



## **PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8677**

### **Het autologe gebruik van navelstrengbloed: klinische en wetenschappelijke aspecten**

1 juni 2011

#### **1. INLEIDING**

Het klinisch gebruik van navelstrengbloed (NB) afkomstig van *human leucocyte antigen* (HLA)-identieke familiedonoren of onverwante donoren bij patiënten met ziekten die met een transplantatie van hematopoïetische stamcellen (HSC) kunnen worden behandeld, is goed gedocumenteerd (Rebulla, 2010; Navarrete & Contreras, 2009). Thans bestaan er wereldwijd meer dan 148 banken voor onverwant navelstrengbloed die streven naar een betere beschikbaarheid van deze producten (<http://www.worldmarrow.org/>, 13 Dec. 2010). Verder worden in vele landen reeds navelstrengbloedeenheden (CBU's) opgeslagen van broers of zussen van patiënten met een ziekte die door een transplantatie van hematopoïetische stamcellen kan worden behandeld (opslag van familiaal NB). De opslag van allogeen NB en het klinisch gebruik ervan zijn goed gedocumenteerd en worden in dit advies niet verder besproken.

Daartegenover staat dat de bewijzen die het opslaan van autoloog NB rechtvaardigen en vooral het klinisch nut daarvan aantonen nog te weinig wetenschappelijk gefundeerd zijn. Dit document heeft tot doelstelling wetenschappelijke en klinische gegevens te leveren over de therapeutische waarde en het potentieel nut van autoloog NB.

Op dit ogenblik bestaan er twee grote categorieën van programma's voor NB-opslag, namelijk allogene en autologe opslag. Wat de allogene opslag betreft, dient een bijkomend onderscheid te worden gemaakt tussen het bewaren van onverwante (altruïstische) donaties en familiale opslag (in geval van een vooraf bestaande medische aandoening bij een broer of zus van de donor). In de meeste Europese landen vinden deze twee soorten van allogene opslag in publieke instellingen plaats en worden ze door publieke middelen gefinancierd.

De autologe of gerichte familiale opslag of bewaring van NB zonder voorafbestaande medische indicatie binnen de familie wordt meestal verzekerd door private navelstrengbloedbanken (CBB's) en wordt door instellingen voor menselijk lichaamsmateriaal met winst oogmerk (IMLM-WO) georganiseerd.

Om de problematiek van de opslag van autoloog NB te onderzoeken, heeft de werkgroep zich over de volgende 3 vragen gebogen:

1. Wat is het wetenschappelijk bewijsmateriaal ter staving van de opslag van autoloog NB?
2. Wat zijn de huidige of potentiële klinische toepassingen van autoloog NB?
3. Welke kwaliteits- en reglementeringskwesaties alsook ethische problemen worden door het opslaan en overplanten van autoloog NB opgeworpen?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden, werd een ad-hocwerkgroep opgericht. Deze bestond uit deskundigen op het gebied van de hematologie, immunologie, celbiologie, NB-opslag en celtherapie. Deze subwerkgroep heeft het advies opgesteld. Vervolgens werd het voorgelegd aan

de permanente werkgroep "cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong", die het heeft goedgekeurd.

## 2. CONCLUSIES

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) formuleert de volgende antwoorden op de hierboven gestelde vragen:

1. Er is geen bewijs dat NB een exclusieve bron is voor het verkrijgen van één van de tot nu toe geïdentificeerde celpopulaties. Hetzelfde geldt voor celpopulaties die kunnen worden verkregen/geproduceerd door kweek. Voorts is het mogelijk dat elke toekomstige behandeling waarnaar in de beweringen van de autologe CBB's wordt verwezen, evengoed zou kunnen worden toegepast met cellen uit andere bronnen, zoals beenmerg (BM) en bloed. Deze behandelingen zouden dan ook minder duur zijn (Francesse & Fiorina, 2010; Harris, 2009).

Hieruit volgt dat er geen medisch of wetenschappelijk bewijsmateriaal is dat de opslag van autoloog NB rechtvaardigt.

2. In de hematologie bestaan er betere alternatieven voor autoloog NB. Daarbij komt nog dat het gebruik van autoloog NB soms schadelijk kan zijn voor de patiënt, behalve in de uitzonderlijke omstandigheden die in deel 3 van dit document worden beschreven. Er dient aan te worden herinnerd dat familiale opslag in de context van een bestaande ziekte al zijn plaats heeft in de allogene transplantatie, bv. voor het behandelen van hemoglobinopathiën (Locatelli et al., 2003). In de meeste landen wordt dit trouwens door publieke middelen gefinancierd.

In de regeneratieve geneeskunde zijn er tot op heden helemaal geen bewijzen gepubliceerd die het gebruik van autoloog NB rechtvaardigen.

Tevens berusten de gegevens ter staving van de opslag van autoloog NB waarover de HGR thans beschikt, grotendeels op een zwakke klinische en wetenschappelijke onderbouwing. Deze praktijk strookt niet met de aanbevelingen van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (BRCB, 2007) en van verscheidene wetenschappelijke verenigingen.. Ook in de medische literatuur wordt uitvoerig tegen deze praktijk geargumenteed (ASBMT, 2008; AAP, 2007; SOGC, 2005).

3. Gezien het gebrek aan *evidence-based*<sup>a</sup> wetenschappelijke gegevens, de zwakke klinische argumenten voor de opslag van autoloog NB en de slechte kosteneffectiviteit daarvan, is er te weinig informatie waarmee de publieke financiering van de opslag van autoloog NB kan worden gerechtvaardigd. Indien de autologe opslag echter een realiteit zou worden, zullen de overheden moeten verzekeren dat deze procedure volgens geschikte kwaliteitsnormen verloopt, met inbegrip van de vereisten voor erkenning en het naleven van ethische principes.

Om het advies van de HGR te staven, werd naast deze drie vragen ook rekening gehouden met een aantal andere beschouwingen die tijdens de besprekingen aan het licht kwamen. Het gaat daarbij o.m. om ethische en financiële aspecten, informatie en kwaliteit.

De informatie naar de families toe die overwegen het NB van hun kindje te laten opslaan, moet duidelijk, correct en eerlijk zijn. De overeenkomsten tussen de families en de IMLM-WO's moeten alle voorzienbare problemen dekken die de opgeslagen producten zouden kunnen aantasten en moeten rekening houden met de nationale en internationale reglementeringen.

Dit document werd opgesteld op basis van de meest recente literatuur. Aangezien het stamcelonderzoek een snel evoluerend gebied is, zullen deze echter regelmatig moeten worden herzien en geüpdatet in functie van de toenemende kennis.

---

<sup>a</sup> *Evidence-based*: gebaseerd op wetenschappelijk objectieveerbare en reproduceerbare resultaten.

### 3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

#### *Lijst van de gebruikte afkortingen*

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ASBMT	<i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
BM	Beenmerg
BRCB	Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek
CBB	<i>Cord blood bank</i> (Navelstrengbloedbank)
CBU	<i>Cord blood unit</i> (Navelstrengbloedeenheden)
CFU	<i>Colony forming unit</i> (kolonievormende eenheid)
CML	Chronische myeloïde leukemie
EAA	Ernstige aplastische anemie
EPC	Endotheliale progenitorcel
GVL	<i>Graft-versus-leukaemia</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HSC	Hematopoïetische stamcel
HSCT	Transplantatie van hematopoïetische stamcellen
HTLV	Humaan T-cel lymfotropisch virus
IMLM-WO	Instellingen voor menselijk lichaamsmateriaal met winst oogmerk
iPS cell	Geïnduceerde pluripotente stamcel
KC	Kernhoudende cellen
MSC	Mesenchymale stamcel
NB	Navelstrengbloed
NBT	Navelstrengbloedtransplantatie
PBSC	Perifere bloedstamcellen
SC	Stamcel
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
TNC	<i>Total Nuclear Cell Count</i> (aantal kernhoudende cellen)
USSC	<i>Unrestricted Somatic Stem Cells</i> (onbeperkte somatische stamcellen)

#### 3.1. Methodologie

Dit advies berust op een overzicht van de literatuur en houdt rekening met de huidige stand van de wetenschap op dit gebied alsook met de mening van deskundigen zowel in België als in het buitenland.

#### 3.2. Definitie/ Uitleg over de verschillende soorten van NB-opslag

##### 3.2.1. Opslag van onverwant allogeen NB

Onder de opslag van onverwant allogeen NB wordt verstaan het afnemen, verwerken en bewaren van uit een altruïstische donatie stammend NB. Daarmee wordt een inventaris gemaakt waarin kan worden gezocht naar geschikt NB voor patiënten die een allogene transplantatie nodig hebben. Deze NB-opslag wordt gewoonlijk door publieke instellingen/overheidsinstellingen gefinancierd en door CBB's of registers uitgevoerd en beheerd die zich hebben verbonden tot internationale uitwisseling van donoren.

##### 3.2.2. Opslag van familiaal allogeen NB

Onder de opslag van gericht of familiaal allogeen NB wordt verstaan het afnemen, verwerken en bewaren van NB afkomstig van een broer of zus van een patiënt met een ziekte die mogelijk door het overplanten van NB kan worden behandeld. Dat vergt coördinatie tussen de arts die de patiënt opvolgt, het verloskundig team dat de afname uitvoert en de CBB die verantwoordelijk is voor de verwerking, het bewaren en de vrijgave van de CBU, indien nodig.

### 3.2.3. Autologe opslag

Onder de autologe opslag van NB wordt verstaan het afnemen, verwerken en bewaren van NB voor eventueel eigen gebruik. Dat wordt gewoonlijk door IMLM-WO's tegen betaling van een aanzienlijk tarief uitgevoerd. Een gelijkaardige overeenkomst zou ook familiale opslag voor eventueel gebruik binnen een gezin zonder vooraf bestaande aandoening onder de familieleden kunnen omvatten.

## 3.3. Wetenschappelijke gegevens over NB: Celgehalte van NB

In de volgende tabel bevindt zich een lijst met de celpopulaties die in menselijk NB te vinden zijn (of hieruit kunnen worden verkregen):

Tabel 1: Opwekken van celpopulaties en beschikbare bronnen

Celtype	Uitsluitend in NB	In ontdooid NB aanwezig	Andere bronnen	Opmerkingen/referenties
Lymfoïde precursorcellen	Neen	Ja	Bloed, BM	Kim & Broxmeyer, 2010
Hematopoïetische cellen	Neen	Ja	Bloed, BM	Broxmeyer et al., 2009
Mesenchymale stamcellen (MSC)	Neen	Neen <sup>*1</sup>	Bloed, BM, NB, vetweefsels	NB is geen optimale bron Friedman et al., 2007
Unrestricted Somatic Stem Cells (USSC) <sup>*3</sup>	Ja	Neen	Neen	Kögler et al., 2005 Reimann et al., 2009
Geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS)	Neen	Ja	BM, bloed en huid	Broxmeyer, 2009 Broxmeyer et al., 2011
Endotheliale progenitorcellen (EPC)	Neen	JA <sup>*2</sup>	BM, perifeer bloed en vetweefsels	Lin et al., 2010; Nishimura et al., 2005 Lu et al., 2008

<sup>\*1</sup> MSC in ingevroren en ontdooid geleel van Wharton (navelstreng) en in NB (Friedman R et al., 2007; Manca et al., 2008; Girdlestone et al., 2009).

<sup>\*2</sup> Er bestaat nog altijd geen zekerheid over de vraag of de EPC in gecryopreserveerd NB kwantitatief en kwalitatief gelijkwaardig zijn met EPC in vers NB (Lu et al. 2008).

<sup>\*3</sup> Er is tot nu toe geen wetenschappelijk bewijs dat NB unieke SC-populaties bevat die men niet in volwassen weefsels zoals BM (waaruit eventueel veel grotere aantallen kunnen worden verkregen) kan vinden. Het zijn alleen de USSC's die uitsluitend in NB aanwezig zijn. Deze kunnen echter niet meer uit ontdooid NB worden verkregen.

Op basis van de hierboven vermelde studies kan ook het volgende worden gezegd:

- NB-cellen zullen waarschijnlijk verschillen van cellen die vanuit andere bronnen worden verkregen, maar zij leveren geen voordeel m.b.t. hun pluripotentialiteit en differentiatiepotentieel. In nagenoeg alle gevallen zijn BM en perifeer bloed even geschikte, maar goedkopere bronnen, en zijn zij vermoedelijk even doeltreffend of zelfs meer.

- Vooral autoloog BM zal de beste keuze zijn voor behandelingen in de regeneratieve geneeskunde indien celpopulaties op vraag bij om het even welke patiënt moeten worden gekweekt.

- Er wordt heel vaak beweerd dat het NB cellen van een bepaald type bevat. Hiervoor worden markers gebruikt waarmee deze cellen kunnen worden geïdentificeerd. In het licht van de wetenschappelijke bewijzen die thans beschikbaar zijn, is het weliswaar nog te vroeg om te kunnen zeggen dat deze cellen ook in staat zullen zijn om de verwachte functies uit te voeren (Kögler et al., 2009; Gale et al., 1997).

- Daarbij komt nog dat vaststellingen die *in vitro* werden gemaakt, niet noodzakelijk ook in *in vivo* therapeutische toepassingen kunnen worden omgezet.
- Er is niets uitzonderlijks aan NB. Veel van de cellen die in NB te vinden zijn en een therapeutisch potentieel hebben, kunnen ook uit andere weefsels worden verkregen (bloed, BM) (Broxmeyer et al., 2009; Kim & Broxmeyer, 2010; Broxmeyer, 2010, Friedman et al., 2007; Lin et al., 2010; Nishuma et al., 2005; Lu et al., 2008).
- NB-cellen verschillen weliswaar van cellen die uit volwassen BM of bloed worden verkregen in die zin dat ze op immunologisch vlak "naïef" zijn. Toch blijft het een feit dat het gaat om rijpe cellen die niet meer het pluripotente differentiatiepotentieel van embryonale cellen hebben.
- Men heeft *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat het gebruik van NB voordelen biedt wegens zijn hematologische en immunologische eigenschappen en wegens het proliferatieve potentieel van zijn hematopoïetische stamcellen.
- Voorts is het mogelijk dat NB-cellen efficiënter tot iPS- cellen kunnen worden hergeprogrammeerd. Het blijft echter onbewezen of er al dan geen klinisch gebruik kan worden gemaakt van de iPS. Ook zijn er andere bronnen beschikbaar. Wanneer er een celtype van belang wordt geïdentificeerd, gaat het doorgaans om vers NB. Hoewel deze cellen werden geïdentificeerd in gecryopreserveerd NB (Broxmeyer et al., 2011), is het mogelijk dat zij niet dezelfde biologische eigenschappen of klinische waarde vertonen (vgl. tabel 1).

### 3.4. Mogelijke klinische toepassingen van autoloog NB

Thans wordt de afname van autologe CBU's vooral voor 2 toepassingen gepromoot, namelijk autologe transplantatie van hematopoïetische stamcellen en weefselregeneratie.

#### 3.4.1. Hematologie

##### a) Algemene beschouwingen

HSCT is een bewezen behandeling voor welbepaalde patiënten met levensbedreigende kwaadaardige tumors en auto-immuunziekten. Er kan zowel een autologe als een allogene HSCT worden uitgevoerd, meestal afhankelijk van de ziekte en leeftijd van de patiënt.

- Voor kwaadaardige aandoeningen krijgt allogene HSCT doorgaans de voorkeur boven autologe HSCT omdat de immuuncellen van de donor de resterende kwaadaardige cellen van de patiënt kunnen wegwerken als gevolg van het *Graft-versus-Leukaemia* (GVL)- effect (Jenq & Brink, 2010). Na een autologe HSCT blijft dit effect uit, waardoor deze minder doeltreffend is om leukemie en andere hematopoïetische aandoeningen te behandelen.
- Sommige studies hebben aangetoond dat er reeds in het NB van kinderen bij wie later leukemie ontstaat, preleukemische en leukemische cellen aanwezig zijn (Maia et al., 2004; Kim-Rouille et al., 1999; Gale et al., 1997; Buldini et al., 2010). Omdat deze preleukemische cellen de terugkeer van de leukemie tot gevolg zouden kunnen hebben, is het gebruik van autoloog NB voor het behandelen van kinderleukemie gecontra-indiceerd. Voor bepaalde met leukemie verbonden ziekten is de aanwezigheid van leukemische cellen bewezen, maar het is meer dan waarschijnlijk dat er in de toekomst nog meer abnormale cellen in NB worden gevonden.
- Hematopoïetische stamcellen in NB vertonen dezelfde genetische afwijkingen als de patiënten zelf. Dat betekent dat geen autoloog NB kan worden overgeplaat om genetische aandoeningen te behandelen waarvoor een allogene HSCT kan worden uitgevoerd, zoals hemoglobinoopathiën, immuundeficiënties of stapelingsziekten, behalve indien dit wordt gecombineerd met genterapie.

- Voor volwassenen zijn perifere bloedstamcellen (PBSC) de eerste keuze voor autologe transplantatie (hoge celdoses). NB zou omwille van onvoldoende celdoses niet de eerste keuze mogen zijn. Deze werden immers in verband gebracht met een trager herstel (Hartmann et al., 1997). Het gebruik van NB na hoge dosis chemotherapie omvat een risico van langdurige aplasie en transplantatiegeassocieerde complicaties.
- Indien autologe HSCT de verkozen optie voor een gegeven patiënt is, zullen de artsen de voorkeur geven aan het afnemen en overplanten van PBSC, in plaats van NB-stamcellen te gebruiken. De hematopoïetische reconstitutie verloopt immers veel vlotter met PBSC, wat tot een vermindering van de hospitalisatieduur, de kans op infectie en de globale behandelingskosten leidt. Onder bepaalde omstandigheden (Rosenthal et al., 2011) worden de artsen ertoe overgehaald gebruik te maken van autoloog NB. In dergelijk geval dienen er echter voldoende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, rekening houdend met de huidige medische behandelingsnormen.

Tussen 1999 en 2010 werden 7 gevallen in de medische literatuur gerapporteerd waarin autoloog NB werd gebruikt in klassieke indicaties voor HSCT. In sommige van deze gevallen was de indicatie voor autologe transplantatie twijfelachtig en was het gebruik van NB in de plaats van PBSC waarschijnlijk niet de beste keuze. Hoewel deze gevallen hier bij wijze van voorbeeld kunnen worden vermeld, gaat een verdere discussie daarvan buiten het bestek van dit advies.

Het verdient de aandacht dat tijdens dezelfde periode (1999- 2010) meer dan 10.000 onverwante allogene transplantaties (uit een inventaris van 114.546 CBU's) werden gerapporteerd voor standaardindicaties (EuroCord).

Algemener zijn de enige mogelijke indicaties voor autoloog NB gevallen waarin niet alleen (1) geen autologe hematopoïetische stamcellen kunnen worden afgenomen, maar ook (2) er geschikt autoloog NB van goede kwaliteit beschikbaar is en tenslotte (3) er geen geschikte broer of zus of alternatieve donor is. Gevallen zoals deze komen echter uiterst zelden voor (Ballen et al., 2008; Rosenthal, 2011).

#### **b) (Pre-)klinische gegevens**

Er wordt in vaak gebruik gemaakt van allogeen NB voor hematopoïetische en immunologische reconstitutie, alsook voor de correctie van metabole genetische aandoeningen. Er werd ook aangetoond dat het een antitumoraal effect heeft (Welte et al., 2010; Brown et al., 2008).

In de autologe setting bestaan er betere alternatieven voor het gebruik van autoloog NB, namelijk stamcellen (SC) afkomstig van volwassen donoren of allogeen NB. Er werden bewijzen verkregen voor de aanwezigheid van leukemieveroorzakende moleculaire afwijkingen in het NB van kinderen bij wie juist deze ziekte in de eerste levensjaren ontstond, wat een sterk argument is tegen het gebruik van autoloog NB in dergelijke gevallen (Gale et al., 1997; Ballen et al., 2008; Kim-Rouille et al., 1999; Buldini et al., 2010).

De meeste transplantatiecentra (zowel met als zonder een CBB) slaan allogeen NB op in het kader van een behandelingsplan (gerichte donatie) indien er een medische indicatie daarvoor bestaat. Dat wordt onder meer in België, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk door de sociale zekerheid gefinancierd.

### 3.4.2. Weefselregeneratie

#### a) Algemene beschouwingen

Stamcellen (SC) zouden in de toekomst kunnen worden gebruikt voor weefselherstel in degeneratieve of ischemische hart- (myocard infarct), lever-, spier- of hersenziekten (Alzheimer, Parkinson...), endocriene stoornissen (diabetes) of aandoeningen aan andere organen (Sullivan, 2008). Er wordt onderzoek verricht naar het potentieel gebruik van embryonale SC, foetale SC en volwassen SC voor deze toepassing (Harris, 2009; Arien-Zakay et al., 2010).

- Uit basisonderzoek blijkt dat NB pluripotente SC bevat die kunnen differentiëren tot een aantal ectodermische, mesodermische en endodermische weefsels. Deze cellen zijn echter in zeer kleine aantallen aanwezig en kunnen niet uit alle CBU's worden verkregen, vooral niet als deze werden gecryopreserveerd. Men weet niet of zij na een langdurige opslag met de thans door de CBB's gebruikte invriesmethodes behouden zouden blijven (vgl. tabel 1).
- De klinische protocollen voor weefselregeneratie gebruiken vooral autoloog BM of gemobiliseerde perifere bloedcellen, met enig voorlopig maar veelbelovend succes. Er heeft geen enkel klinisch protocol aangetoond dat het gebruik van autoloog NB enig voordeel had (Uzan, 2005; Uzan, 2004).
- De meeste ziekten (Alzheimer of Parkinson...) die een potentiële indicatie zouden kunnen zijn voor regeneratieve geneeskunde, komen voor bij patiënten boven de leeftijd van 50 jaar. Hoe de behandeling van deze aandoeningen in de toekomst zal evolueren is thans onvoorspelbaar. Het is mogelijk dat de CBU's die vandaag worden afgenomen, achterhaald worden, omdat ondertussen andere behandelingen tot stand zijn gekomen.
- Voorts is het waarschijnlijk dat de huidige normen door strengere kwaliteitsnormen worden vervangen. Dat zou tot gevolg hebben dat de oude CBU's onaanvaardbaar worden voor klinisch gebruik, vooral in behoorlijk geregistreerde protocollen.

#### b) (Pre-)klinische gegevens

Er zijn tot op heden nog maar zeer weinig studies gepubliceerd over het klinisch gebruik van autoloog NB. Bij de meeste daarvan gaat het om eerste veiligheidsproeven of anekdotische case reports (vgl. tabel 2).

Tabel 2: Overzicht van de recente of lopende klinische studies en beschikbare resultaten

Studie	Fase	Besluit	Referentie
Cerebrale verlamming	I/II Verdere fases lopende	Veilig, geen voordeel	Patoine, 2009
Diabetes		Laag voorbijgaand effect, werking als gevolg van immunosuppressief effect?	Haller et al., 2008 Haller et al., 2009

Vgl. <http://clinicaltrials.gov/>

In het geval van de regeneratieve geneeskunde zijn er ook onvoldoende bewijzen ter staving van het gebruik van autoloog NB (zoals vereist door een *evidence-based* aanpak) voor de toekomstige toepassingen waarnaar wordt verwezen om de opslag van autoloog NB te promoten. Op het ogenblik zijn deze beweringen louter speculatief. Op het gebied van de cerebrale verlamming is uit onderzoek gebleken dat de infusie van autoloog NB veilig was, zonder dat tot nu toe enige conclusies konden worden getrokken over de klinische waarde daarvan (voordeel) (Patoine, 2009).

Met betrekking tot diabetes (Haller et al., 2008 en Haller et al., 2009) zijn er geen gegevens gepubliceerd die erop wijzen dat autoloog NB enig voordeel biedt.

Wat betreft ziekten die bij volwassenen voorkomen, zoals coronaire hartziekte, is het gebruik van NB, dat een groot aantal endotheliale precursorcellen bevat, niet aan te bevelen. De reden daarvoor is dat het beschikbare volume onvermijdelijk beperkt zal zijn. Een bijkomend probleem is de onzekerheid die heerst over de kwaliteit van NB dat gedurende een lange periode in een ingevroren toestand werd bewaard (Haller et al., 2008 et Haller et al., 2009 ; Patoine, 2009; Broxmeyer et al., 2011).

### **3.4.3. Voorwaarden voor het gebruik van autoloog NB**

De HGR trekt de aandacht op het feit dat de volgende vier voorwaarden vervuld moeten zijn (hematologie) vooraleer een CBU kan worden gebruikt die werd afgenomen in het kader van gerichte familiale opslag of programma's voor de opslag van autoloog NB:

1. De te behandelen aandoening is niet genetisch.
2. Er is geen HLA-identieke donor beschikbaar.
3. Er is geen onverwant NB beschikbaar.
4. Het beschikbare NB vervult alle kwaliteits- en veiligheidsvereisten, alsook alle klinische vereisten (bv. celdosis) en is vrij van de potentiële genetische aandoeningen die in de familie aanwezig zijn.

Aangezien er thans geen specifieke klinische indicaties voor autoloog NB zijn, zou het gebruik van een dergelijk product in een therapeutische toepassing moeten worden beperkt tot een naar behoren goedgekeurd en geregistreerd protocol voor klinisch onderzoek in de hematologie en geavanceerde therapie. In dit verband is het naleven van strenge kwaliteitsnormen een basisvereiste.

### **3.4.4. Besluit**

In de hematologie bestaan er betere opties dan autoloog NB. Voorts kan het gebruik van autoloog NB soms schadelijk zijn voor de patiënt, behalve in de uitzonderlijke omstandigheden die hierboven werden beschreven. Er dient aan te worden herinnerd dat familiale opslag in de context van een bestaande ziekte al zijn plaats heeft in de allogene transplantatie, bv. voor het behandelen van hemoglobinopathieën (Locatelli et al., 2003).

Er is geen bewijs dat NB een exclusieve bron is voor het verkrijgen van één van de tot nu toe geïdentificeerde celpopulaties. Hetzelfde geldt voor celpopulaties die kunnen worden verkregen/geproduceerd door kweek. In de regeneratieve geneeskunde zijn er tot op heden helemaal geen bewijzen gepubliceerd die het gebruik van autoloog NB rechtvaardigen.

## **3.5. Verdere beschouwingen,**

### **3.5.1. Ethiek**

Gezien de huidige stand van de medische verzorging is het vanuit ethisch standpunt waardevoller om over te gaan tot een altruïstische donatie van het NB dan het voor zichzelf te laten bewaren terwijl de waarschijnlijkheid dat het ooit zal worden gebruikt, extreem klein is.

Tevens dient er op gewezen te worden dat, zelfs al mocht de private opslag van autoloog NB een wetenschappelijk onderbouwde mogelijkheid zijn, slechts een minderheid van de gezinnen in staat zijn om de financiële last daarvan te dragen. Dat zou dan weer betekenen dat een dergelijke praktijk de ongelijke toegang tot medische verzorging in de hand werkt.

De informatie naar de families toe die overwegen het NB van hun kindje te laten opslaan, moet duidelijk, correct en *evidence-based* zijn. Ze moet ook eerlijk blijven t.o.v. het publiek waarop ze zich richt. Ze moet duidelijk wijzen op het feit dat het nut van het opslaan van autoloog NB thans onvoldoende is bewezen. Ze moet ook uitdrukkelijk vermelden dat er betere alternatieven bestaan. Er wordt een enorme emotionele druk op de families geplaatst en het schuldgevoel kan



aanzienlijk zijn, vooral indien blijkt dat het bewaarde product ongeschikt is voor medisch gebruik (Sullivan, 2008; Koninkrijk België, 2008).

Volgens de huidige klinische gegevens is het voor de overgrote meerderheid van de voor autologe doeleinden bewaarde eenheden onwaarschijnlijk dat zij ooit zullen worden gebruikt, terwijl zij andere patiënten (die niet met die gezinnen verwant zijn) direct ten bate zouden zijn gekomen in het kader van een duidelijke medische indicatie. Bovendien kan de autologe opslag enkel worden uitgebreid tot toepassingen gericht tot andere familieleden indien de regels voor donorselectie, HLA-identiteit en celdosis streng worden nageleefd. Hiervoor kunnen de internationale registers een beter alternatief bieden (vgl. § 3.4).

### 3.5.2. Kwaliteit

Indien een gezin wenst over te gaan tot de opslag van autoloog NB, dient het garanties te krijgen dat dit op een veilige manier zal gebeuren en dat alle operaties correct zullen worden uitgevoerd. De kwaliteitsnormen die van toepassing zijn op de opslag van autoloog NB moeten dezelfde zijn als de normen die voor de allogene opslag gelden (afname, bewerking, opslag, verdeling, vrijgave). De criteria kunnen echter verschillen, bv. met betrekking tot de aanvaarding van autologe CBU's.

Indien zou blijken dat autoloog NB inderdaad over eigenschappen beschikt waarvoor in de toekomst een klinische toepassing zal bestaan, moeten er voldoende garanties zijn dat dit bloed veilig wordt bewaard en dat zijn biologische (en therapeutische) eigenschappen intact blijven (noties van zuiverheid, veiligheid en potentieel) (Sun J et al., 2010) (vgl. ook 3.4.2).

Deze kwaliteitsaspecten hebben betrekking op de volgende elementen:

- Veiligheid
  - Steriliteit
  - Markers voor besmettelijke ziekten zoals vereist door de geldige reglementering
  - Bewaking van de bewaaromstandigheden
- Biologische kwaliteit
  - Celytering (TNC (total nuclear cell count, dwz. aantal kernhoudende cellen), CD 34, leefbaarheid)
  - Functie (CFU's)
  - HLA-typering, behalve voor autoloog gebruik
- Traceerbaarheid (productidentificatie)
- Bestandsbeheer (identificatie, opslag fysiek gescheiden van andere producten)
- Bewaaromstandigheden
  - Cryopreservatiemethodes
  - Gebruikte media
  - Zakjes
  - Identiteitscontrole vóór de vrijgave: verificatie productidentiteit (genetische vingerafdruk)
  - Gebruikte uitrusting

Ook bij de vrijgave moeten de autologe CBU's aan deze kwaliteitscriteria voldoen. Indien op het einde van deze procedure de beloofde eigenschappen ontbreken, dienen de ouders hiervan op de hoogte te worden gesteld.

Publieke CBB's keuren twee derden van de afgenomen eenheden af wegens een te laag celgehalte. Wat het resterende derde van de eenheden betreft, werd de drempel voor autologe transplantatie vastgelegd op  $2 \times 10^7$  KC/Kg, wat betekent dat 99 % daarvan geschikt zijn voor kinderen met een lichaamsgewicht van 20 Kg, maar dit aantal zakt naar 39 % wanneer het lichaamsgewicht 60 Kg bereikt. Veel CBU's zouden onbruikbaar zijn wegens een te laag gehalte aan kernhoudende cellen (KC).

De deskundigen stellen voor dat de vereiste normen dezelfde zouden zijn als die welke in de toe te passen Europese richtlijnen worden vermeld: afname onder bepaalde omstandigheden, opleiding van het personeel, verpakking, gegarandeerde en geteste steriliteit, geteste afwezigheid van infecties (via markers), infrastructuur, bewaring onder bepaalde omstandigheden, correcte documentatie, gewaarborgd product na bewaring.

### 3.5.3. Financiële aspecten

De kosten voor het afnemen van autoloog NB bij alle pasgeborenen, terwijl het slechts bij een heel kleine minderheid onder hen zal worden gebruikt, liggen duidelijk hoger dan die voor het afnemen en overplanten van PBSC bij een patiënt die het nodig heeft:

- België heeft een bevolking van 10 miljoen inwoners en er zijn ca. 120.000 geboortes per jaar.
- Het bewaren van één enkele CBU gedurende 10 jaar kost ca. € 3.000 (€ 1.500 aanvangshonorarium + € 150 elk jaar).

Hieruit volgt dat de kosten voor het opslaan van CBU's van alle Belgische pasgeborenen gedurende 20 jaar zouden oplopen tot ca. € 7.380.000.000  $((210 \times 120.000 \times \text{€}150)^b + 20 \times 120.000 \times \text{€}1500)$ . Daarbij komt nog dat:

- De kans dat een autologe HPCT vóór de leeftijd van 20 jaar nodig is, minder dan 0,005 % bedraagt. Met andere woorden, indien alle autologe HPCT's met NB werden uitgevoerd, zou elke autologe NBT € 61.500.000 kosten (€ 7.380.000.000 /120), in vergelijking met de € 5.000 die iedere transplantatie van PBSC kost.
- In een meer realistische context, waarin NB enkel wordt gebruikt indien geen PBSC kunnen worden afgenomen en het aantal KC geschikt is voor transplantatie, deze kosten zelfs 20-40 keer hoger zouden liggen. De jaarlijkse frequentie waarmee een dergelijk gebruik wordt gemaakt van NB zou < 2-5/10 miljoen inwoners bedragen.

Indien een IMLM-WO zijn activiteiten zou moeten stopzetten, wat zou er dan met de CBU's gebeuren waar deze zich van zou moeten ontdoen?

De overheid moet aanbevelingen formuleren over het lot van de bewaarde CBU's, zowel qua financiële en logistieke aspecten als op het vlak van het naleven van de kwaliteitsvereisten.

In dergelijk geval zouden de publieke banken niet in staat zijn om een inventaris over te nemen die werd opgebouwd volgens een reglementering en kwaliteitsnormen die te zeer afwijken van die welke op allogene opslag van toepassing zijn.

Men kan zich dan ook voorstellen wat de wanhoop zou zijn van de gezinnen die geld/hoop in deze IMLM-WO's hebben geïnvesteerd.

### 3.5.4. Informatie en *informed consent*

De HGR dringt erop aan dat er tussen de familie en de IMLM-WO een duidelijke overeenkomst moet zijn waarin de rechten en plichten van elke partij duidelijk worden vermeld. Deze overeenkomst moet bv. vastleggen wie de eigenaar van het NB is en wat ermee zal gebeuren indien deze overeenkomst wordt beëindigd. Ze moet ook bepalen wat er dient te gebeuren indien het NB beschadigd wordt, de IMLM-WO failliet gaat of wordt overgeplaatst naar het buitenland (bv. naar een land met andere wetten en voorschriften) en garanties bieden m.b.t. de kwaliteit van het product vóór en na de opslag. Een CBU mag enkel naar het buitenland worden gebracht indien het van één erkende instelling naar een andere wordt overbracht en daarbij de bepalingen van de Europese richtlijnen worden nageleefd. Enkel zo kan worden verzekerd dat deze overdracht voldoende wordt gecontroleerd.

Indien in de informatie naar de ouders toe wordt verwezen naar klinische toepassingen, moeten er bewijzen worden gebracht waaruit blijkt dat het bewaarde product inderdaad de nodige

<sup>b</sup> Totaal voor 20 jaar  $(1 + 2 + 3 + \dots + 20) \times 120.000 \times 150 \text{ EUR}$   
=  $210 \times 120.000 \times 150 \text{ EUR}$   
= 3.780.000.000 EUR

biologische eigenschappen bezit. Dat is al het geval voor NB dat wordt bewaard voor allogene doeleinden. De informatie naar potentiële klanten toe moet een onderscheid maken tussen wetenschappelijke feiten en speculatieve beweringen.

Het formulier voor de *informed consent* moet de waarschijnlijkheid vermelden waarmee de CBU's daadwerkelijk zullen worden gebruikt. Er zijn immers geen sterke bewijzen dat een CBU geschikt zou zijn voor klinisch gebruik. Nog belangrijker is het feit dat het aantal afgenomen cellen onvoldoende kan zijn. In de ter beschikking gestelde informatie dienen de volgende aangelegenheden te worden aangekaart: kans op klinische behoefte, latente ziekte, kwaliteit en leefbaarheid, GVL-effect (betere uitkomst in geval van allogene transplantatie) (Kaimal et al., 2009).

### **3.5.5. Besluit**

De informatie naar de families toe die overwegen het NB van hun kindje te laten opslaan, moet duidelijk, correct en eerlijk zijn. De overeenkomsten tussen de families en de IMLM-WO's moeten alle voorzienbare problemen dekken die de opgeslagen producten zouden kunnen aantasten en moeten rekening houden met de nationale en internationale reglementeringen.

Gezien het gebrek aan *evidence-based* wetenschappelijke gegevens, de zwakke klinische argumenten voor de opslag van autoloog NB en de slechte kosteneffectiviteit ervan is de HGR geen voorstander van de terugbetaling van een dergelijke ingreep door de sociale zekerheid. Indien de autologe opslag in België een realiteit zou worden, zullen de overheden moeten verzekeren dat deze procedure volgens geschikte kwaliteitsnormen verloopt, met inbegrip van de vereisten voor erkenning en het naleven van ethische principes, zoals hierboven beschreven.

#### 4. REFERENTIES

- AAP - American Academy of Pediatrics. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics* 2007;119(1):165-70.
- Arien-Zakay H, Lazarovici P, Nagler A. Tissue regeneration potential in human umbilical cord blood. *Best practice & research Clinical haematology* 2010; 23(2):291-303.
- BACB - Belgian Advisory Committee on Bioethics. Opinion No 42 on umbilical cord blood banks 2007.
- ASBMT - American Society for Blood and Marrow Transplantation. ASBMT POSITION STATEMENT Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:364.
- Ballen KK, Barker JN, Stewart SK, Greene MF, Lane TA. American Society of Blood and Marrow T. Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14(3):356-63.
- Broxmeyer HE, Cooper S, Hass DM, Hathaway JK, Stehman FB, Hangoc G. Experimental basis of cord blood transplantation. *Bone marrow transplantation* 2009; 44(10):627-33.
- Broxmeyer HE. Will iPS cells enhance therapeutic applicability of cord blood cells and banking? *Cell stem cell* 2010; 6(1):21-4
- Broxmeyer HE, Lee MR, Hangoc G, Cooper S, Prasain N, Kim YJ, et al. Hematopoietic stem/progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21-23.5 year cryopreserved cord blood. *Blood* 2011. Internet [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21393480](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21393480)
- Brown JA, Boussioutis VA. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clin Immunol* 2008; 127(3):286-97.
- Buldini B, Zangrando A, Michielotto B, Veltroni M, Giarin E, Tosato F, et al. Identification of immunophenotypic signatures by clustering analysis in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2010;85(2):138-41.
- EGE - The European Group on Ethics in Science and New Technologies. Opinion of the european group o ethics in science and new technologies to the european commission: Ethical aspects of umbilical cord blood banking 2004. Internet : [http://ec.europa.eu/european\\_group\\_ethics/docs/avis19\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis19_de.pdf)
- Francese R, Fiorina P. Immunological and regenerative properties of cord blood stem cells - *Clin Immunol* 2010; 136(3):309-22.
- Friedman R, Betancur M, Boissel L, Tuncer H, Cetrulo C, Klingemann H. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: Adjuvants for Human Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007, 13:1477-1486.
- Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(25):13950-4.
- Girdlestone J, Limbani VA, Cutler AJ, Navarrete CV. Efficient expansion of mesenchymal stromal cells from umbilical cord under low serum conditions. *Cytotherapy* 2009;11(6):738-48.
- Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Experimental hematology* 2008; 36(6):710-5.
- Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM, Cintron M, Brusko TM, Wingard JR et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009; 32(11):2041-6.
- Harris DT. Non-haematological uses of cord blood stem cells. *Br J Haematol* 2009; 147:177-84.

- Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 1997; 126(8):600-7.
- Jenq RR, van den Brink MR. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nature reviews Cancer* 2010; 10(3):213-21.
- Kaimal AJ, Smith CC, Laros RK, Jr., Caughey AB, Cheng YW. Cost-effectiveness of private umbilical cord blood banking. *Obstetrics and gynecology* 2009; 114(4):848-55.
- Kim YJ, Broxmeyer HE. Immune regulatory cells in umbilical cord blood and their potential roles in transplantation tolerance. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010.
- Kim-Rouille MH, MacGregor A, Wiedemann LM, Greaves MF, Navarrete C. MLL-AF4 gene fusions in normal newborns. *Blood* 1999;93(3):1107-8.
- Kingdom of Belgium - Act on obtaining and using human body material meant for human medical applications or for scientific research purposes. *Belgian Official Gazette Act* of 19 December 2008.
- Kögler G, Radke TF, Lefort A, Sensken S, Fischer J, Sorg RV, et al. Cytokine production and hematopoiesis supporting activity of cord blood-derived unrestricted somatic stem cells. *Exp Hematol* 2005;33(5):573-83.
- Kögler G, Critser P, Trapp T, Yoder M. Future of cord blood for non-oncology uses. *Bone marrow transplantation* 2009; 44(10):683-97.
- Lin RZ, Dreyzin A, Aamodt K, Dudley AC, Melero-Martin JM. Functional endothelial progenitor cells from cryopreserved umbilical cord blood. *Cell transplantation* 2010.
- Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101(6):2137-43.
- Lu X, Proctor SJ, Dickinson AM. The effect of cryopreservation on umbilical cord blood endothelial progenitor cell differentiation. *Cell transplantation* 2008; 17(12):1423-8.
- Maia AT, Tussiwand R, Cazzaniga G, Rebullia P, Colman S, Biondi A, et al. Identification of preleukemic precursors of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in cord blood. *Genes, chromosomes & cancer* 2004; 40(1):38-43.
- Manca MF, Zwart I, Beo J, Palasingham R, Jen LS, Navarrete R, et al. Characterization of mesenchymal stromal cells derived from full-term umbilical cord blood. *Cytotherapy* 2008;10(1):54-68
- Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol.* 2009; 147(2):236-45.
- Nishimura H, Asahara T. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascular formation. *Exs* 2005; (94):147-54.
- Patoine B. NerveCenter: media focus on 'miracle cure' for cerebral palsy pits science vs. hype. *Annals of neurology* 2009; 66(4):A9-11.
- Rebullia P. Cord blood banking and transplantation in 2010 - *Transfusion and Apheresis Science* 2010; 42:253-4.
- Sullivan MJ. Banking on cord blood stem cells. *Nature reviews Cancer. Journal Article Review.* 2008; 8(7):555-63.
- Reimann V, Creutzig U, Kogler G. Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(50):831-6.
- Rosenthal J, Woolfrey AE, Pawlowska A, Thomas SH, Appelbaum F, Forman S. Hematopoietic cell transplantation with autologous cord blood in patients with severe aplastic anemia: An opportunity to revisit the controversy regarding cord blood banking for private use. *Pediatr Blood Cancer* 2011.
- SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. (Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can.* 2005 Jul;27(7):673). *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(3):263-90.
- Sun J, Allison J, McLaughlin C, Sledge L, Waters-Pick B, Wease S, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of

autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion* 2010;50(9):1980-7.

- Uzan G. Therapeutic use of stem cells. II. Adult stem cells. *La Revue du praticien* 2004; 54(14):1515-27.
- Uzan G. Therapeutic potential of circulating endothelial cells. *Journal de la Société de biologie* 2005; 199(2):107-11.
- Welte K, Foeken L, Gluckman E, Navarrete C, Cord Blood Working Group of the World Marrow Donor A. International exchange of cord blood units: the registry aspects. *Bone marrow transplantation* 2010; 45(5):825-31.
- WMDA - The World Marrow Donor Association, Clinical Working Group. Minimum criteria needed for a specific donor to be available to a specific patient 2010.

## 5. 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 het advies:

ANGENON Elyane*	verpleegkunde, coördinator van transplantatie	ULB
BAUDOUX Etienne*	geneeskunde, celtherapie	ULG
BEGUIN Yves	hematologie	ULG
BENOIT Yves	hemato-oncologie in de pediatrie	UGent
BILLIET JOHAN	hematologie	AZ Brugge
DELFORGE Alain*	geneeskunde, celtherapie	
DEVOS Timothy	hematologie	KUL
FERRANT Augustin*	klinische hematologie	UCL
KÖGLER Gesine	oncologie in de pediatrie, hematologie	Universitätsklinikum Düsseldorf - Duitsland
LATINNE Dominique*	hematologische biologie	UCL
FAUCHER Catherine	hematologie	Agence de la biomédecine ; Institut Paouli Calmettes, Marseille - France
NAVARRETE Cristina	immunologie, transplantatie	NHS Cord blood bank, British bone marrow registry, NHSBT, UK
NOENS Lucien	hematologie	UZ Gent
SELLESLAG Dominik	interne geneeskunde, hematologie	AZ Brugge
STRAETMANS Nicole	hematologie, celtherapie	Hôpital de Jolimont
VAN RIET Ivan	geneeskunde, celtherapie	UZ Brussel
ZACHEE Pierre	hematologie	ZNA Antwerpen

Het voorzitterschap werd verzekerd door Elyane ANGENON en Etienne BAUDOUX en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

De volgende deskundigen hebben het advies gelezen en goedgekeurd:

BEELE Hilde*	geneeskunde, dermatologie	UZ Gent
DE SUTTER Petra*	voortplantingsgeneeskunde	UZ Gent
GUNS Johan*	medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
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
VANDERKELEN Alain*	geneeskunde, algemene chirurgie	HMRA
VANSTEENBRUGGE Anne	voortplantingsgeneeskunde, embryologie	CHR Namur
VERBEKEN Gilbert*	biologie, QA/QC/RA	LabMCT HCB-KA

De administratie werd vertegenwoordigd door:

BONTEZ Walter	coördinatie Bloed, Cellen, Weefsels en Organen	FAGG
---------------	---	------

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 referentiec comité) 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>.