

Modaliteiten i.v.m. behandeling en aflevering van bloedproducten, KB 4.4.1996

**Publicatie : 1997-10-16**

MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN, VOLKSGEZONDHEID EN LEEFMILIEU

**4 APRIL 1996. Koninklijk besluit betreffende de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong**

Gelet op de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong inzonderheid artikelen 2, lid 1, 4, lid 1, 19 en 21, § 1 en § 2;

Gelet op het advies van de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid en Pensioenen, Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

HOOFDSTUK I. - Algemene bepalingen

Artikel 1. Voor de toepassing van dit besluit wordt verstaan onder :

1° een instelling : een inrichting met rechtspersoonlijkheid dat de afneming, de bereiding, de bewaring en de verdeling van bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong organiseert en al dan niet in een of meer centra is onderverdeeld.

2° een centrum : een afdeling van een instelling die, voor een welbepaald grondgebied, het geheel van de activiteiten van een instelling geheel of gedeeltelijk uitvoert;

3° het grondgebied : de geografische zone, waarin een instelling of een centrum gewoonlijk instaat voor donorwerving, afnemingen en aflevering van bloed en bloedderivaten;

4° geprogrammeerde autologe transfusie : de afneming van bloed uitgevoerd bij een persoon met het oog op het gebruik ervan bij een geprogrammeerde ingreep op diezelfde persoon.

5° de Minister : de Minister tot wiens bevoegdheid de Volksgezondheid behoort.

HOOFDSTUK II. - Regeling voor de erkenning van de instellingen en de centra

Art. 2. § 1. De instelling en, desgevallend, elk van de centra die ervan afhangen moeten afzonderlijk erkend zijn voor de taken die ze uitvoeren.

§ 2. Een instelling die een erkenning verlangt hetzij voor zichzelf, hetzij voor een centrum dat van haar afhangt, richt hiertoe, per aangetekend schrijven, een aanvraag tot de Minister samen met een memorie, aantonend dat de in het artikel 3 vastgestelde erkenningsvoorwaarden vervuld zijn.

§ 3. De arts-gezondheidsinspecteur van het ambtsgebied of een arts-ambtenaar van de dienst geneeskundepraktijk van het Ministerie van Volksgezondheid

voert het onderzoek uit en verricht de controle van de in het artikel 3 vermelde criteria en rapporteert aan de Minister.

§ 4. Indien is voldaan aan de in het artikel 3 vastgestelde voorwaarden, wordt de erkenning voor een welbepaalde periode, ten hoogste voor vijf jaar, door de Minister verleend. De erkenning kan op elk ogenblik worden ingetrokken indien de bepaling van dit besluit niet worden nagekomen.

§ 5. De in § 3 bedoelde personen kunnen ten allen tijde stalen afnemen volgens de algemeen aanvaarde regels en analyses laten uitvoeren in het laboratorium van het Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie.

§ 6. Het besluit tot weigering of tot intrekking van de erkenning wordt aan de instelling ter kennis gebracht.

§ 7. De instelling kan, per aangetekend schrijven, bij de Minister beroep aantekenen tegen een weigering of een intrekking van de erkenning. In dat geval stuurt de Minister het dossier voor advies aan de Hoge Gezondheidsraad van het Ministerie van Volksgezondheid. Het beroep is niet opschortend.

Art. 3. 1. Om erkend te worden en te blijven, moet de instelling :

1° over voldoende gekwalificeerd personeel beschikken om het geheel van de opdrachten uit te voeren.

2° functioneren onder de effectieve leiding van een geneesheer-specialist in de klinische biologie, die sedert minstens vijf jaar erkend is en die betrokken is bij de leiding van een transfusiecentrum en de praktijk van de transfusiegeneskunde beheerst;

3° een beroep kunnen doen op de diensten van een apotheker die verantwoordelijk is voor de controle, het materieel en de produkten bestemd voor de afneming, de bereiding, de bewaring en de verdeling van bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong;

4° beschikken over ten minste een eigen laboratorium dat de vastgestelde analyses uitvoert overeenkomstig de geldende kwaliteitscriteria;

5° over een gekwalificeerde arts beschikken die instaat voor de invoering en de opvolging van een programma voor kwaliteitsverzekering;

6° beschikken over lokalen en uitrusting die uitsluitend voorbehouden zijn voor de bereiding en de bewaring van bloed of bloedderivaten;

7° beschikken over lokalen en materieel voor de ontvangst, de ondervraging, het onderzoek, de afname en de verpozing van de donors en van de patiënten die zich aanmelden in het kader van een geprogrammeerde autologe transfusie;

8° een verzekering afsluiten ter dekking van de risico's die donors lopen tijdens de afneming, dan wel als gevolg of naar aanleiding ervan, ongeacht de oorsprong ervan.

Die verzekering moet eveneens de risico's dekken van alle ongevallen die derden kunnen overkomen door de schuld van donors tijdens de aanwezigheid van laatstgenoemden op de plaats van de afneming;

9° de Minister alle inlichtingen verstrekken die het hem mogelijk moeten maken de kostprijs van de therapeutische bloedprodukten van menselijke oorsprong te bepalen;

10° de Minister alle inlichtingen verstrekken die het mogelijk maken na te gaan in welke mate de instelling voldaan heeft aan haar verplichting om bij te dragen tot het dekken van de behoeften aan bloed en bloedderivaten.

§ 2. Om erkend te worden en te blijven moet het centrum minstens :

1° over voldoende gekwalificeerd personeel beschikken om het geheel van de opdrachten uit te voeren.

2° over een geneesheer specialist in de klinische biologie beschikken;

3° een beroep kunnen doen op de diensten van een apotheker die verantwoordelijk is voor de controle, het materieel en de produkten bestemd voor de afneming, de bereiding, de bewaring en de verdeling van bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong

4° beschikken over lokalen en uitrusting die uitsluitend voorbehouden zijn voor de bereiding en de bewaring van bloed of bloedderivaten;

5° beschikken over lokalen en materieel voor de ontvangst, de ondervraging, het onderzoek, de afname en de verpozing van de donors en van de patiënten die zich aanmelden in het kader van een geprogrammeerde autologe transfusie;

6° een verzekering afsluiten ter dekking van de risico's die donors lopen tijdens de afneming, dan wel als gevolg of naar aanleiding ervan, ongeacht de oorsprong ervan.

Die verzekering moet eveneens de risico's dekken van alle ongevallen die derden kunnen overkomen door de schuld van donors tijdens de aanwezigheid van laatstgenoemden op de plaats van de afneming.

Hoofdstuk III. - Verplichtingen van de instelling en de centra

Afdeling 1. - Algemene verplichtingen van de instelling en van haar centra

Art. 4. Een instelling en haar centra moeten :

1° bijdragen tot het dekken van de behoeften aan bloed en bloedderivaten door in te staan voor de afneming, de bereiding, de bewaring en de verdeling van bloed en bloedderivaten, en dit overeenkomstig de bepalingen van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong.

2° instaan voor de controle van de kwaliteit van de afgenomen, bewaarde en afgeleverde produkten en alle middelen aanwenden ter voorkoming van overdraagbare aandoeningen via bloed of bloedderivaten;

3° gevolg geven aan aanvragen van artsen en verzorgingsinstellingen;

4° instaan voor de afnemingen die nodig zijn voor de geprogrammeerde autologe transfusie;

5° bijdragen tot de inzameling van het nodige plasma voor de produktie van stabiele bloedderivaten.

Om dat doel te bereiken, de Minister bepaalt jaarlijks het minimale volume plasma dat per centrum dient gepreleveerd te worden, als een percentage van

het volume aan rode bloedcellen, door het centrum afgenomen ten behoeve van de voorziening in rode bloedcellen.

Afdeling 2. - Regeling voor de uitvoering van de bijzondere verplichtingen van de instelling en de centra

Onderafdeling 1. - De donors

Art. 5. § 1. De instelling en de centra moeten :

1° donors werven;

2° ze ondervragen en onderwerpen aan de klinische en biologische onderzoeken in de gevallen waarin die onderzoeken door de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong zijn vereist;

§ 2. De instelling of het centrum houdt een register bij, waarin de donors ingeschreven worden en dat inzonderheid de volgende vermeldingen omvat :

1° de identiteit van de bloedgever (naam en voornamen, geslacht, geboorteplaats en -datum, adres);

2° de nauwkeurige opgave van de bloedgroep ABO en Rhesus-factor;

3° de relevante anamnestiche inlichtingen eventueel onder codevorm;

4° de data, de hoeveelheden en de codenummers van de bloedafnemingen;

5° de data, de hoeveelheden en de codenummers van de bloedafnemingen die zijn verricht met het oog op een geprogrammeerde autologe transfusie, alsook de datum van de ingreep tijdens welke de autologe giften zullen worden gebruikt;

6° de resultaten van de laboratoriumonderzoeken met datum.

De in het artikel 3, § 1, 2° en § 2, 2° bedoelde personen, zijn verantwoordelijk voor het register bedoeld in het vorige lid, overeenkomstig het artikel 7, lid 1, van de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levensfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens.

§ 3. De behoorlijk ingevulde en ondertekende medische vragenlijsten, evenals de andere dokumenten met betrekking tot de afnemingen, worden door de instelling gedurende 10 jaar bewaard op de drager naar zijn keuze.

§ 4. Het centrum stelt de donors in het bezit van een kaart, waarop hun identiteit en donornummer, evenals de vermelding van hun bloedgroep ABO en Rhesus-factor voorkomen.

Onderafdeling 2. - Bijzondere bloedafnemingen

Art. 6. § 1. Wanneer bij patiënten bloed wordt afgenomen zoals bedoeld in het artikel 1, 4°, dient dit te worden uitgevoerd in voor hen voorbehouden lokalen en in nauwe samenwerking met de artsen die voor de behandeling van die patiënt verantwoordelijk zijn.

§ 2. De hematopoïetische stamcellen kunnen alleen worden afgenomen in nauwe samenwerking met de artsen die verantwoordelijk zijn voor de behandeling van de patiënten voor wie die stamcellen bestemd zijn.

Onderafdeling 3. - De bewaring en de bereiding van bloed en bloedderivaten

Art. 7. De instelling en haar centra zijn bovendien verplicht :

- 1° te voorzien in de fractionering van vol bloed alsook in de bereiding van concentraten van rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes. Deze componenten kunnen worden verkregen via verschillende technieken, die de steriliteit van het eindprodukt moeten waarborgen;
- 2° voorraden aan te leggen van bloed, van componenten en derivaten ervan en ze te bewaren overeenkomstig de bepalingen van dit besluit;
- 3° desgevallend voorraden bloed en bloedderivaten aan te leggen buiten de lokalen van de instelling of van de centra die ervan afhangen, teneinde aan dringende behoeften te kunnen voldoen; het beheer van die voorraden en de verantwoordelijkheden die eruit voortvloeien worden in een overeenkomst tussen de betrokken partijen geregeld;

#### Onderafdeling 4. - De bewaring en de bereiding van labiele bloedderivaten

Art. 8. 1° Het gebruik van plastic sets is toegelaten onder de voorwaarden bepaald in de bijlage bij dit besluit.

2° Gebruikte steriele antistollings en bewaarmiddelen mogen niet toxisch zijn voor de ontvanger en moeten vrij zijn van pyrogene stoffen.

Art. 9. De inlichtingen vermeld op elke afgegeven eenheid en op de referentiebuizen moeten de opspoorbaarheid ervan verzekeren.

Art. 10. De bewaring van menselijk vol bloed of van zijn derivaten moet onder de hieronder vermelde voorwaarden geschieden :

##### A. Menselijk vol bloed.

Tot dat het wordt gebruikt moet het produkt op een temperatuur van + 2 °C tot + 6 °C worden bewaard. Tijdens die periode mag het aan die temperatuur niet worden onttrokken, tenzij gedurende de minimale tijd die voor het onderzoek of vervoer ervan nodig is.

##### B. Erythrocytenconcentraat.

Erythrocytenconcentraten, die bereid zijn uit bloed dat in een gesloten systeem werd opgevangen en als zodanig vrij is van elke besmettingsmogelijkheid veroorzaakt door de bereiding, mogen getransfuseerd worden mits zij beantwoorden aan de gestelde voorwaarden in punt A.

Erythrocytenconcentraten, bewaard door bevroering bij zeer lage temperatuur en beschermd tegen hemolyse, kunnen gedurende tien jaar na de afneming bewaard worden als de bewaringstemperatuur - 80 °C is, en onbeperkt bewaard worden in vloeibaar stikstof bij -170 °C. Na de ontdooiing, mogen ze niet langer dan 24 uur worden bewaard.

##### C. Bloedplaatjesconcentraten.

Deze produkten worden bereid in een gesloten systeem, hetzij uitgaande van menselijk vol bloed, hetzij door middel van een celseparator. Deze derivaten moeten bewaard worden bij een temperatuur tussen + 20 °C en + 24 °C onder voortdurend schudden. In die omstandigheden kunnen zij 72 uur worden bewaard.

Als gebruik gemaakt wordt van speciaal daartoe ontworpen zakken, dan mogen zij bewaard worden gedurende 5 dagen. Indien het gesloten systeem wordt doorbroken, dan wordt de bewaringsduur teruggebracht tot 24 uur.

D. Leucocytenconcentraat.

Dit derivaat, bereid in een gesloten systeem door middel van een celseparator, moet zo snel mogelijk toegediend worden. Indien het opgeslagen moet worden, dan moet dit gebeuren bij een temperatuur van + 20 °C tot + 24 °C. De bewaringsperiode mag nooit meer dan 24 uur bedragen.

E. Bevroren vers menselijk plasma.

Bevroren vers menselijk plasma moet in steriele plastic zakjes worden bewaard, bij een temperatuur van - 20 °C tot - 40 °C.

Bevroren vers menselijk plasma gebruikt als plasmasubstituut mag slechts gebruikt worden voor geprogrammeerde autologe transfusies.

F. Bevroren vers menselijk plasma, virus-geïnactiveerd.

Het bevroren vers menselijk plasma, virus-geïnactiveerd moet bewaard worden in verpakkingen die daartoe bestemd zijn. De geldigheidsduur van het produkt bedraagt 3 maanden indien bewaard bij een temperatuur van - 18 °C tot - 25 °C, 6 maanden indien bewaard tussen - 25 °C en - 30 °C, en 1 jaar indien bewaard bij een temperatuur lager dan - 30 °C.

G. Bevroren vers menselijk plasma, als grondstof voor de productie van stabiele bloedderivaten wordt afgenomen volgens de voorschriften, bepaald in artikel 17 van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong. De bewaring ervan gebeurt volgens de voorschriften van artikel 10, E van dit besluit.

H. Stamcellen.

Deze cellen worden, na afneming, vervoerd, behandeld en diepgevroren volgens de gangbare technologie.

Art. 11. Menselijk vol bloed en zijn derivaten moeten aan onderstaande vereisten voldoen :

A. Menselijk vol bloed.

1° Het menselijk vol bloed, afgenomen op een passend anticoagulans, moet in essentie beschouwd worden als de basisgrondstof voor de productie van zijn labiele componenten en stabiele componenten;

2° In de totale hoeveelheid afgenomen menselijk bloed zijn het anticoagulans en de tarra niet inbegrepen;

3° Het volume van de antistollingsoplossing mag niet meer dan 22 % van het volume van het vol bloed bedragen;

4° De antistollingsoplossing mag niet toxisch zijn voor de ontvanger;

5° Er mogen geen antiseptische, bactericide of bacteriostatische stoffen in voorkomen;

6° Op het ogenblik van het gebruik ervan bij gewone temperatuur mag het bewaarde bloed niet gehemolyseerd zijn en mag het, noch klonters, noch geagglutineerde rode bloedcellen bevatten.

## B. Erythrocytenconcentraat.

### 1° Eenheid type "volwassene" :

- a) Het erythrocytenconcentraat voor volwassenen wordt verkregen door centrifugatie van menselijk vol bloed, afgenomen door middel van een gesloten systeem met meerdere zakken. Dit erythrocytenconcentraat mag, zonodig, worden gewassen;
- b) De suspensie mag geen enkele antiseptische, bactericide of bacteriostatische stof bevatten;
- c) De suspensie mag niet gehemolyseerd zijn. Zij mag, bij gewone temperatuur, noch klonters, noch geagglutineerde rode bloedcellen bevatten;
- d) De hematocrietwaarde moet zich bevinden tussen 0,55 en 0,70, indien het concentraat in suspensie gebracht is in een apart toegevoegde purine-verbindingen houdende vloeistof, of tussen 0,65 en 0,80 in alle andere gevallen. De controle van deze norm wordt verricht op 1 % van de eenheden met een minimum van 6 eenheden per maand.

### 2° Eenheid type "zuigeling" :

- a) Het erythrocytenconcentraat voor zuigelingen moet beantwoorden aan de normen voor het erythrocytenconcentraat voor volwassenen;
- b) De eenheid voor de zuigeling wordt verkregen op basis van een aanvangsvolume van 90 ml tot 100 ml menselijk vol bloed.

## C. Gedeleucocyteerd erythrocytenconcentraat.

1° het gedeleucocyteerd erythrocytenconcentraat is afkomstig van een eenheid erythrocytenconcentraat, zoals bepaald in punt B, 1° of B, 2°. De deleucocytering moet gebeuren conform de normen van de gebruikte technologie;

2° het gehalte aan leucocyten moet kleiner zijn dan  $5 \cdot 10^6$  leucocyten per eenheid. De controle van deze norm dient uitgevoerd op 1 % van de eenheden met een minimum van 6 eenheden per maand. Aan deze norm moet voldaan worden in meer dan 90 % van de geteste eenheden. Het aantal mag geenszins  $1 \cdot 10^7$  leucocyten overschrijden.

## D. CMV-negatief erythrocytenconcentraat.

Het CMV negatief erythrocytenconcentraat is afkomstig van een eenheid erythrocytenconcentraat zoals bepaald bij punt B, 1° of B, 2° en afgenomen bij een donor waarvan de CMV serologie negatief werd bevonden op het ogenblik van het afnemen.

## E. Bloedplaatjesconcentraat,

### 1° Standaard bloedplaatjesconcentraat :

- a) Het standaard bloedplaatjesconcentraat wordt bekomen door het centrifugeren van een eenheid menselijk vol bloed, binnen 8 uren na het afnemen. Het gebruik van isothermische systemen bij 20 °C laat toe de tijd voor centrifugatie op 18 uur te brengen;
- b) Zijn gehalte aan bloedplaatjes moet groter zijn dan  $0,5 \cdot 10^{11}$  per eenheid. De controle van deze norm gebeurt op 1 % van de eenheden met een minimum

van 4 eenheden per maand. Deze norm moet bereikt worden in 75 % van de geteste eenheden. Het gehalte aan bloedplaatjes van dit concentraat mag geenszins minder bedragen dan  $0,4 \cdot 10^{11}$ ;

- c) Het eindvolume van het concentraat ligt tussen 50 en 70 ml;
- d) De standaard bloedplaatjesconcentraten mogen op een steriele wijze in één verpakking tot een "pool" samengevoegd worden;
- e) Het eindvolume van de pool zal proportioneel zijn met het aantal bijeengevoegde eenheden;
- f) Elke maand wordt een steriliteitscontrole uitgevoerd op 4 pools van standaard bloedplaatjesconcentraat.

2° "Eén donor-bloedplaatjesconcentraat (EDP)" :

- a) Het één-donor bloedplaatjesconcentraat wordt verkregen van één enkele donor bij middel van een celseparator;
- b) Het gehalte aan bloedplaatjes van een één-donor bloedplaatjesconcentraat moet minimaal  $2,5 \cdot 10^{11}$  bedragen. De controle van deze norm moet gebeuren op alle eenheden.

Waarden, gelijk aan of groter dan deze norm moeten verkregen worden in 75 % van de geteste eenheden. Het aantal bloedplaatjes van dit één-donor concentraat mag geenszins kleiner zijn dan  $2 \cdot 10^{11}$ .

3° Een-donor-bloedplaatjes concentraat, leucocytenarm (EDP-LA) :

- a) Het leucocytenarme één-donor-bloedplaatjesconcentraat wordt verkregen van één enkele donor via de cytaferesetechniek;
- b) Het gehalte aan bloedplaatjes bedraagt minimaal  $4 \cdot 10^{11}$  per eenheid. Dit wordt geverifieerd voor alle EDP-LA.
- c) Het gehalte aan leucocyten bedraagt maximaal  $4 \cdot 10^8$ . De controle van deze norm moet gebeuren op 20 % van de eenheden.
- d) Waarden gelijk aan of groter dan de norm bepaald bij b), voor de bloedplaatjes en waarden gelijk aan of kleiner dan de norm bepaald bij c) voor de leucocyten, moeten verkregen worden bij 75 % van de geteste eenheden.
- e) Het gehalte aan bloedplaatjes van dit concentraat mag geenszins lager zijn dan  $3 \cdot 10^{11}$ , en zijn gehalte aan leucocyten mag geenszins hoger zijn dan  $0,5 \cdot 10^9$ .

4° Gedeleucocyteerd bloedplaatjesconcentraat :

- a) De verscheidene bloedplaatjesconcentraten zoals hierboven bepaald bij 1° en 2° mogen een deleucocytering ondergaan.
- b) De gedeleucocyteerde bloedplaatjesconcentraten moeten, vóór deleucocytering, beantwoorden aan de normen van de bloedplaatjesconcentraten bepaald bij 1°, b) en 2°, b).
- c) Het gehalte aan leucocyten moet lager zijn dan  $0,5 \cdot 10^7$  leucocyten per pool van concentraten zoals bepaald in 1° of per één-donor-concentraat zoals bepaald in 2°.
- d) De controle van deze waarden gebeurt bij 10 % van de eenheden met een minimum van 4 eenheden per maand. Waarden, gelijk aan of minder dan deze



normen moeten verkregen worden in 90 % van de geteste eenheden. Het aantal leucocyten mag geenszins hoger zijn dan het vijfvoud van deze norm.

5° Gedeleucocyteerd EDP-LA :

- a) Het EDP-LA, zoals bepaald in 3° mag een deleucocytering ondergaan;
- b) Het gehalte aan leucocyten na deleucocytering moet minder dan 1.106 per concentraat bedragen;
- c) De controle van deze waarden gebeurt bij 10 % van de eenheden met een minimum van 4 eenheden per maand. Waarden, gelijk aan of minder dan deze norm moeten verkregen worden in 90 % van de geteste eenheden. Het aantal leucocyten mag geenszins hoger zijn dan het vijfvoud van deze norm.

F. Leucocytenconcentraat :

1° Het leucocytenconcentraat wordt verkregen van één enkele donor via de cytaferesetechniek;

2° Het gehalte aan granulocyten ligt hoger dan 1.1010 granulocyten per eenheid. De controle van deze norm moet gebeuren bij elke eenheid.

G. Bestraalde bloedprodukten :

1° Het erythrocytenconcentraat zoals bepaald bij de punten B, 1°, B, 2°, C en D evenals de bloedplaatjesconcentraten zoals bepaald bij de punten E, 1° tot E, 5° mogen een bestraling ondergaan van 2.500 tot 5.000 rad ofwel 25 tot 50 gray;

2° De normen waaraan deze produkten moeten beantwoorden, zijn identiek aan deze van de beginconcentraten.

H. Bevroren vers menselijk plasma :

1° Het bevroren vers menselijk plasma wordt verkregen door centrifugatie van menselijk vol bloed en invriezing van het plasma binnen 6 uren na het afnemen. Gebruik van isotherme systemen bij 20 °C maakt het mogelijk de tijd tussen afname en invriezen uit te breiden tot 18 uur;

2° Dit produkt mag slechts gebruikt worden voor geprogrammeerde autologe transfusie.

I. Bevroren vers menselijk plasma, virus-geïnactiveerd :

1° Het bevroren vers menselijk plasma dat een virus-inactivering moet ondergaan wordt bekomen uit menselijk vol bloed, door centrifugering en invriezing van het plasma binnen 6 uur na afname. Gebruik van isotherme systemen bij 20 °C maakt het mogelijk de tijd tussen afname en invriezen uit te breiden tot 18 uur. Het plasma mag eveneens verkregen worden door plasmaferese. Met het bevroren vers menselijk plasma worden isogroep pools gemaakt, die een virusinactivering ondergaan door middel van een techniek die door de Hoge Gezondheidsraad gevalideerd en erkend is;

2° Het volume van een eenheid bevroren vers menselijk plasma, virus-geïnactiveerd bedraagt 200 ml;

3° De karakteristieken van elk lot bevroren vers menselijk plasma, virus-geïnactiveerd worden schriftelijk vastgelegd in een verslag. De

karakteristieken moeten beantwoorden aan volgende minimum normen :  
stollingsactiviteit van factor II, V, VIII, IX en XI hoger of gelijk aan 0,5 I.E./ml;  
4° De verslagen worden gearchiveerd in de instellingen of in de centra erkend voor de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van therapeutische bloedprodukten van menselijke oorsprong.

J. Bevroren vers menselijk plasma als grondstof voor stabiele derivaten (plasma voor fractionering) :

Plasma, beantwoordend aan de criteria van artikel 17 van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong, kan gebruikt worden als grondstof voor fraktionering onder volgende voorwaarden :

1° Het gebruikte antistollingsmiddel mag niet toxisch zijn, het mag geen pyrogenen bevatten, en er mag geen enkele antiseptische, bactericide of bacteriostatische stof aan toegevoegd zijn;

2° Het overhevelen van het plasma naar de opvangzak moet gebeuren op een aseptische wijze;

3° Het centrifugeren moet van zo'n kwaliteit zijn dat het aantal cellen in het plasma zo laag mogelijk is, en in elk geval lager dan 6.000 erythrocyten/|gml;

4° Dit plasma kan bekomen worden, hetzij door plasmaferese, hetzij door centrifugatie van vol bloed.

5° Plasma, dat zal gebruikt worden voor de bereiding van stollingsfactoren moet ingevroren worden binnen 6 uur na afneming.

Indien evenwel isotherme systemen bij 20 °C worden gebruikt, kan die tijdsperiode tot 18 uur worden verlengd.

Een temperatuur van - 30 °C of lager moet zo snel mogelijk, en zeker binnen een tijdsperiode van 90 min., bereikt worden;

6° Voor plasma, dat zal dienen voor de bereiding van specifieke gammaglobulinen, kan de Minister besluiten tot bijkomende voorwaarden in verband met de vermelde specificiteit.

Art. 12. Op elk recipiënt, dat menselijk vol bloed of één van zijn derivaten bevat en klaar is voor gebruik, moet een etiket zijn aangebracht waarop de hierna opgesomde algemene gegevens en bijzonderheden staan vermeld :

I. ALGEMEENHEDEN.

1° De naam van de instelling en van het centrum, alsook een nummer dat de identificatie van de donor mogelijk maakt, overeenkomstig het art. 5, lid 2, van de wet van 5 juli 1994 voormeld;

2° De aard van het produkt;

3° De vervaldatum van de geldigheid, volgens de in het huidige besluit bepaalde voorwaarden;

4° De bewaringsvoorwaarden;

5° De bloedgroep O, A, B of AB;

6° de Rhesus-groep, hetzij positief (Rh pos.) hetzij negatief (Rh neg.); de laatste aanduiding wordt alleen gebruikt wanneer uit de specifieke proeven is gebleken dat er geen antigenen C, D en E aanwezig zijn. De aanduiding Rh neg.

moet gevolgd worden door de vermelding dat het bloed herkomstig is van een persoon die tot de cde/cde-groep behoort. Die aanduiding is niet verplicht voor bevroren vers menselijk plasma virus-geïnactiveerd noch voor bevroren vers menselijk stamplasma.

## II. BIJZONDERE VERMELDINGEN.

### A. Voor het menselijk vol bloed :

- 1° Volume bloed in de eenheid;
- 2° Volume en samenstelling van de antistollingsoplossing;
- 3° De vermelding "Dit bloed is uitsluitend bestemd voor isogroeptransfusie" in de gevallen bepaald in artikel 16 van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong;
- 4° De verwittiging dat het produkt niet mag worden gebruikt indien het enig zichtbaar teken van ontaarding vertoont;
- 5° De verplichting, voor het gebruik ervan, ten minste de majorkruisproef te verrichten.

### B. Voor het erythrocytenconcentraat :

- 1° De vermeldingen opgesomd in A 2°, 4° en 5°;
- 2° Het volume van de suspensie rode bloedcellen en een indicatie waardoor de oorsprong ervan kan worden opgespoord;
- 3° Het volume en de samenstelling van de suspensievloeistof;
- 4° Indien gedeleucocyteerd, de vermelding "gedeucocyteerd";
- 5° Als voor de deucocytering het steriel gesloten systeem doorbroken werd, de vermelding "geldigheid teruggebracht tot 24 uur in standaard bewaringsvoorwaarden";
- 6° Indien getest om als CMV-negatief te worden afgeleverd, de vermelding "CMV-negatief";
- 7° Indien bestraald, de vermelding "bestraald".

### C. Voor het bloedplaatjesconcentraat :

- 1° Het aantal eenheden aanwezig in de verpakking en een aanduiding, die toelaat de oorsprong terug te vinden van het(de) produkt(en);
- 2° Het volume en de samenstelling van de suspensie- vloeistof;
- 3° Als het gaat om een één-donor-bloedplaatjesconcentraat, de vermelding "EDP" of "EDP -LA" naargelang het geval.
- 4° Indien gedeleucocyteerd, de vermelding "gedeucocyteerd";
- 5° Als voor de deucocytering het steriel gesloten systeem doorbroken werd, de vermelding "geldigheid teruggebracht tot 24 uur in standaard bewaringsvoorwaarden";
- 6° Indien bestraald, de vermelding "bestraald".
- 7° Naar gelang de noodzaak en in functie van de titel van natuurlijke agglutinen anti-A, anti-B of anti-A+B, moet de vermelding : "Enkel voor isogroeptransfusie" worden aangebracht.

### D. Voor het leucocytenconcentraat :

- 1° Het volume en het aantal leucocyten aanwezig in het concentraat;

2° Het volume en de samenstelling van de suspensie- vloeistof.

E. Voor het bevroren vers plasma, virus-geïnactiveerd :

1° Het volume, het procédé van virusinactivering, de aanwijzingen met betrekking tot de omstandigheden voor bewaring en opslag van het produkt, evenals het lotnummer moeten duidelijk op de verpakking van het produkt vermeld zijn;

2° Bij elke eenheid moet een bijsluiter geleverd worden waarin herinnerd wordt aan de criteria voor toediening van het produkt en waarin eventuele bijwerkingen worden beschreven.

F. Bevroren vers menselijk plasma als grondstof voor stabiele derivaten (plasma voor fractionering).

Een vermelding die de opspoorbaarheid mogelijk maakt en waarborgt.

Art. 13. In het raam van een geprogrammeerde autologe transfusie :

1° Moet de praktische organisatie van de afneming, de opslag en de distributie van het menselijk vol bloed en/of zijn componenten, het niet alleen mogelijk maken het produkt onmiddellijk op te sporen maar tevens elk risico vermijden van verwarring tussen stocks van homologe en autologe giften;

2° Moeten de biologische onderzoeken, vastgesteld in art. 16 van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloederivaten, uitgevoerd worden;

3° Moet op elk recipiënt met menselijk vol bloed of een component ervan een etiket worden aangebracht met, naargelang van het geval, de vermelding "Dit produkt (bloed of derivaat) moet uitsluitend worden voorbehouden voor de geprogrammeerde ingreep die zal worden verricht op... » aangevuld met de naam, de voornaam, het geslacht en de geboortedatum van de bestemming alsook met de datum van die ingreep en die van de afneming. Dit etiket moet ook de vermelding dragen "niet gebruiken indien het produkt enig zichtbaar teken van ontaarding vertoont";

4° Moeten de eenheden van menselijk vol bloed of van een component ervan, die zijn afgenomen en niet gebruikt, worden vernietigd.

HOOFDSTUK IV. - Opheffings-, overgangs- en slotsbepalingen

Art. 14. Het koninklijk besluit van 10 november 1971 betreffende de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van therapeutische bloedzelfstandigheid van menselijke oorsprong is opgeheven.

Art. 15. De instellingen en centra die werkzaam zijn op de datum van inwerkingtreding van dit besluit moeten ten laatste binnen zes maanden na die datum een aanvraag tot erkenning indienen.

Art. 16. Onze Minister van Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Ciergnon, 4 april 1996.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid en Pensioenen,

M. COLLA

Bijlage bij het koninklijk besluit van 4 april 1996 betreffende de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van therapeutische bloedprodukten van menselijke oorsprong.

Voorwaarden voor het gebruik van plastic zakken

§ 1. Normen voor de plastic bloedtransfusiezakken en -apparatuur.

- Het gebruikte plastic materiaal moet een efficiënte sterilisatie van de transfusie-apparatuur mogelijk maken, zonder ze te beschadigen.
- Het mag bij normale gebruiksomstandigheden geen vochtigheid, lucht, chemische stoffen of micro-organismen doorlaten.
- Het gebruikte materiaal moet voldoende doorzichtig zijn en blijven om een voortdurende visuele controle van de inhoud mogelijk te maken.
- Het materiaal en alle delen die in aanraking komen met het bloed en de antistollingsoplossing moeten chemisch en fysisch inert zijn tegenover het bloed of de conserverende oplossing en mogen binnen de periode waarvoor de fabrikant zich verantwoordelijk heeft gesteld, niet de minste wijziging van de inhoud teweegbrengen.
- De producenten en invoerders van plastic bloedtransfusiezakken en -apparatuur moeten, eventueel vertrouwelijk, aan de Minister van Volksgezondheid, de kwalitatieve en kwantitatieve lijst toesturen van de componenten, meer bepaald van de plastificeermiddelen, de vulstoffen, de toevoegsels, de kleefstoffen en de smeermiddelen van het plastic materiaal en van alle andere stoffen die voor de vervaardiging van de zakken zijn gebruikt. De resultaten van de controleproeven, waaraan elke partij zakken wordt onderworpen, moeten worden medegedeeld samen met het identificatienummer van de partij.

De fabrikant moet de toe te passen sterilisatiemethode vermelden en preciseren hoe het materiaal en de zak zich bij lage temperaturen gedragen, rekening houdend met de produkten die erin worden bevroren.

Niets mag worden gewijzigd in de samenstelling van de gebruikte materialen zonder voorafgaande mededeling en goedkeuring.

- Het plastic materiaal mag geen enkel zwaar metaal of verbinding daarvan bevatten.
- De apparatuur en de conserveeroplossing moeten steriel zijn, niet-toxisch en pyrogeenvrij; zij mogen bij normale gebruiksomstandigheden geen hemolytische werking hebben.

§ 2. Controle op de gebruiksklare zakken (of volledige apparatuur).

I. Chemische proeven.

De van 2 tot 11 genummerde chemische proeven worden verricht op een eluaat van de plastic stof, dat op hierna volgende wijze wordt bereid.

De chemische proeven 12 en 13 worden op de plastic stof zelf verricht.

1. Bereiding van het eluaat

De volledige controle wordt verricht op een hoeveelheid plastic stof van 1250 cm<sup>2</sup> (totale oppervlakte van de beide zijden van een plastic proeffolie). Het

monster waarop geen gedrukte aanduiding of etiket voorkomt, wordt in stukken van maximaal 10 cm<sup>2</sup> geknipt. De nodige lengte van de slangen, waarvan de wanddikte ongeveer 1 mm bedraagt, wordt als volgt berekend :

$$L = A/3,14 (D1 + D2)$$

waarbij :

A = de totale oppervlakte uitgedrukt in cm

D1 = de inwendige doorsnede uitgedrukt in cm

D2 = de uitwendige doorsnede uitgedrukt in cm

De slangen worden in stukken van 10 cm geknipt en overlans geopend.

De stukken plastic folie of slang worden in een kegelvormige fles gebracht van glas dat een hoge hydrolytische weerstand bezit en waarin 10 ml gebidistilleerd water aanwezig is per 50 cm<sup>2</sup> totale oppervlakte van de plastic stof.

De hals van de fles wordt afgedekt met een omgekeerd bekeerglas en de fles wordt nadien 30 minuten lang in een autoclaaf verhit bij een temperatuur van 110 °C en daarna snel afgekoeld tot kamertemperatuur.

Er hoeft geen rekening te worden gehouden met het eventueel enigszins aan elkaar kleven van de plastic monsters. Indien de plastic stoffen in aanraking zijn geweest met een antistollingsoplossing, moeten de stukken eerst in een zelfde fles met 100 ml koud gebidistilleerd water worden gewassen. De oplossing wordt enkele malen flink geschud en dan afgegoten, deze handeling wordt éénmaal herhaald.

Plastic stoffen die geen hoge temperaturen kunnen verdragen, kunnen 72 uur op een temperatuur van 70 °C worden gehouden, in plaats van in een autoclaaf te worden verhit.

Op overeenkomstige wijze wordt een controle vloeistof bereid met een gelijke hoeveelheid gebidistilleerd water in een tweede fles van gelijke kwaliteit; dezelfde controleverrichtingen worden erop uitgevoerd.

## 2. Onderzoek op oxydeerbare stoffen.

Bij 20 ml eluaat in een kegelvormige fles van glas met een hoge hydrolytische weerstand voegt men 20 ml 0,01 N kaliumpermanganaatoplossing en 1 ml 2 N zwavelzuur. Men laat het mengsel drie minuten koken en nadien snel afkoelen. Men voegt er dan 0,1 g kaliumjodide en 5 druppels stijfseeloplossing aan toe en men titreert met 0,01 N natrium-thiosulfaatoplossing (zegge n1 ml).

Dezelfde bewerkingen worden herhaald op 20 ml van de controle vloeistof (zegge n2 ml 0,01 N natriumthiosulfaat).

Het verschil (n2 - n1) ml is de hoeveelheid 0,01 N permanganaatoplossing die door oxydeerbare stoffen werd gereduceerd.

Grens : Er wordt niet meer dan 1 ml kaliumpermanganaat-oplossing gebruikt voor 10 ml van het eluaat.

## 3. Onderzoek op chloriden.

Bij 20 ml van het eluaat voegt men 15 druppels zilvernitraatoplossing en 1 ml verdund salpeterzuur. Nadat de oplossing, beveiligd voor hevig licht, 10 minuten heeft gestaan, is de eventuele troebelheid niet meer uitgesproken

dan die van een blanco-oplossing die 2 ml controlevloeistof met chloride (BF.V) bevat.

De reactie wordt waargenomen in Nessler-buizen, in de lengterichting, met een laagdikte van minimum 10 cm.

Grens : niet meer dan 4 microg/10 ml.

4. Onderzoek op sulfaten.

Bij 50 ml van het eluaat voegt men 1 ml verdund azijnzuur en 25 druppels bariumnitraatoplossing; men mengt met een roerstaafje. Wanneer de oplossing 15 minuten heeft gestaan is de eventuele troebelheid niet meer uitgesproken dan die van een blanco-oplossing die 12,5 ml controle-oplossing met sulfaat (BF.V) bevat.

De reactie wordt waargenomen in Nessler-buizen, in de lengterichting, met een laagdikte van minimum 10 cm.

Grens : niet meer dan 25 microg/10 ml.

5. Onderzoek op ammonium.

Het eluaat dat met een gelijke hoeveelheid water is verdund vertoont de reactie (B) op ammonium (BF.V) niet.

Grens : niet meer dan 20 microg/10 ml.

6. Onderzoek op fosfaten.

10 ml van het eluaat worden in een waterbad drooggedampt. Het residu vertoont de reactie op fosfaat (BF.V) niet.

Grens : niet meer dan 20 microg/10ml

7. Onderzoek op de zuurheidsgraad of de alkaliteit.

Een mengsel van 10 ml van het eluaat met 2 druppels fenolftaleïne mag niet rood kleuren; een rode kleur ontstaat wanneer maximum 0,4 ml 0,01 N natriumhydroxide-oplossing wordt toegevoegd. Die kleuring verdwijnt na toevoeging van 0,8 ml 0,01 N chloorwaterstofzuur. Wanneer men 5 druppels methyloord toevoegt, ontstaat opnieuw een rode of oranje-rode kleur.

8. Verdampingsrest.

100 ml eluaat worden volledig verdampt in een waterbad. De rest wordt gedroogd bij een temperatuur van 105 °C tot constant gewicht.

Grens : mag na afkoeling niet meer dan 5 mg wegen.

9. Helderheid.

Het eluaat is niet troebeler dan de controle-oplossing.

10. Kleur en geur.

De kleur noch de geur van het eluaat zijn verschillend van die van de controle-vloeistof.

11. Asrest.

2 g van het monster van het verpulverde plastic materiaal worden in een getarreeerde platinakroes verast zonder toevoeging van zwavelzuur. De rest wordt uitgegloeid tot constant gewicht. Ze wordt gebruikt voor de proef op zware metalen.

Grens : De asrest mag niet meer dan 2 mg wegen.

## 12. Onderzoek op zware metalen.

De asrest wordt behandeld met 1 ml verdund azijnzuur op kooktemperatuur. Nadat de vloeistof met 9 ml is verdund, wordt ze gefiltreerd : het filtraat geeft de reactie op zware metalen niet (BF.V).

## 13. Spectraalanalyse.

De spectraalanalyse van het eluaat mag niet de aanwezigheid aantonen van volgende elementen in hoeveelheden van meer dan 0,01 p.p.m. : arsenicum, cadmium, chroom, koper, lood, silicium, zilver, tin, kwikzilver.

## II. Biologische proeven.

### 1. Bereiding van het eluaat.

De biologische proeven 2 en 3 worden verricht op het volgens I.1. bereide eluaat waaraan pyrogeenvrij natrium-chloride is toegevoegd tot een eindconcentratie van 0,9 % g/v is bereikt. Men werkt met pyrogeenvrij glas.

### 2. Controle op de afwezigheid van pyrogenen.

Op het eluaat bereid volgens bovenvermelde techniek (II.1.) wordt de controle op de afwezigheid van pyrogenen verricht volgens de methode die door de BF.V is voorgeschreven. Het volume dat bij het konijn wordt geïnjecteerd is 25 ml per kg levend gewicht.

### 3. Onderzoek op acute toxiciteit.

Op het eluaat bereid volgens bovenvermelde techniek (II.1.) wordt de acute toxiciteit voor de muis bepaald volgens de methode A die door de BF.V wordt voorgeschreven.

### 4. Test ter bepaling van hemolytische effecten op de menselijke rode bloedcellen.

Een test ter bepaling van hemolytische effecten wordt verricht met het eluaat en de controle-oplossing, beide bereid volgens de in punt I.1. bepaalde methode.

#### Bereiding van het monster :

100 ml van het eluaat worden volledig verdampt in een waterbad. De rest wordt toegevoegd aan 5 ml natriumchloride-oplossing van 8,5 o/oo g/v.

#### Bereiding van de controle-oplossing.

Verdamp 100 ml van de controle-oplossing op een waterbad. De rest wordt toegevoegd aan 5 ml natriumchloride-oplossing van 8,5 o/oo g/v.

#### Hemolytisch stelsel.

Het vers bij een nuchtere bloedgever afgenomen en met een antistollingsmiddel gemengde bloed wordt gecentrifugeerd tot de rode bloedcellen volledig zijn neergeslagen. Met deze rode bloedcellen wordt in een NaCl-oplossing van 8,5 o/oo g/v een 10 % erythrocyten-suspensie bereid.

#### Methode :

Aan het monster en de controle-vloeistof wordt 1 ml van het hemolytische stelsel toegevoegd en dit wordt gedurende 30 minuten bij 37 °C in een broedstoof gehouden.



De suspensies worden gecentrifugeerd en de bovenste vloeistof wordt opgevangen.

De hemolyse wordt fotocolorimetrisch afgelezen in cellen die een optische diameter hebben van 10 mm; golflengte 540 nm.

Vergeleken met de NaCl-oplossing van 8,5 o/oo g/v die als blanco dienst doet, bedraagt de optische dichtheid van de controle-oplossing niet meer dan  $0,010 + 0,005$  en de optische dichtheid van het monster niet meer dan  $0,020 + 0,005$ .

5. Onderzoek op chronische toxiciteit.

Bovendien zal voor elk nieuw produkt een onderzoek op chronische toxiciteit worden verricht.

Dat onderzoek gebeurt volgens de methode die door de U.S. Pharm. XVII, bladz. 905, voor de controle van plastic zakken wordt aanbevolen door implantatie van stukken van het plastic materiaal in de paravertebrale spieren van het konijn.

III. Bacteriologische proeven.

1. Onderzoek op steriliteit.

Het onderzoek op steriliteit wordt uitgevoerd op de volledige gebruiksklare apparatuur.

Voor de apparatuur of zakken waarin zich een antistollings- of conserveeroplossing bevindt, wordt de oplossing aan het door de BF.V voorgeschreven onderzoek op steriliteit onderworpen.

Wanneer de apparatuur uit verschillende elementen bestaat zal men, vooraleer het onderzoek wordt verricht, de oplossing laten vloeien door de verschillende ruimten en slangen, die met het bloed in aanraking kunnen komen.

De apparatuur die wordt terhandgesteld zonder dat ze een oplossing bevat, moet worden onderworpen aan het onderzoek op steriliteit bepaald in de U.S. Pharmacopeia XVII, (blad 864, "Apparaturen voor transfusie en infusie, proeven op steriliteit"), dat erin bestaat 10 zakken van een aan het onderzoek onderworpen partij te spoelen met 40 ml voedingsbodem met thioglycolaat, die nadien gedurende 7 dagen bij  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  à  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$  in de broedstovf wordt gehouden.

2. Onderzoek op de ondoordringbaarheid voor micro-organismen.

De lege, volledige apparatuur, daarin begrepen de inrichting voor bloedafneming die eraan verbonden is, wordt gevuld met een geschikte voedingsbodem. Na afsluiting wordt ze in een autoclaaf gedurende 30 minuten bij een temperatuur van minstens  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  of door enige andere geschikte methode gesteriliseerd. Het steriliseermiddel moet verhinderen dat bactericide of bacteriostatische stoffen de voedingsbodem binnendringen of er in gevormd worden.

Na afkoeling wordt de apparatuur in een gesloten vat gebracht, dat tot een derde is gevuld met dezelfde voedingsbodem, die met een cultuur van *Serratia marcescens* is geënt.

Dat vat wordt gedurende 10 dagen bij kamertemperatuur geïncubeerd. Nadien moet de inhoud van de plastic recipiënten steriel zijn. In het vat moet een overvloedige ontwikkeling de vitaliteit aantonen van de Serratia-stam. Voor een voortdurend toezicht op de fabricage, moet voor elk type van apparatuur 1 o/oo en ten minste 10 apparaturen per partij worden gecontroleerd van de in dezelfde omstandigheden en met dezelfde partij grondstof vervaardigde toestellen.

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 4 april 1996.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid en Pensioenen,

M. COLLA