

CICERO

25 FEBRUARI 2000 NUMMER 3

TOPONDERZOEK IN EEN
SMETTELOOS LAB

Carl Zeiss
Tel. 0049 9342 3900
Fax 0049 9342 3900
SRL 2000 MC
ISO 9001
CE

INHOUD

COLOFON

Cicero is een veertiendaagse uitgave van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).
Oplage: 9.400
ISSN 0920-2900

Wvd. Hoofdredacteur/Bladmanager
Dirk Ketting

Redactie
Elmar Veerman

Eindredactie
Willem Schrama

Redactie/Medewerkers
Helle Bentveld (mededelingen),
Jolanda Hendriksen, Dirk Ketting
(fotoredactie), Mariëtte Koopman
(tekstcorr.), Lex Linsen, Pieter van
Megchelen, Willy van Strien,
Mirjam Hemerik (mededelingen),
Loek Zuyderduin (fotografie).

Redactieraad
prof.dr. J.G. van Dijk (voorzitter),
dhr. D. van Duijn, dhr. R. Fodde,
S. Rusman, K. van Rossum,
dr. J. Souverijn, mw. L. Koen

Druk en realisatie
Hofstad Druktechniek, Zoetermeer

Abonnementen
Jaarabonnement f 55,00
(studenten f 40,00).
Postabonnementen voor
medewerkers LUMC f 20,00

Correspondentie-adres
Bureau Voorlichting en Public Relations,
Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Telefoon
071-5262554 (redactie),
071-5268005 (administratie)

Telefax
071-5248134

E-mail
cicero@lumc.nl

Internet
<http://www.lumc.nl>



SCHONER KAN HET NIET

'Drie jaar denken en één jaar bouwen' heeft het gevegd, en er moest een complete verpleegafdeling verhuizen. Maar nu is het zo ver: de GMP-faciliteit op de tiende verdieping is geopend. In alle opzichten een smetteloze ruimte.



HET GROTE ONBEGRIIP

In zijn oratie 'Immunotherapie en de vertaalschijf in de medische wetenschap' hield prof. dr. J.H.F. Falkenburg een vurig pleidooi om een basaal-wetenschappelijke ontdekking ook daadwerkelijk klinisch toepasbaar te maken.



LONGEN EN HUN OMGEVING

'Ziekten van de long hebben deels een genetische basis, maar het is inmiddels duidelijk dat omgevingsfactoren een zeer belangrijke rol spelen.' Oratie van prof. dr. K.F. Rabe (Longziekten), waarin controverse onderwerpen niet werden geschuwd.



OP ZOEK NAAR EEN HEPATITIS C VACCIN

Twintig onderzoeksgroepen uit acht landen willen een vaccin ontwikkelen tegen hepatitis C, nu al de belangrijkste indicatie voor levertransplantatie. Prof. dr. W. J. M. Spaan (medische microbiologie LUMC) coördineert het onderzoek.

OOK IN DEZE CICERO

- Nog 200 geneeskundestudenten in de race
- Meer vooraanmeldingen
- Betere registratie van bloedproducten
- Nagasaki-prijs voor Prof. dr. J.J. Broerse
- Onderwijsprijs voor Dr. G. Maat
- De Overgave
- Een heel aparte wereld
- Prijs voor gentherapieonderzoek reuma
- Donor-afweercellen centraal op Boerhave-symposium
- LUMC-medewerkers niet discrimineren
- Boekje voor jonge beenmergdonoren
- Samen werken aan beeldvorming
- Mededelingen
- Omslag 4



Leids Universitair Medisch Centrum

SCHONER KÁN HET NIET

DOOR ELMAR VEERMAN

Celmateriaal dat bij patiënten wordt ingebracht, moet absoluut vrij zijn van ziektekiemen. Anderzijds mogen genetisch gemodificeerde virussen en organismen niet ontsnappen uit het laboratorium. Het bouwen van een laboratoriumcomplex dat beide vormen van eventuele besmetting tegelijk voorkomt was geen eenvoudige klus. Maar nu is het er: de GMP-faciliteit op de tiende verdieping, een plaats voor toponderzoek.

Drie jaar denken en één jaar bouwen' heeft het gevergd, en er moest een complete verpleegafdeling verhuizen. Maar nu is het zover: de GMP-faciliteit op de tiende verdieping is geopend. GMP staat voor 'Good Manufacturing Practice', een term die in de jaren zestig is ontstaan in de Japanse auto-industrie. Met auto's heeft het lab echter niets te maken. Wat gebeurt er dan wel?

Niemand kan dat beter uitleggen dan dr. A.R. Wafelman. Hij is van huis uit apotheker, werkte een tijdje in de farmaceutische industrie als manager kwaliteitsborging, en is sinds vier jaar in het LUMC actief met het opzetten van kwaliteitssystemen in de immunotherapie. Het nieuwe laboratoriumcomplex speelt daarin een sleutelrol. Sinds de opening op 22 februari zwaait hij er de scepter, per 1 april als sectiehoofd.

Wafelman: "GMP is een veelomvattend begrip. Het gaat niet alleen om bouwkundige voorschriften, maar ook om eisen aan de organisatie, aan documentatie van het werk en aan de scholing van degenen die het werk doen. Bijna alles is aan strenge regels gebonden. In ons geval zijn dat regels om te garanderen dat de producten die in het lab gemaakt worden zuiver zijn, vrij van ziektekiemen, en dat ze zonder gevaar voor de omgeving tot stand komen."

NIET VOOR ROUTINEKLUSSEN

De producten waar het om gaat zullen bijna altijd menselijke cellen zijn, bedoeld voor toediening aan individuele patiënten. Niet zelden zal het gaan om vormen van gentherapie, zo is de verwachting. De GMP-faciliteit wordt al enige tijd gebruikt door de onderzoeksgroep van prof. dr. J.H.F. Falkenburg om afweercellen voor leukemiepatiënten te selecteren en op te kweken. Ook het gemodificeerde kanariëpokenvirus dat nodig is bij een experimentele dikke-darmkankertherapie van de afdeling Heelkunde wordt hier toedieningsgereed gemaakt. Een drietal andere onderzoeksgroepen hoopt binnenkort in het complex aan de slag te kunnen. Meer past er voorlopig niet in.

Het is niet de bedoeling dat het laboratorium gebruikt gaat worden voor routineklussen, vertelt prof. dr. P. Vermeij. Hij is hoofd van de afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie (Apotheek), waar de kersverse GMP-sectie onder valt. "Je kunt het vergelijken met huren van een tennisbaan", zegt hij. "Onderzoeksgroepen mogen er een tijdlang werken, maar ze moeten na een bepaalde tijd weer plaats maken voor anderen. Nieuwe groepen uit het LUMC moeten ook de kans krijgen om het GMP-lab te gebruiken voor het maken van materiaal voor individuele patiënten in het kader van onderzoek. Voor grootschalige bereidingen moeten andere oplossingen worden gevonden."

De opening van de GMP-faciliteit betekent een versterking van de Leidse positie op het gebied van de immunotherapie en de gentherapie. Vermeij: "Dit maakt onderzoek mogelijk dat maar weinig anderen kunnen doen. Het is een ondersteunende faciliteit. Iedere LUMC-onderzoeksgroep die met relevante voorstellen komt, moet er

gebruik van kunnen maken. De mogelijkheden voor toponderzoek zijn weer een stukje uitgebreid."

DOOR VELE SLUIZEN

Het laboratoriumcomplex heeft een totale oppervlakte van 600 vierkante meter, waarvan ongeveer de helft in beslag wordt genomen door een zestal zogenaamde 'clean rooms' (kamers waar steriel gewerkt wordt). Het heeft veel gepuzzel gekost om dit deel van het complex te ontwerpen, verklaart sectiehoofd Wafelman. "We hadden te maken met tegenstrijdige eisen. De producten die in het lab worden gemaakt, moeten beschermd worden tegen besmetting vanuit de omgeving, maar tegelijkertijd mag het omgekeerde ook niet gebeu-



FOTO DIRK KETTING

DR. A.R. WAFELMAN

ren: je moet voorkomen dat het product de werker of de rest van het ziekenhuis kan besmetten."

Besmetting voorkomt men in een laboratorium onder andere door de luchtdruk in verschillende ruimten aan te passen. Lucht stroomt van plaatsen met een hoge naar ruimtes met een lagere luchtdruk en voert eventueel aanwezige micro-organismen mee. Overal bestaat de instroom uiteraard uit gefilterde lucht. Mag de omgeving niet besmet worden, dan werkt men doorgaans in een ruimte met onderdruk. Gaat het om bescherming van het product, dan is overdruk nodig.

"Wil je beide, dan heb je een probleem", aldus Wafelman. "We hebben dat als volgt opgelost: om het lab binnen te komen moet je je eerst verkleden. Alles moet uit, op ondergoed en sokken na. Dan een OK-pak aan en eroverheen een cleanroom-overall, in een sluis met lichte overdruk. Is dat gebeurd, dan ga je via een gang met nog méér overdruk naar één van de zes clean rooms, waar de luchtdruk neutraal is. Wil je de ruimte verlaten, dan moet dat aan de andere kant: de overall uit in een sluis waar juist onderdruk heerst, via een gang met iets minder onderdruk, en als laatste door nog een sluis waar de luchtdruk weer wat hoger is dan normaal. Ja, simpel is anders. Ik weet het niet helemaal zeker, maar het zou best kunnen dat deze constructie uniek is in de wereld."

ALLES WORDT GEMETEN

Het handhaven van de gewenste luchtdruk in iedere ruimte bleek de afgelopen maanden niet eenvoudig. Sensoren meten voortdurend de luchtdruk in alle vertrekken. De instroom en afzuiging van lucht wordt aan de meetwaarden aangepast. Wafelman: "Gebruik je een verkeerd type luchtinstroomrooster, dan gaat het mis. Dat weet ik nu ook uit ervaring, opgedaan tijdens de initiële validatie van het clean

room complex: in één van de ruimten blies de luchtinstroom rechtstreeks in de werkopening van een biohazardkast, waardoor de luchthuishouding ter plaatse verstoord werd. We passen de instroomrichting nu aan."

Er wordt meer gemeten dan de luchtdruk: temperatuur en luchtvochtigheid moeten ook binnen nauwe grenzen blijven. Bovendien worden van de meeste apparaten ook nog andere gegevens bijgehouden, zoals vloeistofniveaus. Alle sensoren geven hun informatie door aan het gebouwbeheersysteem van het LUMC. Komt een waarde boven of onder de gestelde limiet, dan gaat er een alarm af. "Nu is het nog zo dat er alleen bij de storingsdienst een bel gaat rinkelen", vertelt Wafelman. "Zij waarschuwen mij vervolgens. Op korte termijn willen we het echter zo regelen dat er direct ook hier een signaal wordt afgegeven."

Naast de zes clean rooms heeft de GMP-faciliteit twee chemische productielaboratoria. In het ene kunnen peptiden (ketens van aminozuren, overeenkomend met stukjes eiwit) naar wens worden geproduceerd, terwijl het andere laboratorium geschikt is om DNA-fragmenten te

maken uit losse bouwstenen. Ook is er een kamer waarin twee apparaten staan die cellen tellen. De rest van de 600 vierkante meter is nodig voor ondersteunende ruimten, waaronder een magazijn en een indrukwekkende reeks koelingapparaten, van gewone koelkasten tot stikstofvaten met een temperatuur van 170 graden onder nul.

EEN PLASJE PLANNEN

En natuurlijk ontbreken ook de toiletten niet in het complex. Zo maar een plasje tussendoor doen is er echter niet bij voor de analisten, want dat zou een flinke verkleedpartij en een tocht door alle luchtsluizen betekenen. Zoiets moet je dus gedegen plannen, zoals vrijwel alles binnen de GMP-faciliteit. ■

TOPONDERZOEK IN EEN NIEUW EN SMETTELOOS LABORATORIUM

