

**Advies nr. 52 van 12 maart 2012
betreffende de ethische aspecten van enkele
bepalingen van de Europese en Belgische
regelgeving op het gebied van menselijke
weefsels en cellen die worden gebruikt in het
kader van de reproductieve geneeskunde**

Adviesvraag

De vraag i.v.m. “ethiek en regelgeving in de reproductieve geneeskunde” is op eigen initiatief gesteld door het Bureau van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek op 26 februari 2010. Bedoeling is meer bepaald door een ethische reflectie na te gaan of de nieuwe Belgische regelgeving, die er gekomen is door de omzetting van Europese richtlijnen met betrekking tot menselijke weefsels en cellen¹, elementen bevat die goede klinische zorg en respect voor medische ethiek op het gebied van de medisch begeleide voortplanting moeilijker maken.

De plenaire vergadering van het Comité van 8 maart 2010 verklaarde de vraag ontvankelijk en verwees het onderzoek ervan naar de beperkte commissie 2010-4. In het licht van deze vraagstelling heeft de commissie dan ook haar evaluatie van de regelgeving gedaan. Hierbij werd uitgegaan van de Belgische situatie die opeenvolgend getoetst werd aan de internationale consensus (via de geconsulteerde experten) en de noden van het terrein (de practici uit België).

I. Inleiding

Het huidig advies zal de vragen die in de vorige adviezen door het Comité werden onderzocht niet behandelen: vragen omtrent de ethische problematiek van het verzamelen van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op wetenschappelijk onderzoek of toepassing voor commerciële doeleinden en van de organen-, cellen- of weefselbanken voor autologe of heterologe transplantaties met therapeutische doeleinden en van de bloedbanken of banken voor bestanddelen van bloed met therapeutische doeleinden². Dit advies heeft ook geen betrekking op het verkrijgen of het gebruik van gameten of embryo's voor wetenschappelijk onderzoek³.

Het Comité zal zich concentreren op bepaalde specifieke factoren die de goede klinische praktijk van de Centra voor medisch begeleide voortplanting (hierna: “Centra voor MBV”) in de weg zouden staan.

De Centra voor MBV zijn verantwoordelijk voor het gebruik van gameten of reproductieve weefsels met het oog op medische begeleide voortplanting, en moeten hierbij de Belgische reglementering en meer bepaald het koninklijk besluit van 28 september 2009⁴, de wetgeving betreffende de medisch begeleide voortplanting (MBV) en deze inzake het verkrijgen of het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal⁵ in acht nemen. Als basis voor de inzichten wordt

1

1) Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen;

2) Richtlijn 2006/17/EG van de Commissie van 8 februari 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft bepaalde technische voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen;

3) Richtlijn 2006/86/EG van de Commissie van 24 oktober 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische voorschriften voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.

² Zie onder meer het advies van het Comité nr. 11 van 20 december 1999 betreffende het wegnemen van organen en weefsels bij gezonde levende personen met het oog op transplantatie, het advies van het Comité nr. 42 van 16 april 2007 betreffende de navelstrengbloedbanken en het advies van het Comité nr. 50 van 9 mei 2011 betreffende bepaalde ethische aspecten van de wijzigingen door de wet van 25 februari 2007 aangebracht aan de wet van 13 juni 1986 betreffende het wegnemen en transplanteren van organen.

³ Zie Advies van het Comité nr. 18 d.d. 16 september 2002 betreffende het onderzoek op het menselijk embryo *in vitro*.

⁴ Koninklijk besluit van 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal, waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen, verder aangeduid als “KB Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)” en in het bijzonder zijn Bijlage IV, opgenomen als bijlage bij dit advies.

⁵ Wet van 6 juli 2007 betreffende de medisch begeleide voortplanting en de bestemming van de overtalige embryo's en de gameten, hierna aangeduid als “Wet MBV (2007)” en de Wet van 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek, hierna aangeduid als “Wet Menselijk lichaamsmateriaal (2008)”.

hierbij uitgegaan van het vier traditioneel principe model in medische ethiek. Nazicht van de regelgeving brengt aan het licht dat verscheidene bepalingen in conflict komen met deze principes.

Bij een duidelijke schaarste aan middelen kan moeilijk verdedigd worden dat deze waardevolle middelen zouden gespendeerd worden aan minder nuttige technische onderzoeken. De zelfde redenering geldt eveneens wanneer de uit te voeren onderzoeken nog belastend zijn voor de onderzochte personen.

II. Analyse

Tijdens de hoorzittingen van de deskundigen⁶ bleken volgende bezorgdheden, wat betreft enerzijds de donatie tussen partners, niet voor direct gebruik en anderzijds de donatie door een andere persoon dan de partner.

De ethische analyse is uitgegaan van het vier principes-model van het biomedisch ethiek⁷. We hebben nagegaan of de bepalingen van de nieuwe regelgeving in conflict komen met deze principes. Twee principes spelen hier een belangrijke rol, namelijk weldoen en niet-schaden. Het principe van weldoen houdt in dat moet worden getracht om de hoeveelheid 'goed' te maximaliseren. Omgezet naar de medische context impliceert dit dat kosteneffectief moet worden gehandeld. Het uitvoeren van onnodige testen of testen waarvan de resultaten niet worden gebruikt, is een verspilling van schaarse goederen. Er kan meer goed worden gecreëerd door dat geld op een andere manier aan te wenden.

Het tweede principe is niet-schaden. Een medische interventie die schade veroorzaakt, moet worden gerechtvaardigd door a) een voordeel op een ander ethisch principe of door b) aan te tonen dat een grotere schade wordt voorkomen. Schade aan de donor (testen, bloedafname) wordt gerechtvaardigd door de wens om grotere schade (besmetting) aan de ontvangers te voorkomen. Indien blijkt dat de testen geen besmettingen voorkomen of indien een andere procedure minder schade veroorzaakt met het zelfde resultaat, dan moet de regelgeving worden aangepast.

1 Partnerdonatie, niet voor direct gebruik

Is het noodzakelijk steeds opnieuw serologische testen uit te voeren bij elke afname van gameten bij de behandelde paren, ook indien men sperma en eicellen gebruikt van het behandelde paar zelf ⁸?

De actuele regelgeving vereist de serologische bepaling (al of niet met PCR/NAT⁹) voor HIV, hepatitis B en C (HBV en HCV) en syfilis bij elke interventie die betrekking heeft op eicellen of sperma bij de partners van een koppel in het kader van een procedure van medisch begeleide voortplanting, bij een ander dan direct gebruik. Deze hoge frequentie is heel moeilijk verdedigbaar en praktisch quasi niet uitvoerbaar:

⁶ Deze worden op de laatste pagina van dit advies opgesomd.

⁷ BEAUCHAMP T. L. & CHILDRESS J. F., *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford University Press, 6th ed., 2008.

⁸ Zie art. 4.2. van Bijlage IV van het KB "Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)", "Bloedmonsters worden op het tijdstip van de donatie afgenomen" (in de Algemene voorwaarden voor het bepalen van biologische merkers) evenals punten 2.1 tot 2.6 ; zie ook art. 4.2. van Bijlage III van de bovenvermelde Richtlijn van 8 februari 2006.

⁹ PCR (*Polymerase Chain Reaction* of polymerase-kettingreactie) is een moderne techniek voor DNA-analyse die zich leent voor de automatisering en gebruik maakt van de moleculaire biologie van DNA-versterking *in vitro*. Polymerase of inverse of reverse transcriptase is een enzym dat gebonden is met kankerverwekkende virussen, virussen van bepaalde bloedkankers en het aids-virus (HIV), en dat dit RNA-virus in staat stelt zich te integreren in de chromosomen van de cel die het infecteert en die uit DNA zijn opgebouwd. Aan de hand van PCR kan bijvoorbeeld een bacterie of een virus worden geïdentificeerd, of kan een genmutatie aan het licht worden gebracht waardoor de diagnose van een genetische ziekte kan worden gesteld (*Dictionnaire Garnier-Delamare des termes de médecine*, Paris, Maloine, 30^e ed., 2009, v. "amplification génique" (*genversterking*) en "transcriptase inverse ou reverse" (*inverse of reverse transcriptase*). Het koninklijk besluit gebruikt NAT (*Nucleic Acid Amplification Technology*) in de plaats van PCR, dat dezelfde nucleïnezuuramplificatietechniek aanduidt.

A/ De kans op exogene besmetting door aandoeningen gedurende de behandeling is zeer beperkt. Dit wordt in internationale studies bevestigd.¹⁰

B/ Het systematisch testen om het laboratoriumpersoneel te beschermen is niet zinvol vermits heel de procedure moet gebeuren in een steriele omgeving waarbij het personeel steeds de klassieke voorzorgen betreffende steriliteit moet respecteren.¹¹

C/ Het systematisch controleren en herhaald uitvoeren van serologische analyses bij elke donatie brengt een aanzienlijke bijkomende kost voor de gemeenschap met zich mee. De supplementaire kost voor het RIZIV¹² in België zou ongeveer 4,8 miljoen euro bedragen¹³.

D/ Aangezien in grote internationale studies¹⁴ tot nog toe geen besmetting werd vastgesteld, is het moeilijk ethisch te rechtvaardigen dat een zo belangrijke som gemeenschapsgeld wordt geïnvesteerd voor een zo beperkte opbrengst.

E/ Naast de financiële factor is er ook een fysieke en psychische belasting omdat bij de patiënten bloed moet worden afgenomen en zij zich telkens moeten aanbieden voor een aantal interventies.

F/ Een recent onderzoek uitgevoerd door de *Belgian Society of Reproductive Medicine* (BSRM)¹⁵ toonde aan dat er in de verschillende landen van de Europese Unie verschillende intervaltermijnen voor de virologische testen bestaan: in Noorwegen 12 maanden, in Denemarken 24 maanden, in Finland en Zweden 12 tot 24 maanden, in Polen 6 maanden, in Frankrijk minder dan 6 maanden voor de eerste cyclus en nadien om de 24 maanden. In Duitsland moeten de onderzoeken gebeuren één week vóór het wegnemen van de eicellen, in Italië is het 3 maanden, in Griekenland raadt men een screening aan vóór de eerste behandeling en na drie tot vier cycli. Ten slotte wordt in Letland een controle gevraagd om de 6 maanden. Daarenboven bestaat er een Europees voorstel om de herhaling van de testen te beperken tot 1 maal per 24 maanden interval¹⁶.

Aanbeveling

In het licht van deze gegevens en op basis van de internationaal beschikbare informatie stelt het Comité voor de virologische analyse voor HIV, hepatitis B en C en syfilis enkel te doen bij de eerste ingreep en vervolgens om de 12 maanden te herhalen. Dit komt overeen met de internationale consensus in de wetenschappelijke literatuur¹⁷.

¹⁰ WINGFIELD M. & COTTELL E., *Viral screening of couples undergoing partner donation in assisted reproduction with regard to EU Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC and 2006/86/EC: what is the evidence for repeated screening?* E. Hum Reprod. 2010 Dec; 25(12):3058-65. PEPAS L., MACMAHON E., EL TOUKHY T., KHALAF Y. & BRAUDE P., *Viral screening before each cycle of assisted conception treatment is expensive and unnecessary: a survey of results from a UK inner city clinic*, Human Fertility, 2011;14(4):224-229.

¹¹ Zie bijlage VII van het KB "Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)", hierbij opgenomen als bijlage.

¹² Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering.

¹³ Schatting van prof. P. Devroey op de 21st BSRM-meeting op 30 januari 2009 in het Elewijt Center te Zemst.

¹⁴ WINGFIELD M. et al., *op. cit.*, Pepas L. et al., *op. cit.*

¹⁵ Belgische vereniging voor Reproductieve geneeskunde, uitgevoerd door de voorzitter, Prof. A. Delvigne.

¹⁶ Summary Report of the Meeting of the Competent Authorities for Tissues and cells, 23-24 juni 2011, beschikbaar op: http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/tissues_mi_20110623_en.pdf

"De groep van de bevoegde overheden ("the NCA's") concludeerde dat het niet nodig was om de huidige testcriteria voor partnerdonatie zoals vastgelegd in bijlage III van Richtlijn 2006/17/EG aan te houden. Dit vergt een toekomstige wijziging van de richtlijn, door middel van de regelgevingsprocedure. Het is de verantwoordelijkheid van de nationale bevoegde autoriteiten om ervoor te zorgen dat de weefselbanken MBV het juiste veiligheids- en kwaliteitssysteem instellen, dat geen invloed heeft op de veiligheid en kwaliteit van voortplantingscellen en/of gezondheid van de mens, als donoren worden getest met tussenpozen van maximaal 24 maanden." (Vrije vertaling).

¹⁷ BHARGAVA P.M., *On the critical assessment of the impact of the recent European Union Tissues and Cells Directive*, *Reprod Biomed Online*. 2005;11(2):161;

HARTSHORNE G.M., *Challenge of the EU 'tissues and cells' directive*, *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 404-407;

MORTIMER D., *A critical assessment of the impact of the European Union Tissues and Cells Directive (2004)*

on laboratory practices in assisted conception, *Reprod Biomed Online*. 2005; 11(2):162-176

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168210>);

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Statement on the European commission proposal of viral screening in assisted reproduction treatments;

Door deze aanpassing kan een evenwicht bereikt worden tussen de toename in veiligheid enerzijds en kostprijs en belasting van de donor/partner anderzijds. Hierbij kan verwezen worden naar een artikel van de *American Medical Association: The Harms of Screening, New Attention to an Old Concern*¹⁸.

Bij een discussie over diagnostisch preventieve onderzoeken mogen dan ook nooit de vals positieve resultaten evenals de belasting van aanvullende onderzoeken vergeten worden. Hierbij aansluitend moet ook vermeld worden dat deze nutteloze aanvullende onderzoeken soms een flinke kostprijs hebben voor de gemeenschap en aldus de karige middelen welke nodig zijn in de curatieve sector zinloos verspillen.¹⁹

2. Donatie door een andere persoon dan de partner: sperma- en eiceldonatie, vers of na cryopreservatie

2.1. Virologische analyses vereist bij spermadonatie door een andere persoon dan de partner

2.1.1. Technische gegevens

Het KB voorziet een virologische controle²⁰ (al of niet via PCR) op tenminste HIV, hepatitis B en C, syfilis en chlamydia (via PCR/NAT) bij elke opeenvolgende donatie van sperma door dezelfde donor²¹.

In bijlage IV van dit KB opgesteld in het Nederlands leest men in punt 4.2. dat “Bloedmonsters worden op het tijdstip van de donatie afgenomen.” Maar in de Franstalige versie luidt punt 4.2. van hetzelfde KB als volgt: « *Les échantillons de sang doivent être prélevés lors du don.* », wat leidt tot een andere interpretatie en een bron van verwarring is.

Die spermadonaties vinden meestal plaats *a rato* van twee maal per week, waarbij telkens opnieuw bovengenoemde testen dienen herhaald te worden terwijl het sperma telkens wordt ingevroren. De betrouwbaarheid van het resultaat van een PCR-analyse, uitgevoerd onmiddellijk na een besmetting (in acute gevallen) is onvoldoende.

HUGHES C., EMERSON G., GRUNDY K., KELLY P. & MOCANU E., *Is performing viral screening within 30 days of oocyte collection justified?* Hum reprod. 2010; 25: 239;

JANSSEN P.M., 2010, *Rules and regulations in reproductive medicine: sensible requirements that should start with evidence*, Hum Reprod. 2010; 25(12):3055-7;

WINGFIELD M. *et al.*, *op. cit.*

¹⁸ WOOLF S. H. & HARRIS R., *The Harms of Screening, New Attention to an Old Concern*, JAMA, 2012-Vol 307, No 6, p.565-566.

¹⁹ N.B. Het gaat hier niet over screening voor de eigen behandeling van de persoon (te ver doorgedreven preventieve onderzoeken) en ook niet over schaden na een onnodige behandeling (via het onderzoek zelf, maar ook niet zelden via de aanvullende onderzoeken en behandelingen die soms heel ernstige letsels kunnen uitlokken). Over deze problematiek, zie ook (meer algemeen) een artikel in *The Lancet: The perils of excessive medical care* (vertaling: De gevaren van excessieve medische behandelingen) van SHANGAVI D.M., *Lancet*, 2011; 377, 1561-1562 en ook WELCH H.G.G., SCHWARTZ L.M. & WOLOSHIN S., *Overdiagnosed: Making People Sick in the Pursuit of Health*, M.D., 2011, waarin de auteurs verwijzen naar de ziektegeschiedenis van Brian Mulroney. Deze was eerste minister van Canada van 1984 tot 1993. Door het uitvoeren van een preventieve spiraalscan van de thorax werden bij hem twee kleine nodulen in de long vastgesteld. Deze werden gebiopsieerd en volkomen gevaarloos gevonden. Wel was de patiënt hiervoor drie maanden gehospitaliseerd en ontwikkelde als verwikkeling van de biopsie een levensbedreigende pancreatitis.

²⁰ Via serologische testen is het niet mogelijk om het virus zelf te detecteren. Net als voor alle ziekten, kunnen aan de hand van serologische testen alleen de sporen van de aanwezigheid van het virus worden gevonden, d.w.z. de antilichamen die door het organisme worden geproduceerd als reactie op de ‘aanval’ van het virus. De geproduceerde antilichamen zijn specifiek voor elke ziekte: een serologische test spoort alleen de antilichamen op voor de specifieke ziekte die hij geacht wordt op te sporen (zie onder meer *online*: http://www.3trois3.com/experience_pratique_du_sdrp/5-interets-des-differentes-techniques-d-analyses--serologie-pcr-s_606/; PLANTIER J.-C. & SIMON F. (Laboratoire de virologie CHU Charles Nicolle, Rouen), “Diagnostic sérologique des infections à VIH”, *Développement et Santé*, nr.162, december 2002).

²¹ Art.9 § 2 van het KB “Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)”: “De donors van gameten, gonaden, fragmenten van gonaden, foetaal menselijk lichaamsmateriaal en embryo’s ondergaan de in punten 1, 2 en 3 van bijlage IV bedoelde biologische tests” (punten 3.2 tot 3.4). “De in het eerste lid bedoelde biologische testen worden uitgevoerd, overeenkomstig de algemene voorschriften van punt 4 van bijlage IV.”

2.1.2. Voorzorgsmaatregel

Een quarantaineperiode van minimaal 180 dagen²² na de laatste spermadonatie moet in acht worden genomen zoals het al jaren de praktijk is in alle erkende Centra voor MBV. Pas na deze quarantaineperiode worden dan de bovengenoemde testen herhaald bij de donor²³.

2.1.3. Aanbeveling

A/ Het herhaaldelijk testen bij elke donatie is weinig zinvol zolang de quarantaineperiode met afzonderlijke bewaring wordt gerespecteerd. Het is veel zinnvoller om enkel de quarantaineregels strikt in acht te nemen, zodat bij negatieve serologie na 180 dagen kan besloten worden tot afwezigheid van besmetting.

B/ De verplichting om op korte termijn een PCR-gebaseerd onderzoek, de zogenaamde PCR/NAT-test, uit te voeren bij elke spermadonatie, brengt opnieuw belangrijke meer kosten met zich mee. Tegelijk is de kans dat het resultaat bekend is op het moment van het invriezen van het sperma relatief klein.

C/ De herhaaldelijke bloedafnamen, nodig voor deze tests, werken ook ontradend bij spermadonatie. Er bestaat op dit ogenblik in ons land reeds een aanzienlijk tekort aan kandidaat-spermadonoren en iedere verzwaring van de procedure zal dit tekort alleen maar vergroten.

Het Comité stelt dan ook voor bij spermadonatie door een andere persoon dan de partner de bestaande traditionele methode opnieuw in te voeren. Dit houdt in dat een grondige virologische en bacteriologische controle wordt uitgevoerd kort vóór de eerste donatie. Vervolgens worden alle gedoneerde spermastalen ingevroren. Daarna volgt een quarantainetijd van 180 dagen, waarna een nieuw klinisch onderzoek en virologische testen worden uitgevoerd om op die manier elk risico uit te sluiten. Door de combinatie van deze twee maatregelen kan een veilige spermadonatie in stand worden gehouden, zonder aanvullende en herhaaldelijke bloedafnamen.

2.2. De donatie van verse eicellen

Zoals reeds vermeld, bepalen bijlage III van de bovenvermelde richtlijn van 8 februari 2006 (art. 4.2.) en bijlage IV van het bovenvermelde koninklijk besluit van 28 september 2009 (art. 4.2.), onder de algemene voorwaarden voor het bepalen van biologische merkers, dat bloedmonsters moeten worden afgenomen op het tijdstip van de eiceldonatie. Dit tijdstip geldt ook voor de testen met behulp van de nucleïnezuuramplificatietechniek (NAT) op HIV, HBV en HCV.

Het resultaat van de PCR-test kan meestal ten vroegste bekomen worden na 72 uur.

Aanbevelingen

A/ Het zou volgens het Comité beter zijn deze analyse bv. veertien dagen tot drie weken vóór de eiceldonatie uit te voeren. Op die manier zouden de resultaten bekend zijn bij de implantatie bij de receptor. Dit maakt de procedure veiliger.

²² Art.12. van het KB "Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)": "Het menselijk lichaamsmateriaal wordt in quarantaine gehouden tot het kan worden vrijgegeven bij toepassing van artikel 17" en punt 4.3. van bijlage IV: "Donaties van gameten, embryo's, gonaden en fragmenten van gonaden door anderen dan de partner of donaties van gameten met het oog op het gebruik van overtallige embryo's worden minimaal 180 dagen in quarantaine gehouden, waarna de testen opnieuw worden uitgevoerd."

²³ Zie artikel 4.3. van bijlage III van de Richtlijn 2006/17/EG van de Commissie van 8 februari 2006 hoger vermeld (noot 1): "Spermadonaties door anderen dan de partner worden minimaal 180 dagen in quarantaine gehouden, waarna de tests opnieuw worden uitgevoerd." maar ook: "Indien het bloedmonster van de donor ook met behulp van de nucleïnezuuramplificatietechniek (NAT) wordt getest op HIV, HBV en HCV, kan onderzoek van een tweede bloedmonster komen te vervallen. De herhalings-tests kunnen ook vervallen wanneer de bewerking een inactiveringsstap omvat die voor de betrokken virussen gevalideerd is."

B/ Het Comité spreekt zich in dit verband ook uit voor vitrificatie²⁴, een bewarings-techniek die nu op punt staat. Hoewel deze techniek tot op heden slechts in zes universitaire centra wordt toegepast, meent het Comité op basis van de huidige wetenschappelijke gegevens²⁵, dat de vitrificatietechniek voortaan moet worden verkozen boven de donatie van verse eicellen, aangezien:

- er geen verschil in leefbaarheid of reproductief vermogen bestaat tussen een na vitrificatie getransplanteerde eicel en een getransplanteerde verse eicel (1),
- de theoretische veiligheid van de overdracht na 6 maanden vitrificatie groter is dan die van een verse eicel (2).

2.3. Verplichte controles bij donatie en invriezen van eicellen voor later gebruik

Hier ook²⁶ is het verplicht om bij elke donatie telkens welbepaalde virologische testen (PCR/NAT-testen) uit te voeren.

Aanbevelingen

A/ Deze controles zouden beter uitgaan van dezelfde principes als deze die van toepassing zijn op spermadonatie door een andere persoon dan de partner. Hier lijkt een serologische controle die wordt uitgevoerd maximum 14 dagen tot 3 weken vóór de afnameprocedure aangewezen. Deze procedure zou veel meer veiligheid garanderen dan een PCR-test op het moment van afname, aangezien het resultaat doorgaans pas bekend is na 72 uur. Gezien de beperkte intervalperiode en de onmogelijkheid om steeds een quarantaine in te bouwen, moet hier wel een aanvullende mogelijkheid voorzien worden om een PCR-test uit te voeren indien de eicellen op korte termijn zullen worden gebruikt.

B/ Best zou bij invriezen (vitrificatie) ook de quarantaine periode gerespecteerd worden (zoals bij spermadonatie).

²⁴ "De vitrificatie van het water wordt verkregen door een afkoeling onder 130°C. De vitrificatie van levende cellen impliceert net als de langzame bevriezing het voorkomen van het ontstaan van intra- en extracellulaire ijskristallen en het overleven van de cellen na het invriezen/ontdooien (...) De vitrificatie van eicellen (of embryo's) is een ultrasnelle invriesmethode die tijdens het afkoelen en het verwarmen snelheden van meer dan 2°C per minuut vereist." (uit de publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8630 "Bewaring door vitrificatie van reproductieve weefsels en cellen" van 2 maart 2011).

²⁵ Abstract van een artikel van R.-C. CHIAN, Royal Victoria Hospital, *Department of obstetrics and gynecology*, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, 2007, zie voor een samenvatting online: <http://www.em-consulte.com/article/138339>. Zie ook: COBO A., REMOHÍ J., CHANG C.C. & NAGY Z.P., *Oocyte cryopreservation for donor egg banking*, *Reproductive BioMedicine Online* (2011) Sep;23(3):341-6. COBO A., MESEGUER M., REMOHI J. & PELLICER A., *Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial*, *Hum Reprod.* 2010 Sep; 25(9):2239-46. Epub 2010 Jun 30. Bron : Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), University of Valencia, Valencia, Spain (samenvatting online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591872>). Zie ook HERRERO L., PAREJA S., LOSADA C., COBO A., PELLICER A. & GARCIA-VELASCO J.A., *Avoiding the use of human chorionic gonadotropin combined with oocyte vitrification and GnRH agonist triggering versus coasting: a new strategy to avoid ovarian hyperstimulation syndrome*, 2011 Mar 1;95(3):1137-40. Epub 2010 Nov 3. MERTES H. & PENNING G., *Social egg freezing: for better, not for worse*, *Reproductive BioMedicine Online* (2011) 23, 824-829.

²⁶ Cf de algemene voorwaarden voor het bepalen van biologische merkers, in punt 4 van bijlage IV van het KB "Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)".

3. Het vereiste van de traceerbaarheid²⁷

Het vereiste van volledige traceerbaarheid van de gameten en embryo's is terecht en zeker haalbaar. Naast deze voorwaarde heeft de nieuwe regelgeving ook de traceerbaarheid voor alle gebruikte producten en materiaal ingevoerd²⁸. Deze bepaalt dat elk staal moet gepaard gaan met een uitgebreide methodologische traceerbaarheid (of anders gezegd moet vergezeld zijn van alle nuttige informatie i.v.m. producten, materialen en uitrusting gebruikt voor behandeling of bewaring).

Het Comité is het volkomen eens met dit vereiste van traceerbaarheid die voortaan moet worden toegepast. Dit kan alleen maar de veiligheid van de procedure evenals de betrokkenheid van de medewerkers verhogen.

De nieuwe regelgeving verplicht deze traceerbaarheid ook voor de gameten en embryo's die werden verzameld in het verleden. Hier rijzen ernstige ethische bezwaren:

A/ Ten eerste is het – althans voor dit type van bepalingen – niet wenselijk om retroactieve regelgevingen in te voeren²⁹.

B/ Aangezien de Centra voor MBV deze voorwaarden niet volledig kunnen nakomen zou dit betekenen dat ze verplicht worden om duizenden ingevroren embryo's en gameten te vernietigen. Deze embryo's en gameten kunnen immers volgens de letter van de wet, mits toestemming van het paar, enkel voor experimenten in vitro gebruikt worden, en niet meer voor het ouderschapsproject. Vernietiging is ethisch echter een heel moeilijk verdedigbare optie: deze gameten en embryo's werden immers door de patiënten in bewaring gegeven met het oog op de toekomstige vervulling van hun kinderwens.

Aanbeveling

Het Comité vraagt dan ook om een wijziging door te voeren in de reglementering. Naar de toekomst kan een strikte regelgeving zeer positief werken. Wat betreft het verleden is enkel de traceerbaarheid van de gameten en de embryo's aanvaardbaar, maar niet die van de gebruikte cultuurvloeistoffen en materialen.

²⁷ Art. 6. § 1 van het KB "Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)" bepaalt: "*Van alle weggenomen, verkregen, bewerkt, bewaard en gedistribueerd menselijk lichaamsmateriaal moet de traceerbaarheid worden verzekerd, zoals bedoeld in artikel 14 van de wet. Deze traceerbaarheid betreft eveneens alle relevante gegevens over producten en materiaal die met dit menselijk lichaamsmateriaal in contact komen*".

²⁸ "Traceerbaarheid" wordt omschreven in artikel 2, 23^o van de Wet Menselijk lichaamsmateriaal (2008)" als "*het vermogen om het menselijk lichaamsmateriaal in elke fase van het proces, vanaf de verkrijging ervan tot de distributie met het oog op gebruik of vernietiging te lokaliseren en te identificeren en dit bij de bewerking, de controle en bewaring. Dit omvat het vermogen om de donor en de structuren of de productie-instelling die het menselijk lichaamsmateriaal ontvangen, bewerken of bewaren, evenals de ontvangers in de ziekenhuizen waar het menselijk lichaamsmateriaal wordt toegepast, te identificeren. Dit houdt ook de mogelijkheid in om alle relevante gegevens over producten en materialen die gedurende het proces met het menselijk lichaamsmateriaal in contact komen, te lokaliseren en te identificeren*".

²⁹ Art.43 van de Wet Menselijk lichaamsmateriaal (2008)" (Overgangsbepalingen en inwerkingtreding): "*Na de inwerkingtreding van deze wet (d.w.z. op 14 juli 2010, volgens wet 16 juni 2009, art.46) mag het menselijk lichaamsmateriaal dat is weggenomen vóór de inwerkingtreding ervan en niet traceerbaar is, niet worden toegepast op de mens, doch wel nog worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.*" Art. 44 van dezelfde wet: "*Het lichaamsmateriaal dat is weggenomen vóór de inwerkingtreding van deze wet, mag na de inwerkingtreding ervan het voorwerp uitmaken van een toepassing op de mens, voor zover de bepalingen van deze wet, met uitzondering van de artikelen 10, 12, 20 en 21 worden nageleefd.*"

III Conclusies en aanbevelingen

Met dit advies wenst het Comité de aandacht van de bevoegde overheden te vestigen op de praktische en ethische problemen die gerezen zijn door de invoering van de Wet "Menselijk lichaamsmateriaal (2008)" en zijn uitvoeringsbesluiten, en meer bepaald door de toepassing ervan op de Centra voor medisch begeleide voortplanting.

1. Art.6, §1 van het KB "Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)" vereist (1) de traceerbaarheid van alle lichaamsmateriaal (gameten en embryo's) weggenomen, ontvangen, bewerkt, bewaard of verdeeld; (2) de traceerbaarheid van alle producten en materiaal die met dit menselijk lichaamsmateriaal in contact kwamen.

Voor (1) stelt dit geen probleem. Voor (2) stelt het invoeren van deze laatste verplichting met terugwerkende kracht wel een belangrijk ethisch probleem.

2. In het verleden gebeurde de traceerbaarheid van producten/materiaal in de praktijk niet zoals nu vereist wordt.
3. Het gevolg is immers dat duizenden ingevroren gameten en embryo's niet meer kunnen gebruikt worden voor het beoogde doel, namelijk het vervullen van een zwangerschapswens, zelf niet bij de patiënten van wie het materiaal afkomstig is. Het Comité is dan ook unaniem van mening dat deze regelgeving gevolgen heeft die in dit geval ethisch niet verdedigbaar zijn. Het Comité vraagt aan de wetgever overgangsmaatregelen te treffen zodat deze gameten en embryo's alsnog zouden kunnen worden gebruikt. De huidige regelgeving³⁰ legt de volgende biologische tests op:

3.1. Bij partnerdonatie, niet voor direct gebruik: een hele reeks biologische testen (HIV, hepatitis B en C, syfilis en chlamydia), uit te voeren bij elke niet-directe donatie van gameten binnen een koppel.

Het Comité heeft vragen bij de wetenschappelijke verantwoording van deze vereisten. Daarenboven zijn ze onnodig belastend voor de patiënten, het personeel en het budget van de gezondheidszorg. Het is van mening dat een meer wetenschappelijk en economisch verantwoorde werkwijze erin bestaat na een eerste controle van de biologische merkers deze om de 12 maanden te herhalen.

3.2. Bij donatie door een andere persoon dan de partner, zijnde spermadonatie of eiceldonatie na invriezen.

Ook hier legt de reglementering op herhaaldelijk te testen bij elke donatie.

Het Comité meent dat het - zowel ethisch als medisch en wetenschappelijk -correcter zou zijn het quarantaine principe streng toe te passen. Dit komt er op neer dat (1) de biologische testen gebeuren vóór de afname(n) (2) de cellen of weefsels worden ingevroren (3) de resultaten van de testen bekend zijn na een bijkomende controle van de biologische testen (na 180 dagen).

Aangezien er geen verschil in leefbaarheid of reproductief vermogen bestaat tussen een na vitrificatie getransplanteerde eicel en een getransplanteerde verse eicel, en aangezien de wetenschappelijke literatuur uitwijst dat het gebruik van de eicel na 6 maanden vitrificatie veiliger is, meent het Comité dat de donatie van verse eicellen voortaan alleen nog zou mogen worden toegepast bij gebrek aan gevitricificeerde eicellen.

³⁰ Zie art. 9 § 2 van het KB "Kwaliteits- en veiligheidsnormen (2009)", met verwijzing naar hoofdstuk IV voor de vereiste biologische testen voor de donors.

4. Bovendien ontstaan problemen door de “tweetaligheid” van de teksten, waardoor de Nederlandse en de Franse tekst soms niet volledig congruent zijn. Het Comité wijst op de noodzaak van een strikte concordantie tussen de Franse en de Nederlandse wetteksten.

Het advies werd voorbereid in de beperkte commissie 2010/4, samengesteld uit:

Covoorzitters	Verslaggever	Leden	Lid van het Bureau
R. Rubens	R. Rubens	N. Gallus	P. Devroey
G. Schamps		I. Liebaers	
		G. Pennings	

Lid van het secretariaat

B. Orban

Gehoorde deskundigen

Prof. A. Delvigne, voorzitter van de *Belgian Society for Reproductive Medicine* (BSRM);

Prof. K. Vandewoude, adjunct-kliniekhoofd medische IZ, UZ Gent en dhr. P. Ballegeer, hoofd van de afdeling “Gezondheidsproducten” van het FAGG;

Dhr. S. Ziebe, voorzitter van de EU Tissues and Cells Directive Task Force van de *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE).

De werkdocumenten van de beperkte commissie 2010/4 – vraag, persoonlijke bijdragen van de leden, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – zijn bewaard als bijlagen 2010/4 op het Documentatiecentrum van het Comité en kunnen daar worden geraadpleegd en gekopieerd.

Dit advies is beschikbaar op www.health.belgium.be/bioeth, onder de rubriek “Adviezen”

Bijlage aan het advies nr. 52 van 12 maart 2012 betreffende de ethische aspecten van enkele bepalingen van de Europese en Belgische regelgeving op het gebied van menselijke weefsels en cellen die worden gebruikt in het kader van de reproductieve geneeskunde

28 SEPTEMBER 2009. — Koninklijk besluit tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal, waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen (B.S, 23 oktober 2009)

[...]

HOOFDSTUK III. — Traceerbaarheid.

Art. 6. § 1. Van alle weggenomen, verkregen, bewerkt, bewaard en gedistribueerd menselijk lichaamsmateriaal moet de traceerbaarheid worden verzekerd, zoals bedoeld in artikel 14 van de wet.

Deze traceerbaarheid betreft eveneens alle relevante gegevens over producten en materiaal die met dit menselijk lichaamsmateriaal in contact komen.

§ 2. Er moet een eenduidig donoridentificatie-systeem worden toegepast, waarbij elke donatie en elk ervan afgeleid menselijk lichaamsmateriaal, wordt voorzien van een unieke code.

In het vorige lid bedoelde donoridentificatie-systeem moeten volgende gegevens worden opgenomen :

1° identificatie van de donatie :

a) een uniek codenummer voor de donatie;

b) de identificatie van de instelling;

2° identificatie van het product :

a) de productcode;

b) het splitsingsnummer indien van toepassing;

c) de vervaldatum.

De instellingen beschikken over een effectief en nauwkeurig systeem om het door hen weggenomen, verkregen, ontvangen en te distribueren menselijk lichaamsmateriaal eenduidig te identificeren en te etiketteren.

Het in het tweede lid, 1°, bedoelde codenummer van de donatie wordt verbonden met de naam van de donor, waarbij de sleutel wordt bewaard door de beheerder van het menselijk lichaamsmateriaal van de in § 4, bedoelde instelling.

§ 3. Elk menselijk lichaamsmateriaal wordt geïdentificeerd door een etiket dat wordt tenminste aangebracht op de eerste niet-steriele verpakking en waarop de in dit artikel bedoelde informatie wordt vermeld of ernaar verwezen.

De instellingen bewaren de gegevens, schriftelijk of in elektronische vorm, die nodig zijn om de volledige traceerbaarheid in alle stadia te waarborgen, met inbegrip van de gegevens bedoeld in bijlage I tenminste gedurende 30 jaar vanaf:

a) hetzij het klinisch gebruik van het menselijk lichaamsmateriaal op de mens;

b) hetzij de distributie met het oog op een mogelijk ander gebruik dan bedoeld in a);

c) de vernietiging van het menselijk lichaamsmateriaal.

De toepassing van het vorige lid kan niet voor gevolg hebben dat de bedoelde gegevens langer dan 50 jaar worden bewaard.

§ 4. De bewaring van de in de in §§ 2 en 3, tweede lid, bedoelde gegevens vindt plaats in de instelling die onmiddellijk na de wegneming de verkrijging verricht.

In geval van toepassing van artikel 8, § 2, derde lid, van de wet, worden de in §§ 2 en 3, bedoelde gegevens bewaard door de bank voor menselijk lichaamsmateriaal die verantwoordelijk is zoals bedoeld in artikel 8, § 2, vierde lid, van de wet.

[...]

Bijlage IV bij voornoemd koninklijk besluit van 12 maart 2012

Selectiecriteria en biologische testen van donors van gameten, embryo's, gonaden, fragmenten van gonaden en met het oog op geassisteerde voortplanting

1. Partnerdonatie voor direct gebruik, zonder bewaring of bewerking.

In geval van partnerdonatie van mannelijke gameten voor direct gebruik kunnen de donorselectiecriteria voor donors en de laboratoriumtests vervallen.

2. Partnerdonatie, niet voor direct gebruik zoals bedoeld in punt 1.

Voor bewerkte en/of bewaarde gameten, gonaden, fragmenten van gonaden, embryo's en gameten waaruit embryo's die zullen gecryopreserveerd worden, zullen voortkomen, gelden de onderstaande criteria.

2.1. De voor de donor verantwoordelijke arts gaat op basis van de medische anamnese van de patiënt en de therapeutische indicaties na of de donatie gerechtvaardigd is en veilig voor de ontvanger en het (de) eventueel eruit voortkomende kind(eren), en documenteert dit.

2.2. De volgende biologische testen moeten worden uitgevoerd om het risico op kruisbesmetting te beoordelen:

- anti-HIV-1,2
- HBsAg
- anti-HBc
- anti-HCV

- test tot het opsporen van syfilis

Indien het gaat om sperma dat voor intra-uteriene inseminatie wordt bewerkt en niet wordt opgeslagen en indien de instelling kan aantonen dat met het risico op kruisbesmetting en blootstelling van personeel rekening gehouden is door gebruik te maken van gevalideerde processen, worden de biologische tests niet noodzakelijk uitgevoerd.

2.3. Indien de uitslagen van de testen op HIV 1 en 2, hepatitis B of hepatitis C positief of niet beschikbaar zijn, of indien bekend is dat aan de donor een infectierisico verbonden is, moet worden gezorgd voor een systeem voor afzonderlijke bewaring.

2.4. Er worden tests op HTLV-I-antilichamen uitgevoerd bij donors die wonen in of komen uit een gebied met een hoge incidentie van die infectie of met seksuele partners of ouders uit een dergelijk gebied.

2.5. In bepaalde situaties kunnen verdere testen nodig zijn, afhankelijk van de reis- en blootstellingsanamnese van de donor en de kenmerken van het gedoneerde menselijk lichaamsmateriaal (bv. RhD, malaria, CMV, T. cruzi).

2.6. Positieve uitslagen hoeven geen beletsel te zijn voor partnerdonatie.

3. Donatie door een andere persoon dan de partner,

Voor het gebruik van gameten, embryo's en gonaden of fragmenten van gonaden voor andere doeleinden dan partnerdonatie gelden de onderstaande criteria.

3.1. De donors worden geselecteerd op basis van hun leeftijd, gezondheid en medische anamnese aan de hand van een vragenlijst en een gesprek met een bevoegde, daartoe opgeleide beoefenaar van een gezondheidsberoep. Deze beoordeling omvat alle relevante factoren die kunnen bijdragen tot het identificeren en uitselecteren van personen wier donatie gevaarlijk zou kunnen zijn voor de gezondheid van anderen, zoals de eventuele overdracht van ziekten (bij voorbeeld seksueel overdraagbare aandoeningen), of voor de eigen gezondheid (bij voorbeeld superovulatie, sedatie, de risico's van de eicelafname of de psychologische gevolgen van het donorschap).

3.2. De donors moeten negatief reageren op testen op HIV 1 en 2, HCV, HBV en syfilis op een serum- of plasmamonster, overeenkomstig de bepalingen van bijlage VI, punt 1.1. Daarenboven moeten spermadonoren negatief reageren op een test op Chlamydia op een urinemonster getest met behulp van de nucleïnezuuramplificatietechniek (NAT).

3.3. Er worden tests op HTLV-I-antilichamen uitgevoerd bij donors die wonen in of komen uit een gebied met een hoge incidentie van die infectie of met seksuele partners of ouders uit een dergelijk gebied.

3.4. In bepaalde situaties kunnen verdere testen nodig zijn, afhankelijk van de anamnese van de donor en de kenmerken van het gedoneerde menselijk lichaamsmateriaal (bv. RhD, malaria, CMV, Trypanosma cruzi).

3.5. Voor autologe donors gelden de bepalingen van punt 2.1.1 van bijlage II.

3.6. Nadat hiervoor de toestemming is verleend wordt er:

a) een genetische screening uitgevoerd op autosomaal recessieve genen waarvan op grond van internationale wetenschappelijke gegevens bekend is dat zij in de etnische achtergrond van de donor voorkomen;

b) een beoordeling gemaakt van het risico van overdracht van erfelijke aandoeningen waarvan bekend is dat zij in de familie voorkomen.

De ontvanger wordt op volledige en begrijpelijke wijze voorgelicht over de betreffende risico's en de maatregelen die ter beperking daarvan zijn genomen.

4. Algemene voorwaarden voor het bepalen van biologische merkers.

4.1. De tests worden uitgevoerd overeenkomstig de punten 2.1 en 2.2 van bijlage VI.

4.2. Bloedmonsters worden op het tijdstip van de donatie afgenomen.

4.3. Donaties van gameten, embryo's, gonaden en fragmenten van gonaden door anderen dan de partner of donaties van gameten met het oog op het gebruik van overtallige embryo's worden minimaal 180 dagen in quarantaine gehouden, waarna de testen opnieuw worden uitgevoerd. Indien het bloedmonster van de donor op het tijdstip van de donatie ook met behulp van de nucleïnezuuramplificatietechniek (NAT) wordt getest op HIV, HBV en HCV, kunnen het onderzoek van een tweede bloedmonster, evenals de hierboven bedoelde quarantaine, komen te vervallen. De herhalings testen kunnen ook vervallen wanneer de bewerking een inactiveringsstap omvat die voor de betrokken virussen gevalideerd is.

[...]

Bijlage VII bij voornoemd koninklijk besluit van 12 maart 2012

Diverse bepalingen die verband houden met kwaliteit en veiligheid van de werkzaamheden in de instellingen

A. Organisatie en beheer

1. Er wordt een beheerder van het menselijk lichaamsmateriaal aangewezen die de in de wet bedoelde kwalificaties heeft, evenals een praktijkervaring van ten minste twee jaar inzake beheer van menselijk lichaamsmateriaal, met inbegrip van kwaliteit, veiligheid en traceerbaarheid.

2. Een instelling beschikt over een organisatiestructuur en operationele procedures die afgestemd zijn op de handelingen waarvoor een erkenning wordt gevraagd; er is een organisatieschema waarin de verantwoordingsplicht en de hiërarchische structuur duidelijk zijn.

3. De beheerder van het menselijk lichaamsmateriaal is verantwoordelijk voor de werkzaamheden van de instelling, zoals de selectie van donoren, de beoordeling van de klinische gegevens van het gebruikte menselijk lichaamsmateriaal en daar waar nodig de interactie met klinische gebruikers.

4. Er wordt een gedocumenteerd kwaliteitssysteem toegepast met betrekking tot de handelingen waarvoor een erkenning wordt gevraagd in overeenstemming met de in de wet en de in dit besluit vastgestelde normen.

5. Er wordt voor gezorgd dat de risico's bij het gebruiken en hanteren van menselijk lichaamsmateriaal geïnventariseerd en tot een minimum beperkt worden, waarbij een kwaliteits- en veiligheidsniveau gehandhaafd wordt dat is afgestemd op het beoogde doel van het menselijk lichaamsmateriaal. Dit omvat met name de risico's die verbonden zijn aan de procedures, omgevingscondities en gezondheidstoestand van het personeel in de instelling in kwestie.

6. Overeenkomsten tussen instellingen en derden voldoen aan de bepalingen van de wet en dit besluit. In de overeenkomsten met derden worden de voorwaarden voor de samenwerking en de verantwoordelijkheden vastgelegd, alsmede de protocollen die moeten worden gevolgd om aan de benodigde prestatie-eisen te voldoen.

7. Er is een gedocumenteerd systeem, onder toezicht van de beheerder van het menselijk lichaamsmateriaal, om te bevestigen dat het menselijk lichaamsmateriaal voldoet aan de

benodigde veiligheids- en kwaliteitsspecificaties, zodat zij kunnen worden vrijgegeven en gedistribueerd.

8. De voor het geval van bedrijfsbeëindiging overeenkomstig de wet afgesloten overeenkomsten en vastgestelde procedures omvatten traceerbaarheidsgegevens en gegevens betreffende de kwaliteit en de veiligheid van het menselijk lichaamsmateriaal.

9. Er is een gedocumenteerd systeem waarmee het mogelijk is elke eenheid menselijk lichaamsmateriaal in alle stadia van de handelingen te identificeren.

B. Personeel

1. Instellingen beschikken over voldoende personeel dat gekwalificeerd is voor de taken die het uitvoert. De bekwaamheid van het personeel wordt met passende tussenpozen, die zijn gespecificeerd in het kwaliteitssysteem, geëvalueerd.

2. Alle personeelsleden hebben een duidelijke, gedocumenteerde en actuele functieomschrijving. Hun taken, verantwoordelijkheden en verantwoordingsplicht zijn duidelijk gedocumenteerd en begrepen.

3. Het personeel krijgt een basisopleiding, de nodige bijscholing bij verandering van de procedures of ontwikkeling van de wetenschappelijke kennis en geschikte mogelijkheden voor verdere relevante beroepsontwikkeling.

Het opleidingsprogramma waarborgt en documenteert dat elk individu:

a) over aantoonbare bekwaamheid beschikt voor het uitvoeren van zijn aangewezen taken;

b) beschikt over voldoende kennis van en inzicht in de wetenschappelijke en/of technische processen en principes die van belang zijn voor zijn aangewezen taken;

c) inzicht heeft in het organisatorische kader, het kwaliteitssysteem en de gezondheids- en veiligheidsvoorschriften van de instelling waar het werkzaam is;

d) voldoende geïnformeerd is over de ruimere ethische, juridische en wettelijke context van zijn werkzaamheden.

C. Apparatuur en materiaal

1. Alle apparatuur en materiaal is ontworpen en wordt onderhouden in overeenstemming met het beoogde doel en levert zo min mogelijk gevaar op voor de ontvangers en het personeel.

2. Alle kritische apparatuur en technische voorzieningen worden geïdentificeerd en gevalideerd, regelmatig gecontroleerd en preventief onderhouden volgens de aanwijzingen van de fabrikant. Indien apparatuur of materiaal van invloed is op kritische bewerkings- of bewaringsparameters (bij voorbeeld temperatuur, druk, aantal deeltjes, microbiologische besmettingsniveaus), worden die parameters geïdentificeerd en adequaat gecontroleerd, met inbegrip van waarschuwingen, alarmen en corrigerende maatregelen zoals vereist, om storingen en defecten op te sporen en te waarborgen dat de kritische parameters steeds binnen aanvaardbare grenzen blijven. Alle apparatuur die een kritische meetfunctie heeft, wordt geijkt aan een standaard, indien die beschikbaar is.

3. Nieuwe en gerepareerde apparatuur wordt bij de installatie getest en vóór gebruik gevalideerd. De testresultaten worden gedocumenteerd.

4. Alle kritische apparatuur wordt regelmatig onderhouden, gecontroleerd, gereinigd, gedesinfecteerd en ontsmet; deze handelingen worden geregistreerd.

5. Er zijn procedures voor het functioneren van elk kritisch apparaat, waarin wordt beschreven wat bij storing of falen moet worden gedaan.

6. In de procedures voor de handelingen waarvoor een erkenning wordt gevraagd, zijn voor alle kritische materialen en reagentia specificaties vastgelegd. Met name zijn specificaties vastgesteld voor toevoegingen (bv. oplossingen) en verpakkingsmateriaal. Kritische reagentia en materialen voldoen aan gedocumenteerde eisen en specificaties en indien van toepassing, aan de bepalingen van het koninklijk besluit van 18 maart 1990 betreffende de medische hulpmiddelen en het koninklijk besluit van 14 november 2001 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.

D. Gebouwen en voorzieningen

1. Een instelling beschikt over passende voorzieningen voor het uitvoeren van de handelingen waarvoor een erkenning wordt gevraagd, in overeenstemming met de in dit besluit vastgestelde normen.

2. Indien in het kader van deze handelingen menselijk lichaamsmateriaal wordt bewerkt terwijl deze aan de omgeving blootgesteld is, vindt die bewerking plaats in een omgeving met een gespecificeerde luchtkwaliteit en reinheid, zodat het risico van besmetting, inclusief kruisbesmetting tussen donaties, zo klein mogelijk is. De doeltreffendheid van deze maatregelen wordt gevalideerd en gemonitord.

3. Behoudens punt 4 komt de luchtkwaliteit zoals beoordeeld aan de hand van het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden, indien menselijk lichaamsmateriaal tijdens de bewerking aan de omgeving worden blootgesteld en daarna geen microbiële inactivatie ondergaat, overeen met klasse A zoals omschreven in de huidige versie van bijlage 1 bij de European Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) en bijlage IV van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, waarbij de achtergrondomgeving geschikt is voor het bewerken van het betrokken menselijk lichaamsmateriaal en wat het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden betreft ten minste overeenkomt met GMP-klasse D.

In afwijking tot het vorige lid, is voor de achtergrondomgeving vereist dat het aantal kolonievormende eenheden ten minste overeenkomst met GMP-klasse C, in plaats van GMP-klasse D, in de gevallen waarin cellen die tijdens de bewerking worden blootgesteld aan de omgeving, evenals voor hartkleppen, vaten en greffen van het locomotorisch stelsel.

De in het vorige lid bepaalde vereiste is niet van toepassing in het geval van gebruik in een functioneel gesloten systeem of voor gameten; in deze gevallen volstaat dat het aantal kolonievormende eenheden ten minste overeenkomt met GMP-klasse D.

4. Minder stringente omgevingscondities met betrekking tot klasse A dan aangegeven in punt 3, kunnen aanvaardbaar zijn voor zover:

a) hetzij er een gevalideerde microbiële inactivatie of gevalideerde eindsterilisatie wordt toegepast;

b) hetzij er aangetoond is dat blootstelling aan een omgeving van klasse A schadelijk is voor de vereiste eigenschappen van het betrokken menselijk lichaamsmateriaal;

c) hetzij er aangetoond is dat de wijze waarop en de weg waarlangs het menselijk lichaamsmateriaal aan de ontvanger worden toegediend, van dien aard zijn dat het risico op overdracht van een bacteriële of fungale infectie naar de ontvanger aanzienlijk kleiner is dan bij transplantatie van menselijk lichaamsmateriaal;

d) hetzij het technisch niet mogelijk is om het vereiste proces in een omgeving van klasse A uit te voeren, bij voorbeeld als voor bepaalde apparatuur in de bewerkingsruimte speciale eisen gelden die niet geheel te verenigen zijn met klasse A.

5. Een in punt 4, onder a) tot en met d), bedoelde omgeving wordt gespecificeerd. Er wordt aangetoond en gedocumenteerd dat de gekozen omgeving het vereiste kwaliteits- en veiligheidsniveau heeft, waarbij in ieder geval wordt gelet op het beoogde doel, de wijze van toepassing en de immunestatus van de ontvanger. In elke betrokken afdeling van de instelling worden geschikte kleding en uitrusting voor persoonlijke bescherming en hygiëne beschikbaar gesteld, alsmede schriftelijke hygiëne- en kledingvoorschriften.

6. Indien de handelingen waarvoor een erkenning wordt gevraagd het bewaren van menselijk lichaamsmateriaal omvat, worden de bewaarcondities die nodig zijn om de vereiste eigenschappen van het menselijk lichaamsmateriaal in stand te houden, waaronder relevante parameters als de temperatuur, de vochtigheid of de luchtkwaliteit, gespecificeerd.

7. Kritische parameters, waaronder temperatuur, vochtigheid, luchtkwaliteit, worden gecontroleerd, gemonitord en geregistreerd teneinde aan te tonen dat aan de gespecificeerde bewaarcondities wordt voldaan.

8. In de bewaarfaciliteiten is een duidelijke scheiding tussen menselijk lichaamsmateriaal dat nog niet is vrijgegeven en in quarantaine wordt gehouden, menselijk lichaamsmateriaal dat is vrijgegeven en menselijk lichaamsmateriaal dat is afgekeurd, zodat verwisselingen en kruisbesmetting worden voorkomen. Zowel in de quarantaineruimten als in de ruimten voor vrijgegeven menselijk lichaamsmateriaal, worden fysiek afgescheiden gedeelten of bewaarinrichtingen dan wel beveiligde compartimenten in de bewaarinrichtingen aangewezen voor het bewaren van bepaald menselijk lichaamsmateriaal die aan speciale criteria beantwoorden. Bedoelde speciale criteria zijn bij voorbeeld het feit dat menselijk lichaamsmateriaal met het oog op uitgesteld of autoloog gebruik worden bewaard of het gameten betreft met het oog op partnerdonatie.

9. De instelling beschikt over schriftelijke richtlijnen en procedures voor gecontroleerde toegang, reiniging en onderhoud, afvalverwijdering en voor continuïteit van de dienstverlening in een noodsituatie.

E. Documentatie en verslaggeving

1. Er is een systeem voor duidelijke, doeltreffende documentatie, correcte verslaggeving en registratie en goedgekeurde standaardpraktijkvoorschriften met betrekking tot de handelingen waarvoor een erkenning wordt gevraagd. De documentatie wordt op gezette tijden herzien en is in overeenstemming met de wet en dit besluit. Met het systeem moet worden bereikt dat de handelingen op gestandaardiseerde wijze worden verricht en dat alle stappen traceerbaar zijn: wegneming, codering, geschiktheid van donors, verkrijging, bewerking, preservatie, bewaring, vervoer, distributie of verwijdering of vernietiging, met inbegrip van aspecten van kwaliteitsbeheersing en -borging.
2. Voor elke kritische activiteit worden de hierbij betrokken materialen, uitrusting en medewerkers geïdentificeerd en gedocumenteerd.
3. Alle wijzigingen in documenten in de instellingen worden door daartoe geautoriseerd personeel gecontroleerd, gedateerd, goedgekeurd, gedocumenteerd en onmiddellijk ten uitvoer gelegd.
4. Er wordt een document controleprocedure ingesteld om de herzienings- en wijzigingshistoriek van documenten vast te leggen en te waarborgen dat alleen de actuele versies van documenten gebruikt worden.
5. De geregistreerde gegevens zijn aantoonbaar betrouwbaar en een werkelijke afspiegeling van de resultaten.
6. De gegevens worden op leesbare, onuitwisbare wijze geregistreerd; zij kunnen met de hand geschreven zijn of op een ander gevalideerd systeem met een elektronische drager worden opgeslagen.
7. Onverminderd artikel 6, § 3, tweede lid, van dit besluit worden alle geregistreerde gegevens, met inbegrip van ruwe gegevens, die essentieel zijn voor de veiligheid en kwaliteit van het menselijk lichaamsmateriaal, zo bewaard dat zij gedurende ten minste tien jaar na de vervaldatum, het klinische gebruik of de verwijdering toegankelijk zijn.

F. Kwaliteitsevaluatie

1. Er is een auditsysteem voor de werkzaamheden waarvoor een erkenning wordt gevraagd. Deze audits worden ten minste om de twee jaar door daartoe opgeleide en bevoegde personen op onafhankelijke wijze uitgevoerd, om de overeenstemming met de goedgekeurde protocollen en de wettelijke voorschriften na te gaan. De vaststellingen en de genomen corrigerende maatregelen worden gedocumenteerd.
2. Bij afwijkingen van de vereiste kwaliteits- en veiligheidsnormen wordt een gedocumenteerd onderzoek ingesteld, met inbegrip van een beslissing over de eventuele corrigerende en preventieve maatregelen.
Over de bestemming van niet-conform menselijk lichaamsmateriaal wordt beslist volgens schriftelijke procedures onder toezicht van de verantwoordelijke persoon en deze bestemming wordt geregistreerd.
Alle betrokken menselijk lichaamsmateriaal wordt geïdentificeerd en wordt het voorwerp van de nodige maatregelen.
3. Corrigerende maatregelen worden tijdig en doeltreffend gedocumenteerd, begonnen en voltooid. Na uitvoering worden de preventieve en corrigerende maatregelen op hun doeltreffendheid beoordeeld.
4. De instelling beschikt over processen om het functioneren van het kwaliteitssysteem te beoordelen met het oog op permanente, systematische verbetering.

[...]
