mag niet opnieuw ingevroren worden

### **3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE**

Lijst van de gebruikte afkortingen

AATB	<i>American Association of Tissue Banking</i>
BMP	<i>Bone Morphogenic Protein</i>
DMSO	DiMethyl SulfOxide
EATB	<i>European Association of Tissue Banking</i>
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
HGR	Hoge Gezondheidsraad

#### **3.1 Methodologie**

Het advies berust op wetenschappelijke en vakliteratuur en de ervaring van deskundigen.

In de literatuur is er slechts beperkte evidentie rond de bewaring van musculoskeletaal weefsel. Er zijn enerzijds een aantal richtlijnen vanuit de wetenschappelijke organisaties rond cel- en weefselbanking.

Daarnaast zijn er ook een aantal literatuurgegevens vanuit dierexperimenten enerzijds en uit weliswaar vaker niet gecontroleerde studies bij patiënten. Deze studies gaan meestal over een specifiek soort weefsel, met name over bot, osteochondraal weefsel, kraakbeen of pezen. De literatuurgegevens hieronder worden opgesplitst in functie van het soort weefsel. Daarnaast zijn er ook enkele literatuurgegevens over de invloed van invriestemperatuur op micro-organismen in de greffes.

Rekening houdend met de bestaande richtlijnen van de wetenschappelijke verenigingen en de schaarse literatuurgegevens en vanuit hun expertise in het domein, hebben de experts van de werkgroep aanbevelingen inzake bewaartemperatuur en duur van bewaring geformuleerd.

### 3.2 Inleiding

Musculoskeletaal weefsel is een weefsel waarvan de belangrijkste eigenschappen gerelateerd zijn met mechanische aspecten: stevigheid, weerstaan aan druk, enz. Anderzijds zijn er ook een aantal biochemische karakteristieken die essentieel zijn, zoals de aanwezigheid van *Bone Morphogenic Protein* (BMP) in het botweefsel.

Bij het bewaren van musculoskeletaal weefsel is het belangrijk dat deze mechanische en biochemische eigenschappen bewaard blijven; het overleven van cellen daarentegen is geen prioriteit. Daarom wordt musculoskeletaal weefsel vaker eenvoudig ingevroren (*fresh frozen*). Men kan het weefsel ook verder verwerken. Na een dergelijke verwerking, wordt het weefsel weer ingevroren of wordt het opgeslagen door middel van vriesdrogen (*freeze-drying*).

Bij kraakbeen gerelateerde greffes is de aanwezigheid van viabele cellen wel van belang. In die gevallen zal men het weefsel invriezen in de aanwezigheid van een cryoprotectans zoals DMSO. Kraakbeen kan ook gekweekt worden in organotypische cultuur of onder de vorm van celkweken (vb. chondrocytenkweek). Gezien de specificiteit van de chondrocytenkweek wordt deze niet behandeld in dit advies. Het advies omvat enkel de bewaring in organotypischkweek, diepgevoren toestand of in gelyofiliseerde toestand, al dan niet na verwerking.

### 3.3 Richtlijnen van wetenschappelijke organisaties:

#### 3.3.1 Richtlijnen van de AATB (*American Association of Tissue Banking*)

Tabel 1 geeft de toegelaten bewaartemperatuur van musculoskeletaal weefsel en de respectievelijke bewaarduur weer.

<i>Refrigerated</i> (1-10 °C)	Geen termijn
<i>Frozen</i> (-20 °C tot - 40 °C)	Maximaal 6 maanden
<i>Frozen</i> (< - 40 °C)	Langetermijnbewaring
<i>Lyophilized</i> (kamertemperatuur)	Geen termijn

Tabel 1: Toegelaten bewaartemperatuur van musculoskeletaal weefsel en respectievelijke bewaarduur.

#### 3.3.2 Richtlijnen van de EATB (*Standards for musculoskeletal tissue banking of the European Association of Tissue Banking*)

In het geval van tijdelijke bewaring en transport van onbewerkt weefsel, moeten de weefsels onmiddellijk na de prelevatie bij temperatuur tussen 1 en 10 °C geplaatst worden en binnen de 24 uur na de prelevatie bij een temperatuur van -40 °C of lager ( $\leq$ ).

In het geval van bewaring van aseptisch gepreleveerd en niet-gesteriliseerd weefsel, raadt de EATB aan om

- *fresh frozen bone* in te vriezen tot -40 °C of lager ( $\leq$ ) binnen de 24 u na prelevatie.
- bij osteochondraal bot een invriesprocedure met DMSO (al dan niet met invriestoestel) toe te passen en te bewaren bij een temperatuur van -40 °C of lager ( $\leq$ ).

In beide gevallen blijft de bewaarduur beperkt tot maximaal 5 jaar. Ontdooid weefsel kan nooit opnieuw ingevroren worden.

### 3.4 Literatuurgegevens

Zoals hoger vermeld, handelen de literatuurgegevens in de regel over een bepaald type weefsel. De literatuurgegevens worden dan ook opgelijst per type weefsel.

### 3.4.1 Bot

Meer dan 60 jaar geleden heeft onderzoek van Garber en Bush aangetoond dat langdurige bewaring van botgreffes bij een temperatuur van  $-25^{\circ}\text{C}$  geen problemen stelt. Het ging hier om onderzoek waarbij greffes ingeplant werden in diermodellen (konijn) en in een serie van 30 patiënten (Bush, 1947).

Reeds in 1951 kon Wilson zeer bevredigende resultaten waarnemen in een populatie van 214 patiënten. Hij zag een gunstig resultaat bij 80 % van de patiënten, wat vergelijkbaar is met het resultaat bij autogreffes. Voor dit onderzoek gebruikte hij botgreffes die bewaard waren bij een temperatuur tussen  $-10$  en  $-20^{\circ}\text{C}$ , en voor een gemiddelde duur van 39 of 69 dagen (naargelang van het centrum waar de greffes bewaard werden). Sommige greffes werden veel langer bewaard (tot 1,7 jaar). Men zag geen invloed van de duur van bewaring op het bekomen klinisch resultaat (Wilson, 1951).

In zijn onderzoek kon Basset vaststellen dat het eutectisch punt van bot bij  $-28^{\circ}\text{C}$  ligt. Dit is het punt waarbij het weefsel volledig bevroren is. Wanneer een greffe bewaard wordt bij een temperatuur hoger dan dat eutectisch punt, is er een reductie van het osteogeen inductievermogen. Men gaat ervan uit dat de denaturatie van het weefsel en de aanwezigheid van vet een negatieve invloed hebben op de celmigratie vanuit de acceptor (Basset, 1972).

Het onderzoek van Friedlander toonde een reductie van de immunogeniciteit en dus een verminderde immunologische reactie van de acceptor op de greffe en een verbeterde incorporatie van de greffe bij greffes die ingevroren waren. Dit effect was waarneembaar vanaf een invriestemperatuur van  $-20^{\circ}\text{C}$ . Invriezen bij een lagere temperatuur ( $-60^{\circ}\text{C}$  of  $-196^{\circ}\text{C}$ ) of lyofilisatie resulteerde in een nog beter resultaat, met het meest optimale resultaat voor de gelyofiliseerde greffes (Friedlander, 1976).

Dierexperimenteel onderzoek van Delloye heeft aangetoond dat gelyofiliseerd bot, dat meer dan twaalf jaar bewaard was bij kamertemperatuur, nog steeds botinducerende eigenschappen vertoonde (Delloye et al., 1986).

In 1987 publiceerde dezelfde groep een overzichtsartikel over het gebruik van 500 gelyofiliseerde botgreffes in 228 heekundige ingrepen. Op basis van radiografische opvolging, zag men bij 79,3 % een zeer goed resultaat, bij 8,6 % een goed resultaat en bij 12,1 % een falen van de behandeling, waarbij een deel van die mislukte ingrepen gebaseerd waren op een slechte indicatiestelling.

Eén jaar na implantatie waren er gunstige klinische resultaten bij 90 % van de patiënten. Men besloot dat het gebruik van gelyofiliseerd bot een bruikbaar alternatief vormt met heel wat voordelen in vergelijking met diepgevroren botgreffes (Delloye et al., 1987).

De bewaring van spongieus bot bij een temperatuur van  $-20^{\circ}\text{C}$  en repetitieve invries-ontdooicycli hebben geen negatief effect op de mechanische en visco-elastische eigenschappen van het bot (Linde, 1993).

Borchers en zijn collega's bestudeerden de invloed van de temperatuur op mechanische eigenschappen van trabeculair bot bij koeien. Hiervoor werden slices van humeruskoppen gebruikt die in zes groepen werden verdeeld naargelang van de behandeling die ze ondergingen: vriezen aan  $-20^{\circ}\text{C}$ , vriezen aan  $-70^{\circ}\text{C}$ , acht vries-dooicycli aan  $-20^{\circ}\text{C}$ , vriesdrogen, koken en autoclaveren. De greffes die bij een lage temperatuur bewaard werden kregen voor aanvang van de mechanische testen 3 uur tijd om te ontdooien. De mechanische eigenschappen werden getest met behulp van een hydraulische testmachine. De resultaten van deze studie toonden aan dat verschillende gebruikte vriestechnieken de mechanische eigenschappen van trabeculair bot weinig tot niet veranderden, in tegenstelling tot koken en autoclaveren die de weerstand tegen

druk merkbaar verminderden. Er werd wel vastgesteld dat bij vriesdrogen de weerstand tegen torsie enigszins verminderde. Aangezien vriesdrogen anderzijds weinig invloed scheen te hebben op de weerstand tegen compressie, wat de belangrijkste mechanische eigenschap blijkt te zijn, kan men stellen dat ook vriesdrogen weinig invloed heeft op de nodige mechanische eigenschappen van trabeculair bot (Borchers et al., 1995).

De bewaring van corticaal bot bij -20 °C gedurende 1 jaar veroorzaakt geen verandering in de mechanische eigenschappen (van Haaren, 2008).

### **3.4.2 Osteochondraal weefsel**

Onderzoek bij osteochondraal weefsel toonde excellente resultaten na bewaring van 3 tot 5 dagen bij kamertemperatuur alsook na bewaring van 1 tot 3 weken bij een temperatuur van 2 tot 5 °C of in organocultuur (Laouar, 2007).

Rozen bestudeerde het effect van langdurig vriezen op de mechanische eigenschappen van osteochondrale greffes. Deze werden bewaard bij -196 °C en ondergingen allen gamma-irradiatie. De resultaten van deze studie toonden aan dat de mechanische eigenschappen van vers bot beter waren dan die van gevriesdroogd bot, maar eenmaal bevroren was er weinig invloed in de duur van de vriesperiode op het behoud van de mechanische eigenschappen. Daarentegen associeerde men het vastgestelde verschil in mechanische eigenschappen tussen vers en *freeze-dried* bot vooral met het feit dat het vers bot geen gamma-irradiatie ondergaan had en met het ontdooiproces. Tijdens het dooien in een 37 °C waterbad, zet de bevroren vloeistof in het bot uit, wat mechanische schade veroorzaakt. Gebaseerd op hun bevindingen en op die uit de literatuur, concludeerden deze auteurs dat osteochondraal bot, eenmaal bevroren, zeker tot 4 jaar aan extreem lage temperatuur (-196 °C) bewaard zou kunnen worden (Rozen, 2009).

### **3.4.3 Kraakbeen en chondrocyten**

Menisci kunnen viabel bewaard worden in een systeem van orgaancultuur. Verbruggen en zijn collega's bestudeerden de invloed van orgaancultuur op de proteoglycanen en de glycosaminoglycanen van de extracellulaire matrix van menisci. Zij besloten dat menisci gedurende zeker twee weken van in vitro cultuur voldoende viabel blijven en dat ze kunnen gebruikt worden voor implantatie als allogreffe (Verbruggen et al., 1996).

Song en zijn collega's experimenteerden met methodes voor het bewaren van kraakbeen. Weefsel verkregen uit konijnen, werd in drie groepen onderverdeeld: vers, ingevroren en gevitriciseerd. De groep die ingevroren werd, werd volgens conventionele *controlled-rate freezing* technieken behandeld; de gevitriciseerde weefsels werden behandeld met een 8,4 M vitrificatieoplossing bestaande uit 3,10 M dimethylsulfoxide, 3,10 M formamide en 2,21 M 1,2-propanediol. Na zes en twaalf weken van opslaan, werden de verschillende groepen met elkaar vergeleken. De histologie van de gevitriciseerde en verse groep verschilde weinig van elkaar, terwijl in de ingevroren groep geen levensvatbare chondrocyten aanwezig waren. Hieruit kan men afleiden dat cryopreservatie door middel van vitrificatie een goede methode kan zijn voor het bewaren van kraakbeenweefsel. Een niet onbelangrijk voordeel bij vitrificatie is dat de afkoeling en opwarming, in tegenstelling tot conventionele vriestechnieken, niet geoptimaliseerd hoeven te zijn, enkel voldoende snel om ijsvorming te voorkomen. Er zijn dus geen sterk gespecialiseerde toestellen voor nodig (Song, 2004).

Pegg en zijn collega's bestudeerden het effect van cryopreservatie op kraakbeen. Zij concludeerden onder andere dat dimethylsulfoxide (DMSO) snel penetreert in articulaire kraakbeen en bijgevolg voor het bewaren van dit type weefsel een goede cryoprotectant is. Bijkomend werd gevonden dat chondrocyten, zowel geïsoleerd als in kraakbeen, bijzonder resistent zijn tegen osmotische stress, wat de meest courante oorzaak is voor schade bij

cryopreservatie (Pegg et al., 2006). Bij kraakbeen is de schade door invriezen meestal te wijten aan de vorming van extracellulair ijs. Bij het invriezen van kraakbeen moet men dus ijsvorming in de volledige extracellulaire matrix, alsook in de chondronen, proberen te vermijden, bijvoorbeeld door middel van vitrificatie (Pegg et al., 2006).

Voor de cryopreservatie van kraakbeen en chondrocyten wordt DMSO als cryoprotectans aangeraden. Naderhand volgt een trage invriezing tot bij -30 °C, met plateaus bij +4 °C, -7 °C en -10 °C, en dan een snelle onderdompeling in vloeibare stikstof. Langetermijnbewaring gebeurt idealiter bij -80 °C (Laouar, 2007).

*In vivo* intraoperatieve perfusie van kraakbeengreffes met cryoprotectieve agentia, vlak voor de eigenlijke prelevatie, zorgt voor betere weefselpermeatie voor de koeling en kan effectief zijn in het verminderen van invriesschade (Peres et al., 2007).

De groep van Kearney ontwikkelde een techniek om menselijk gewrichtskraakbeen onder hypotherme omstandigheden gedurende 4-5 weken te bewaren. In hun onderzoek konden ze aantonen dat de celviabiliteit na 4-5 weken 65 % bedroeg van de viabiliteit op dag 0 (Eagle et al., 2009).

#### **3.4.4 Pezen**

Park en zijn collega's onderzochten de invloed van cryopreservatie op zowel histologische als mechanische eigenschappen van peesweefsel. Hiervoor gebruikten ze patellapezen, verkregen uit ratten van 12 weken oud, die aan 6,4 °C/min afgekoeld werden om dan voor drie weken opgeslagen te worden aan een temperatuur van -80 °C. Licht- en elektronenmicroscopisch onderzoek toonde aan dat er meer grote collageenfibriellen aanwezig waren, minder kleine fibrillen en in het algemeen minder fibrillen per oppervlakte-eenheid in de gecryopreserveerde groep, vergeleken met de controlegroep. Men schreef dit toe aan ijsvorming, die de fibrillen uit elkaar duwde. Ondanks deze histologische bevindingen werden er in vergelijking met de controlegroep geen significante veranderingen in mechanische eigenschappen gevonden. (Park et al., 2009).

#### **3.4.5 Invloed op micro-organismen**

Bewaring bij -80 °C gedurende vier maanden heeft een inactiverend effect op de transmissie van *treponema* in een diermodel (konijn) (Turner, 1938).

Anderzijds heeft een bewaring bij -60°C gedurende een periode van weken of maanden geen inactiverend effect op een voorafbestaande bacteriële contaminatie (Linde, 1993).

#### 4. REFERENTIES

- Bassett CA. Clinical implications of cell function in bone grafting. Clin Orthop Relat Res 1972; 87:49-59.
- Borchers RE, Gibson LJ, Burchardt H, Hayes WC. Effects of selected thermal variables on the mechanical properties of trabecular bone. Biomaterials 1995; 16(7):545-51.
- Bush LF. The use of homogenous bone grafts: A Preliminary Report on the Bone Bank. J Bone Joint Surg 1947; 29:620-8.
- Eagle M, Rooney P, Kearney J, editors. Short term preservation of articular cartilage. Meeting abstract book, EATB meeting, Krakow 2009.
- Fishbein K, Horton WE, Jomha NM, Laouar L, McGann LE, Spencer RG. Cryopreservation of porcine articular cartilage: MRI and biochemical results after different freezing protocols 2007;54:36-43. Epub 2006 Dec 18. Cryobiology 2007; 54(36-43).
- Friedlaender GE, Strong DM, Sell KW. Studies on the antigenicity of bone. I. Freeze-dried and deep-frozen bone allografts in rabbits. The Journal of bone and joint surgery American volume 1976; 58(6):854-8.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Kwaliteitsnormen voor allogreffes van het locomotorische stelstel - herziene versie 2000. Brussel: HGR; 2000. Advies nr.7963.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Procedure voor de tijdelijke bewaring van femurkoppen. Brussel: HGR; 2009. Advies nr.8588.
- Laouar L, Fishbein K, McGann LE, Horton WE, Spencer RG, Jomha NM. Cryopreservation of porcine articular cartilage: MRI and biochemical results after different freezing protocols. Cryobiology 2007; 54(1):36-43.
- Linde F, Sørensen HC. The effect of different storage methods on the mechanical properties of trabecular bone. J Biomech 1993; 10:1249-52.
- Park HJ, Urabe K, Naruse K, Onuma K, Nemoto N, Itoman M. The effect of cryopreservation or heating on the mechanical properties and histomorphology of rat bone-patellar tendon-bone. Cell Tissue Bank 2009; 10(1):11-8.
- Pegg DE, Wang L, Vaughan D. Cryopreservation of articular cartilage. Part 3: the liquidus-tracking method. Cryobiology 2006; 52(3):360-8.
- Peres DJL, Lequerica JL, Rodriguez S, Quevedo S, Bermejo E, Sanz E, et al. Effect of perfusion of cryoprotective agents on the viability of chondrocytes after cartilage cryopreservation. Meeting abstract book EATB meeting, Budapest 2007.
- Rozen B, Brosh T, Salai M, Herman A, Dudkiewicz I. The effects of prolonged deep freezing on the biomechanical properties of osteochondral allografts. Cell Tissue Bank 2009; 10(1):27-31.
- Song YC, An YH, Kang QK, Li C, Boggs JM, Chen Z, et al. Vitreous preservation of articular cartilage grafts. J Invest Surg 2004; 17(2):65-70.
- Turner TB. The Preservation of Virulent Treponema Pallidum and Treponema Pertenu in the Frozen State; with a Note on the Preservation of Filtrable Viruses. The Journal of experimental medicine 1938; 67(1):61-78.
- van Haaren EH, van der Zwaard BC, van der Veen AJ, Heyligers IC, Wuisman PI, Smit TH. Effect of long-term preservation on the mechanical properties of cortical bone in goats. Acta Orthop 2008; 79(5):708-16.
- Wilson PD. Follow-up study of the use of refrigerated homogenous bone transplants in orthopaedic operations. J Bone Joint Surg 1951; 33:307-23.

## 5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

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

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

ANGENON Elyane*	(verpleegkunde, coördinator van transplantatie - ULB)
BEELE Hilde*	(geneeskunde, dermatologie - UZ Gent)
DELLOYE Christian*	(geneeskunde, orthopedisch chirurgie - UCL)
DE SUTTER Petra*	(voortplantingsgeneeskunde - UZ Gent)
GUNS Johan*	(medisch-sociale wetenschappen - UZ Brussel)
MUYLLE Ludo*	(geneeskunde, klinische biologie - FAGGVigilantie - UZA)
PIRNAY Jean-Paul*	(medische wetenschappen - LabMCT HCB-KA)
THONON Fabienne	(voortplantingsgeneeskunde, embryologie - CHR de la Citadelle de Liège)
VAN DEN ABBEEL Etienne	(voortplantingsgeneeskunde, embryologie - UZ Gent)
VAN GEYT Caroline*	(medisch-sociale wetenschappen - UZ Gent)
VAN RIET Ivan*	(geneeskunde, celtherapie - UZ Brussel)
VANDERKELEN Alain*	(geneeskunde, algemene chirurgie - EHB)
VANSTEENBRUGGE Anne	(voortplantingsgeneeskunde, embryologie - CHR Namen)
VERBEKEN Gilbert*	(biologie, QA/QC/RA - LabMCT HCB-KA)

De administratie werd vertegenwoordigd door:

BONTEZ Walter	(FAGG - coördinatie bloed, weefsels en cellen)
VANTHUYNE Karen	(FAGG - coördinatie bloed, weefsels en cellen)

Het voorzitterschap werd verzekerd door Hilde BEELE en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.



## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, en een referentiecomité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (European Science Advisory Network for Health), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U zich abonneren op een mailing-list en/of een RSS-feed via volgende link: <http://www.hgr-css.be/rss>.