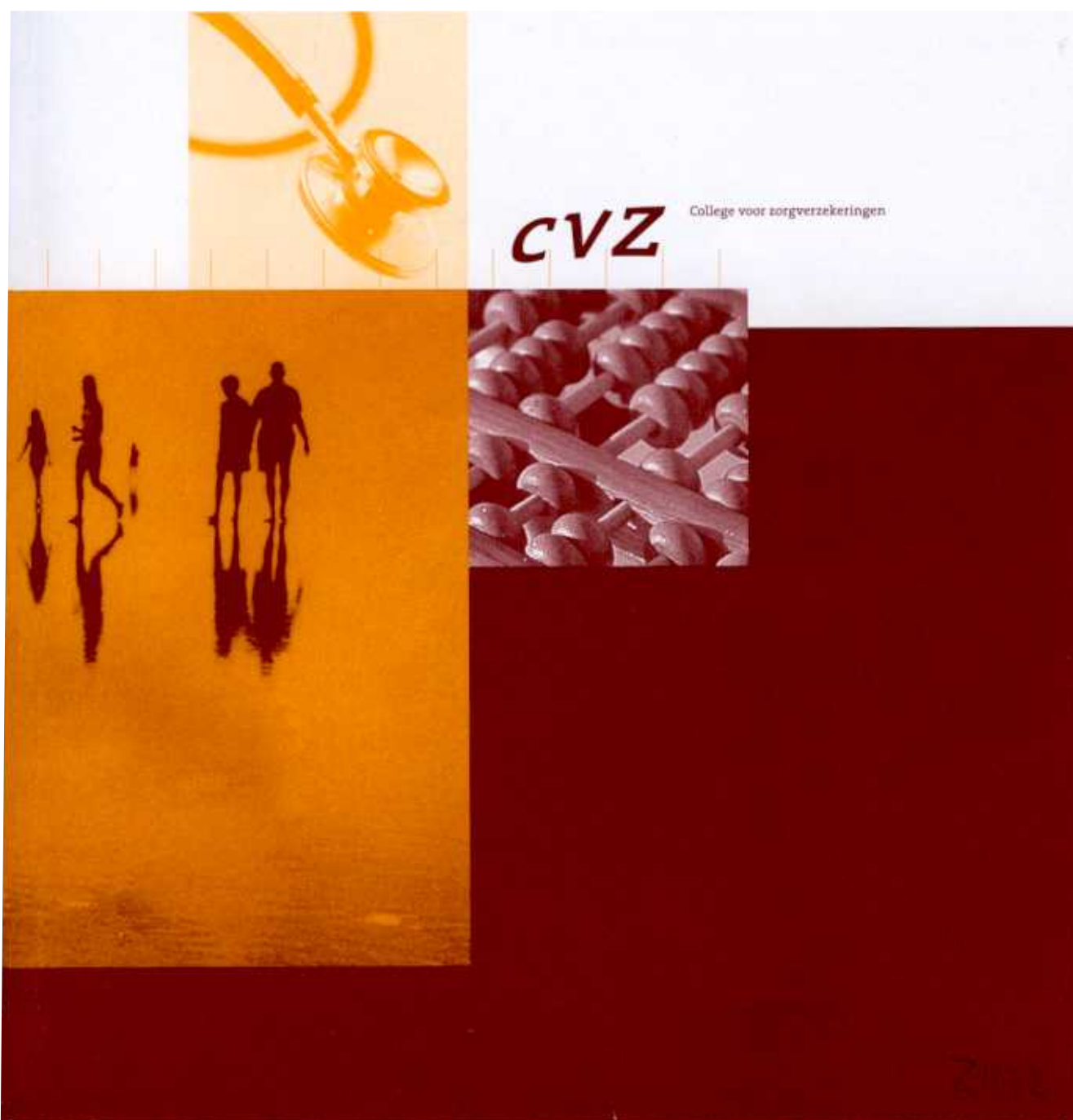


Advies vergunningsaanvraag transplantatie Eilandjes van Langerhans



Rapport

Advies vergunningsaanvraag transplantatie Eilandjes van Langerhans

Op 27 september 2001 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer 01/71

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 396
1180 BD Amstelveen
Fax (020) 64 73 494
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Document

Cure7.M0f00826

Afdeling

Sector Curatieve Zorg

Auteur

mw. C.R. Smand/J.P. Verduijn, arts

Doorkiesnummer

Tel. (020) 34 75 742/(020) 34 75 629

Bestellingen

Afdeling FO/G&S
Tel. (020) 34 75 414

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	Leeswijzer
2	2. Advies begeleidingscommissie Orgaantransplantaties aan het College
	2.a. Inleiding
3	2.b. Overwegingen
3	2.b.1. Splitsing programma
6	2.b.2. Concentratie versus continuïteit van zorg
6	2.b.3. Relatie met andere Europese programma's
7	2.b.4. Ervaring en onderzoek
7	2.b.5. Registratie
8	2.b.6. Financiering
8	2.b.7. Start van het programma
8	2.b.8. Evaluatie
9	2.c. Advies
10	3. Oordeel College voor zorgverzekeringen
10	3.a. Inleiding
10	3.b. Beoordeling college
11	3.c. Conclusies en aanbevelingen
	 Bijlage(n)
	1. Vergunningsaanvraag Leids Universitair Medisch Centrum
	2. Beoordelingsmodel vergunningsaanvragen
	3. Beoordeling LUMC-aanvraag
	4. Correspondentie naar aanleiding van de beoordeling van de LUMC-aanvraag
	5. Reactie transplantatiecentra op conceptadvies
	6. Reactie op advies BOTX inzake transplantatie Eilandjes van Langerhans

Samenvatting

Advies vergunning-aanvraag LUMC voor transplantatie eilandjes van Langerhans

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft een vergunningaanvraag ingediend voor het verrichten van transplantaties van eilandjes van Langerhans. Dit is door de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX) beoordeeld. De aanvraag is kwalitatief goed onderbouwd. Het LUMC vraagt één vergunning aan. De BOTX merkt hierbij op dat op basis van variatie in benodigde deskundigheid, verdere ontwikkeling van dit transplantatieprogramma en wet- en regelgeving (Wet Orgaandonatie, Wet Bijzondere Medische Verrichtingen), de vergunningverlening gesplitst dient te worden in drie onderdelen.

Het College voor zorgverzekeringen stelt aan de minster van VWS voor om twee vergunningen te geven aan het LUMC, één opgrond van de WOD voor het isoleren, kweken en bewaren van eilandjes van Langerhans, en één voor de daadwerkelijke transplantatie van eilandjes van Langerhans. Aanbevolen wordt om bij de vergunningaanvraag en aantal voorwaarden te stellen, de belangrijkste zijn, een goede registratie van gegevens, een jaarlijkse evaluatie en binnen één jaar moet gestart zijn met deze transplantatievorm.

De allocatie van eilandjes van Langerhans (het derde onderdeel) dient conform de wettelijke regels middels de "Eurotransplant-regels" plaats te vinden en door Eurotransplant te worden uitgevoerd.

1. Leeswijzer

In hoofdstuk 2 is opgenomen de rapportage van de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX) aan het college. De commissie besluit haar rapportage met haar advies aan het college.

In hoofdstuk 3 geeft het college een oordeel over de rapportage van de begeleidingscommissie, haar conclusies en haar aanbevelingen. Op basis daarvan formuleert het college zijn eigen conclusies en aanbevelingen aan de minister.

Verzoek om advies over aanvraag vergunning LUMC transplantatie eilandjes van Langerhans

2.a. Inleiding

De Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de vergunningsaanvraag voor transplantatie van Eilandjes van Langerhans van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) beoordeeld.

Het LUMC is voornemens om deze transplantatievorm toe te gaan passen bij patiënten die in het verleden een gecombineerde nier-pancreastransplantatie hebben ondergaan en die in de periode daarna (de functie van) de getransplanteerde pancreas hebben verloren danwel voor die patiënten die in het verleden uitsluitend een niertransplantatie hebben ondergaan wegens (pre-)terminale nierinsufficiëntie op basis van diabetes mellitus type I. Voor beide patiëntengroepen geldt dat ze niet (meer) in aanmerking komen voor een pancreastransplantatie (behandelprotocol LUMC). Een afschrift van de aanvraag is als bijlage 1 bij dit advies opgenomen.

Beoordelingsmodel omtrent criteria bij vergunning aanvragen

Om tot beoordeling van de vergunningsaanvraag over te kunnen gaan heeft de BOTX in overleg met de transplantatiecentra en het ministerie van VWS een beoordelingsmodel ontwikkeld en vastgesteld waarin criteria met betrekking tot kwaliteit, kwantiteit, efficiency en doelmatigheid zijn opgenomen (zie bijlage 2). De beoordeling die aan de hand van dit model is uitgevoerd, is als bijlage 3 bij dit advies opgenomen. Op verzoek van de BOTX heeft het LUMC in één van de commissievergaderingen de aanvraag tevens mondeling toegelicht. Daarnaast heeft de BOTX dit advies voor commentaar aan alle transplantatiecentra voorgelegd. Afschriften van dit commentaar zijn als bijlage 5 en 6 bij dit advies opgenomen. Bespreking ervan door de BOTX heeft niet geleid tot aanpassing van het advies.

2.b. Overwegingen

Bij de advisering hebben de volgende overwegingen een rol gespeeld.

2.b.1. Splitsing programma

Vergunning aanvraag splitsen in 3 onderdelen

Het LUMC vraagt een vergunning aan voor één programma bestaande uit isolatie en kweek van Eilandjes van Langerhans en de transplantatie ervan. Naar aanleiding hiervan merkt de BOTX het volgende op. Op grond van variatie in benodigde deskundigheid, de verdere ontwikkeling van dit transplantatieprogramma en wet- en regelgeving op het gebied van transplantatiegeneeskunde (Wet Orgaandonatie en de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen), is de BOTX van mening dat de vergunningverlening gesplitst dient te worden in de volgende drie onderdelen:

1. isolatie/kweek en bewaren van eilandjes van Langerhans
2. allocatie van eilandjes van Langerhans
3. transplantatie van eilandjes van Langerhans

Vergunning voor isoleren, kweken en bewaren eilandjes van Langerhans

Isolatie/kweek en bewaren van eilandjes van Langerhans
Voor het isoleren, kweken en bewaren van eilandjes van Langerhans ziet de BOTX vooralsnog ruimte voor één centrum in Nederland. Dit centrum dient op de middellange termijn een onafhankelijke landelijke organisatie te worden conform de wet (eventueel met meerdere vestigingen), die ook andere transplantatiecentra van kwalitatief hoogwaardige eilandjes van Langerhans voor transplantatiedoeleinden kan voorzien. Dit mede gezien de gebleken belangstelling vanuit andere transplantatiecentra. Hieraan liggen de volgende overwegingen ten grondslag.

Isolatie en kweek vergen een bijzondere deskundigheid die, zowel in nationaal als in internationaal verband, schaars is. Bovendien betreft het een voor Nederland nieuwe transplantatievorm die zich nu nog in een experimenteel stadium bevindt.

De in Nederland aanwezige deskundigheid op dit gebied dient dan ook, zo meent de BOTX, optimaal te worden ingezet. Dit draagt ertoe bij dat op een zo kort mogelijke termijn een situatie kan worden bereikt waarin er voor isolatie en kweek een minimum aantal donorpancreata nodig is. Het LUMC geeft in de aanvraag aan bij aanvang van het programma ongeveer

5 donorpancreata voor 1 transplantatie nodig te hebben. Zij verwachten dit op termijn terug te kunnen brengen naar 2 tot 3 pancreata per transplantatie.

Wat betreft het *bewaren* van gekweekte eilandjes van Langerhans is het niet zozeer de vereiste specifieke deskundigheid waardoor concentratie ervan in één centrum de voorkeur heeft. Volgens de BOTX is het zowel zorginhoudelijk als organisatorisch praktischer om -zeker bij aanvang van dit experimentele programma- isolatie, kweek en bewaren in één hand te houden.

Deze 'bankfunctie' is van wezenlijk belang. Nadat de bewerking heeft plaatsgevonden, zal het materiaal in een 'bank' bewaard dienen te worden totdat zich een geschikte ontvanger aandient waarvoor voldoende materiaal (afkomstig van meerdere donoren) beschikbaar is. Voor een goed verlopend transplantatieprogramma is het essentieel dat een voldoende aantal transplantatiemateriaal beschikbaar wordt gehouden.

Artikel 28 van de Wet Orgaan Donatie (WOD) schrijft voor dat het voor implantatie bewerken, het bewaren en het ter beschikking stellen van organen (waaronder Eilandjes van Langerhans) slechts is toegestaan door een orgaanbank die daartoe een vergunning heeft van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Op basis van het voorgaande ziet de BOTX -zoals gezegd- op termijn ruimte voor één onafhankelijke organisatie (met eventueel meerdere vestigingen) in Nederland waar eilandjes van Langerhans geïsoleerd, gekweekt en bewaard kunnen worden. Omwille van een spoedige start van het programma is het volgens de BOTX praktisch om deze WOD-vergunning in eerste instantie aan het LUMC af te geven. Dit omdat het een voor Nederland nieuwe transplantatievorm betreft die (nu nog) als niet gebruikelijke zorg in het kader van de sociale ziektekostenverzekering dient te worden aangemerkt. Dit betekent dat het programma in z'n geheel en in eerste instantie alleen in het LUMC zal worden uitgevoerd. Echter zodra het programma voldoende tot ontwikkeling is gekomen en het als gebruikelijke zorg kan worden aangemerkt, dient

het isoleren, kweken en bewaren van voor transplantatie geschikte eilandjes van Langerhans door een onafhankelijke organisatie te worden gedaan met een landelijke taak op dit terrein. De implantatie zal dan ook door anderen moeten kunnen worden gedaan...

***Vergunning voor
allocatie eilandjes
van Langerhans***

*Alloceren van donorpancreata en voor transplantatie-
doeleinden geïsoleerde en gekweekte eilandjes van Langerhans*
In Eurotransplant-verband is er sprake van één wachtlijst en één allocatieschema. Voor de uitvoering van het LUMC-programma geldt dat de aanmelding van patiënten op de wachtlijst, de allocatie van donorpancreata en de allocatie van voor transplantatiedoeleinden geïsoleerde en gekweekte eilandjes van Langerhans ook via de "Eurotransplant-regels" op dit gebied dienen plaats te vinden en door Eurotransplant wordt uitgevoerd. Dit betekent onder meer dat ook patiënten van buiten het LUMC toegang tot de wachtlijst hebben. Vanuit het LUMC is aangegeven dat dit vanzelfsprekend het geval is. Ook hier geldt dat op termijn andere centra moeten kunnen implanteren.

***Vergunning
transplantatie
eilandjes van
Langerhans***

Transplantatie van eilandjes van Langerhans
Wat betreft het *transplanteren* van Eilandjes van Langerhans is het naar de mening van de BOTX zinvol dat hiermee in eerste instantie in één centrum wordt gestart omdat ook dit onderdeel zich nog in een experimentele fase bevindt. Echter deze start dient erop te zijn gericht dat, bij volledige implementatie van het isolatie- en kweekprogramma, uitbreiding van het aantal transplanterende centra op eenvoudige wijze kan worden gerealiseerd

Samengevat ziet het vergunningenoverzicht bij dit transplantatieprogramma er als volgt uit:

Transplantatieprogramma: <i>Eilandjes van Langerhans</i>	Korte termijn (d.w.z. zolang het programma zich in een experimenteel stadium bevindt)	(Middel)lange termijn (d.w.z. zodra deze transplantatievorm als gebruikelijke zorg kan worden aangemerkt)
isotatie/kweek en bewaren	WOD-vergunning aan LUMC	WOD-vergunning aan één onafhankelijke rechtspersoon met landelijke taak op dit gebied
allocatie (incl. wachtlijstbeheer)	Via Eurotransplant (WOD)	Via Eurotransplant (WOD)
Transplantatie	WBMV-vergunning aan LUMC	WBMV-vergunning aan LUMC en andere transplantatiecentra die daarvoor in aanmerking komen

2.b.2. Concentratie versus continuïteit van zorg

Continuïteit van zorg belangrijk aandachtspunt

Bij transplantatieprogramma's waarvoor, zo meent de BOTX, concentratie van specifieke deskundigheid een vereiste is om verdere ontwikkeling op verantwoorde wijze mogelijk te maken, is continuïteit van zorg een belangrijk aandachtspunt. Dat geldt ook voor dit programma, met name wat betreft de fase van isolatie en kweek. Echter het betreffen geen acute handelingen die onmiddellijk na het beschikbaar komen van het donororgaan moeten worden uitgevoerd. Het LUMC dient aan te geven hoe de continuïteit van deze zogenaamde 'bankfunctie' wordt gewaarborgd.

2.b.3. Relatie met andere Europese programma's

Eigen protocol ontwikkeld (gebaseerd op internationale standaarden)

Bij haar beoordeling heeft de BOTX onder meer gekeken naar de relatie tussen het door het LUMC voorgestelde programma en de programma's die in Europees verband danwel in andere Eurotransplant-landen op dit terrein lopen.

De BOTX heeft hierbij 2 aspecten beoordeeld.

Ten eerste is nagegaan in hoeverre deze programma's niet een dusdanig beslag leggen op het aantal donorpancreata, dat daardoor de uitvoering van het LUMC-programma in het gedrang komt. Gebleken is dat dit niet het geval is omdat er sprake is van een ruim aanbod aan donorpancreata.

Ten tweede is nagegaan of het niet zinvol is dat het LUMC aansluiting zoekt bij deze programma's. In Europees en in Eurotransplantverband worden momenteel slechts 2 programma's uitgevoerd (Giessen en Brussel) waarin

verschillende protocollen worden toegepast. Het LUMC heeft, weliswaar gebaseerd op internationale standaarden, een eigen protocol ontwikkeld. De BOTX is van mening dat het voor de verdere ontwikkeling van deze transplantatievorm van belang is dat ook dit protocol in de praktijk wordt toegepast.

2.b.4. Ervaring en onderzoek

Ook in Nederland is toepassing in een experimentele opzet verantwoord

Transplantatie van Eilandjes van Langerhans is een voor Nederland nieuwe transplantatievorm. Daarom acht de BOTX het noodzakelijk om, naast het algemene beoordelingsmodel, nog een specifiek kader voor deze transplantatievorm te schetsen.

Zij is van mening dat op basis van de internationale wetenschappelijke literatuur gesteld kan worden, dat transplantatie van Eilandjes van Langerhans als behandelingsmethode zodanig is uitgekristalliseerd (qua indicatiegebied, techniek en de thans bekende resultaten), dat nu ook in Nederland besloten kan worden deze transplantatievorm in een experimentele opzet toe te gaan passen. Er blijven echter nog wel vragen open, omdat de ervaring hiermee nog steeds beperkt is. Dit maakt dat er nog veel onderzoek zal moeten plaatsvinden.

Aansluiting van een Nederlands centrum bij een internationaal studie verband is daarom nodig, naast een intensieve follow up van de eigen patiënten. Het centrum, dat van de minister van VWS een vergunning voor transplantatie van Eilandjes van Langerhans krijgt, dient, zo meent de BOTX, op dit terrein voorzieningen te hebben getroffen.

2.b.5. Registratie

Jaarlijks evaluatie van gegevens

Mede gezien de experimentele status van deze transplantatievorm acht de BOTX het van belang dat een goede registratie van gegevens plaatsvindt op basis waarvan jaarlijks een evaluatie van het programma kan worden uitgevoerd. Het centrum dat een vergunning heeft gekregen voor deze transplantatievorm, dient deze registratie uit te voeren. De verplichting hiertoe moet worden opgenomen in de vergunning.

<i>Nog geen vergoeding via sociale ziektekosten verzekering</i>	<i>2.b.6. Financiering</i> Zoals hiervoor reeds is aangegeven valt transplantatie van Eilandjes van Langerhans (inclusief isolatie en kweek) onder experimentele zorg. Dit betekent onder meer dat vergoeding in het kader van de sociale ziektekostenverzekering nu nog niet mogelijk is. Bovendien is er nog geen CTG-beleidsregel op basis waarvan zorgaanbieders en zorgverzekeraars kosten kunnen verrekenen. Dit betekent dat andere financieringsbronnen moeten worden aangeboord. Dit punt speelt ook bij andere transplantatieprogramma's waarbij sprake is van experimentele zorg. Het College voor zorgverzekeringen komt hier in een separate brief aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op terug waarin een voorstel voor de financiering van deze transplantatieprogramma's wordt gedaan. Bij de start van het programma dient in ieder geval, zo meent de BOTX een goede registratie van kosten plaats te vinden teneinde op termijn een tarief (eventueel DBC) te kunnen vaststellen.
<i>Snelle start programma</i>	<i>2.b.7. Start van het programma</i> De BOTX hecht eraan dat het programma, zoals het LUMC dat voorstelt, direct na de eventuele afgifte van de vergunningen door de Minister van VWS van start kan gaan. Het LUMC heeft aangegeven dat dit mogelijk is. De daadwerkelijke start hangt uiteraard af van het aanbod van donorpancreata. Op dat punt echter verwacht het LUMC geen problemen en heeft hiertoe al stappen ondernomen naar onder andere de regionale uitnameteams. Ook voorlichting aan transplantatiecoördinatoren is nodig.
<i>Jaarlijkse evaluatie programma</i>	<i>2.b.8. Evaluatie</i> In het kader van het monitoren van transplantatieprogramma's door de BOTX in Nederland is het van belang dat ook dit programma jaarlijks wordt geëvalueerd. In deze evaluatie zal in ieder geval aandacht dienen te worden besteed aan het verloop van de ontwikkelingen van het programma, de effecten van de behandeling en de kosten ervan. Specifiek aandachtspunt zal zijn de overgang van experimentele naar reguliere zorg en de daarmee samenhangende invulling van een landelijke functie op het gebied van isoleren, kweken en bewaren van eilandjes van Langerhans.

2.c. Advies

Medisch-inhoudelijk goed onderbouwde aanvraag

Naar aanleiding van de beoordeling van de LUMC-aanvraag komt de BOTX tot het volgende advies. De aanvraag is kwalitatief goed onderbouwd. De vragen van de commissie zijn door het LUMC naar tevredenheid beantwoord (zowel mondeling als schriftelijk).

De BOTX concludeert dat medisch-inhoudelijk gezien het LUMC voldoet aan de eisen die gesteld moeten worden aan een centrum voor transplantatie van Eilandjes van Langerhans. Dit mede omdat het LUMC al veel ervaring heeft met pancreastransplantaties.

Twee vergunningen voor LUMC

Met inachtneming van de bovenstaande opmerkingen adviseert BOTX de Minister van VWS het LUMC twee vergunningen te geven:

- één vergunning op grond van de WOD voor het isoleren, kweken en bewaren van eilandjes van Langerhans
- één vergunning op grond van de WBMV voor de transplantatie van Eilandjes van Langerhans.
- nadat bovenstaande vergunningen zijn afgegeven dient het LUMC binnen 1 jaar te zijn gestart met bovenstaande transplantatievorm.

Binnen 1 jaar eerste evaluatie

Voorts adviseert de BOTX om 1 jaar na aanvang van het gehele programma (inclusief de bankfunctie) een eerste evaluatie uit te voeren.

3. Oordeel College voor zorgverzekeringen

3.a. Inleiding

Deze rapportage betreft de advisering door de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties over de vergunningsaanvraag voor transplantatie van Eilandjes van Langerhans van het Leids Universitair Medisch Centrum, zoals vastgesteld op 27 september 2001 door het College voor zorgverzekeringen (CVZ).

Bij de voorbereiding ervan is het advies voor commentaar voorgelegd aan alle transplantatiecentra in Nederland. Naar aanleiding hiervan heeft het Academisch Ziekenhuis Groningen (AZG) aangegeven binnenkort ook een vergunningsaanvraag voor deze transplantatievorm bij u in te dienen. Uiteraard is de BOTX bereid deze aanvraag spoedig te beoordelen, zodat het rapport hierover eventueel nog bij de besluitvorming door de minister van VWS kan worden betrokken mits tijdig ingediend. In zijn algemeenheid kan worden opgemerkt dat de ontwikkeling met betrekking tot transplantatie van eilandjes van Langerhans op termijn de nodige maatschappelijke consequenties kan hebben. Hierbij moet worden gedacht aan patiënten met Diabetes Mellitus type 1. Het is zeker niet denkbeeldig dat bij dergelijke patiënten op den duur deze "ingreep" zal worden toegepast zodat zij niet meer afhankelijk zijn van dagelijkse toediening van insuline. Het is raadzaam bij de vergunningverlening hierop bedacht te zijn en ontwikkelingen hieromtrent nauwlettend te volgen.

3.b. Beoordeling college

LUMC voldoet aan criteria

Transplantatie van Eilandjes van Langerhans wordt tot op heden nog niet in Nederland uitgevoerd. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft, middels het indienen van een vergunningsaanvraag hiervoor, kenbaar gemaakt belangstelling te hebben voor de opzet en uitvoering van een programma op dit terrein. Deze aanvraag is op verzoek van de minister van VWS door de BOTX beoordeeld. Op basis hiervan komt het college tot de conclusie dat het LUMC voldoet aan de criteria en, met inachtneming van de in het bijgevoegde advies

gemaakte opmerkingen, voor een vergunning in aanmerking komt.

***Vergunning
aanvraag in 3
onderdelen splitsen***

Bij de afgifte van vergunningen dient onderscheid te worden gemaakt tussen:

1. isolatie/kweek en het bewaren van de eilandjes van Langerhans
2. allocatie van eilandjes van Langerhans
3. transplantatie van de eilandjes van Langerhans

Waarom dit onderscheid van belang is, wordt in het advies van de BOTX nader toegelicht.

***Goede registratie
van gegevens en
evaluatie na 1 jaar***

Tenslotte wordt opgemerkt dat transplantatie van Eilandjes van Langerhans een voor Nederland nieuwe transplantatievorm is die nog niet als gebruikelijke zorg beschouwd kan worden. Dit betekent onder meer dat een goede registratie van gegevens alsmede een jaarlijkse evaluatie van het programma van belang is. Dit wordt door het LUMC bevestigd. Het CVZ stelt voor dat zij, middels de BOTX, een jaar na de start van het programma een eerste evaluatie uitvoert waarvoor het LUMC de benodigde gegevens dient aan te leveren. Daarnaast is de financiering van deze, maar ook van andere voor Nederland nieuwe transplantatieprogramma's, een punt van aandacht. Hierover zal binnenkort een aparte brief van het College aan de minister van VWS worden gestuurd.

3.c. Conclusies en aanbevelingen

Conclusie

- Het College is van oordeel dat het LUMC voldoet aan de criteria en in aanmerking komt, op grond van de WOD, voor een vergunning voor het isoleren, kweken en bewaren van eilandjes van Langerhans ("bankfunctie"), en een vergunning voor de transplantaties van eilandjes van Langerhans.
- Op de middellange termijn dient er een onafhankelijke landelijke organisatie te komen voor de "bankfunctie".
- Rekening moet worden gehouden met maatschappelijke ontwikkelingen met betrekking tot de transplantatie van eilandjes van Langerhans. Deze "ingreep" kan/zal dan mogelijk bij grote aantallen patiënten (diabetes mellitus

Aanbeveling

type 1) worden toegepast.

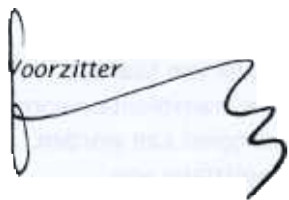
Een goede registratie van gegevens (af te stemmen met het CVZ) dient als verplichting te worden opgenomen in de vergunning.

Binnen 1 jaar na afgifte van de vergunning dient met het programma te zijn gestart.

Jaarlijks dient dit programma te worden geëvalueerd.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop followed by a series of connected loops and a final flourish.

L. de Graaf

Algemeen Directeur

A handwritten signature in black ink, featuring a long, horizontal, wavy line with a small upward flick at the end.

mr. J.L.P.G. van Thiel



VERGUNNINGSAANVRAAG

TRANSPLANTATIE EILANDJES VAN LANGERHANS

Naam rechtspersoon	Academisch Ziekenhuis Leiden
Adres	Albinusdreef 2 Postbus 9600 2300 RC LEIDEN
Telefoon	071 - 5262596
Fax	071 - 5248126
Vertegenwoordiger	Prof.dr. O.J.S. Buruma Voorzitter Raad van Bestuur
Verzoek	Vergunning Transplantatie Eilandjes van Langerhans als bedoeld in artikel 2 WBMV





LUMC Vergunningsaanvraag Transplantatie Eilandjes van Langerhans

pag. 1 van 10

Leids Universitair Medisch Centrum

Inleiding

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is bij het planningsbesluit orgaan-transplantatie van 1 januari 1999 aangewezen als één van de vier multi-orgaantransplantatie-centra in Nederland. Vier vormen van transplantatiegeneeskunde worden in dit verband in het LUMC uitgeoefend, te weten:

- Niertransplantatie;
- Nierpancreastransplantatie;
- Levertransplantatie;
- Beenmerg- en stamceltransplantatie.

Naast deze vormen is het LUMC voornemens om op korte termijn een aanvang te maken met de volgende transplantatieprogramma's:

- Transplantatie van de Dunne Darm;
- Transplantatie van de Eilandjes van Langerhans;
- Harttransplantatie bij volwassenen;
- Harttransplantatie bij kinderen.

De vergunningsaanvragen daarvoor worden op dit moment door de betrokkenen in het LUMC voorbereid. Een separate vergunning voor het reeds bestaande programma voor nierpancreastransplantatie in het LUMC zal tevens nog worden aangevraagd. Deze notitie bevat de aanvraag voor het nieuw op te starten transplantatieprogramma van de Eilandjes van Langerhans. Het Beoordelingsmodel van de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX) van het College van Zorgverzekeringen van februari 2000 is daarbij als leidraad gehanteerd.

De opbouw van deze vergunningsaanvraag bestaat uit vier delen, te weten:

- I. Kwaliteit;
- II. Kwantiteit;
- III Doelmatigheid;
- IV Diversen.

De delen zijn vervolgens opgebouwd uit verschillende paragrafen, waarin de criteria volgens het bovengenoemde Beoordelingsmodel worden beschreven ten aanzien van het LUMC-programma voor transplantatie van de Eilandjes van Langerhans. Zonodig wordt verwezen naar bijlagen.



TRANSPLANTATIE EILANDJES VAN LANGERHANS

pag. 2 van 10

Vergunningsaanvraag

juli 2000

I. KWALITEIT

I.1 Startprotocol selectie- en indicatiestelling

In bijlage 1 is een protocol opgenomen (v7-15.05.00), getiteld:

“Transplantatie van Pancreas Eilandjes protocol”

Dit protocol klinische eilandjes transplantatie in het LUMC is uitsluitend bedoeld voor die patiënten die in het verleden een gecombineerde pancreas-nier transplantatie hebben ondergaan (waarbij de donorpancreas niet meer functioneert of is afgestoten), danwel patiënten die in het verleden uitsluitend een nier-transplantatie hebben ondergaan bij Diabetes Mellitus type 1.

I.2 Behandelprotocol

Het behandelprotocol is integraal opgenomen in bovengenoemd protocol (zie bijlage 1).

I.3 Erkende specialismen

Het LUMC beschikt over alle erkende en specifiek voor de transplantatiegeneeskunde noodzakelijke specialismen (zie bijlage 2).

I.4 Transplantatiegerichte faciliteiten

In het LUMC zijn reeds de volgende transplantatieprogramma's actief:

- niertransplantatie sedert 1966;
- nierpancreastransplantatie sedert 1984;
- levertransplantatie sedert 1992;
- een programma van beenmergtransplantatie.

De basis voor het transplantatieprogramma van de Eilandjes van Langerhans in het LUMC werd gelegd met experimenteel pancreastransplantatie onderzoek sinds eind 1980 en klinische pancreastransplantatie vanaf 1984. Tot 1-1-2000 zijn in het LUMC 122 nierpancreas-transplantaties uitgevoerd, waarbij de resultaten overeenkomen met die uit de beste internationale centra

Sinds 1988 wordt onderzoek verricht (door de afdeling Heelkunde in samenwerking met de afdelingen Nierziekten en Endocrinologie van het LUMC) aan de diverse aspecten van isolatie en transplantatie van eilandjes in het grote (préklinische) proefdiermodel (hond, varken, aap). Met name in de afgelopen 2 jaar werden de technische en logistieke procedures van de isolatie van humane eilandjes voor klinische transplantatie ontwikkeld. Naast de ontwikkeling van klinische transplantatie van humane eilandjes, richt het onderzoek van de afdeling Heelkunde zich op xenotransplantatie van varkenseilandjes bij knaagdieren en de aap (dit laatste in samenwerking met het Biomedisch Primaten Research Centrum te Rijswijk).

De eilandisolatie, kweek en transplantaatbereiding zullen plaatsvinden onder GMP-condities in de GMP-faciliteit van het LUMC waar 24-uur per dag een 'cleanroom' met de voor de procedure benodigde apparatuur ter beschikking staat.

I.5 Vervangende behandelingsmogelijkheden

De afdeling Endocrinologie in het LUMC heeft grote ervaring met de behandeling van diabetes mellitus-patiënten door middel van exogene insulinesuppletie. Zoals hierboven blijkt hebben de afdelingen Heelkunde en Nierziekten ruime ervaring met gecombineerde nierpancreas-transplantatie.

I.6 Infrastructuur onderzoek

Dat de infrastructuur in het LUMC voor het verrichten van transplantatieonderzoek voldoende aanwezig is, moge blijken uit de vele artikelen, reeds gepubliceerd en ingezonden (zie bijlage 3). Daarnaast geldt dat voor het klinisch onderzoek het LUMC beschikt over een Good Manufacturing Practice-faciliteit (GMP).

I.7 Kennisuitwisseling Universitaire Medisch Centra

Voor zover bekend heeft alleen het LUMC de ambitie om transplantatie van de Eilandjes van Langerhans uit te oefenen. Vanzelfsprekend worden de centra in Utrecht, Rotterdam en Groningen geïnformeerd over deze activiteiten op het gebied van de transplantatiegeneeskunde. Samenwerking met deze centra heeft zich inmiddels geconcentreerd op het vormen van regionale uitname-teams ten behoeve van donorpancreata. Het LUMC beschikt sinds maart 2000 over een Interdivisioneel GMP-faciliteit (IGFL). Door het ontbreken van de GMP-condities in de overige centra is het vooralsnog niet te verwachten dat andere Nederlandse centra deze vorm van transplantatie zullen uitoefenen.

Wel is het LUMC op termijn bereid om onder de vereiste GMP-condities Eilandjes van Langerhans te isoleren ten behoeve van de andere centra.

1.8 Kennisuitwisseling Buitenlandse Centra

Kennisuitwisseling over behandelprotocollen vindt plaats enerzijds periodiek via congresbezoek en workshops (door leden van de diverse deelnemende disciplines) en anderzijds bij specifieke 'vragen' (naar gelang de behoefte) door persoonlijke communicatie, desgewenst aangevuld met werkbezoeken met schriftelijke uitwisseling van (delen van) behandelprotocollen. Zo stond voor het hier bijgevoegde behandelprotocol het behandelprotocol van het eilandtransplantatie-centrum in Geneve model. Voor de Standard Operating Procedures (SOP's) ten aanzien van eilandisolatie en transplantaatbereiding lag een werkbezoek van 3 weken aan het eilandtransplantatiecentrum te Miami ten grondslag. Verdere kennisuitwisseling met betrekking tot de transplantaatbereiding vindt periodiek (afhankelijk van de voortgang in de diverse centra) plaats met voornamelijk de klinische eilandcentra in Oxford, Leicester, Giessen, Geneve, Miami, Edmonton en Minneapolis.

Bij transplantatie van Eilandjes van Langerhans is de bereiding van het transplantaat (met name de isolatie en zuivering en eventueel kweek) een belangrijk onderdeel. Momenteel is er een geformaliseerde samenwerking met de centra te Geneve en Edmonton voor een prospectief vergelijkend onderzoek van de isolatie en zuivering van Eilandjes van Langerhans. Het Edmonton-centrum is voorts bereid om bij te staan bij het opstarten van het klinisch transplantatieprogramma

Begin 1999 zijn contacten gelegd met Prof.dr. Pipeleers (Universiteit Brussel) die een Eilandjesprogramma uitvoert waarvoor de Europese Gemeenschap subsidie heeft verleend en waar ook Nederland in participeert. In het LUMC is Prof.dr. F.H.J. Claas (immunohematologie) hierbij betrokken. Uit de contacten is gebleken dat het Brusselse centrum een eenvoudige en ten dele een enigszins verouderde opwerkingstechniek toepast. Over de opwerkingstechniek in Brussel is tot op heden slechts summier gepubliceerd. Een gepland vervolg werkbezoek in Brussel inzake een presentatie van de LUMC methode van eilandzuivering is door professor Pipeleers enige malen uitgesteld (vanwege het drukke klinische transplantatie-programma). Vervolgens heeft professor Pipeleers, met het oog op een nieuwe (5-jaar verlenging van de) EG-subsidie aanvraag, besloten voorlopig af te zien van samenwerking met het LUMC op dit gebied

Het LUMC Eilandjes-programma is in tegenstelling tot het Brusselse-programma (voor zover ons bekend) erop gericht om optimale resultaten te bereiken met zo min mogelijk donororganen. Enerzijds kan dit door ook een lokaal procurement- en transplantatieteam in te zetten bij het verkrijgen van donororganen, anderzijds door de best mogelijke opwerkingstechniek (procedures, reagentia en media) in te zetten en verder te ontwikkelen.

De indruk is dat de kracht van het Brusselse centrum ligt in het verkrijgen van grote aantallen donororganen met massaproductie van Eilandjes gevolgd door sterke reductie en selectie van Eilandjes in kweek. Het LUMC daarentegen richt zich meer op de kwaliteit van de procurement (het donormateriaal) en op de opwerking (isolatie en zuivering), opdat meer eilandpreparaten in aanmerking komen voor transplantatie. Voorts verschilt het LUMC-programma momenteel waarschijnlijk met betrekking tot het immunosuppressie-protocol. Opgemerkt wordt dat dit protocol grote overeenkomst vertoont met het recent gepubliceerde protocol van de Edmonton-groep in een (voor)publicatie van een reeks zeer succesvolle transplantaties (zie *Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-free Immunosuppressive Regimen*. A.M.J. Shapiro and others, 27 July 2000, in press).

L.9 Gepubliceerde ervaring in transplantiedomein

In bijlage 3 is een lijst van wetenschappelijke publicaties (originele artikelen, overzichtsartikelen, selectie abstracts) opgenomen vanuit het LUMC over pancreas(eilandjes)transplantatie.

L.10 Continuïteit van transplantatiezorg

Met betrekking tot de isolaties bestaan er Standard Operating Procedures (SOP's). Opgemerkt zij dat de Standard operating Procedures (SOP's) ter zake niet bij deze aanvraag zijn bijgesloten. Vanuit strategische overwegingen en in verband met een mogelijke patentaanvraag is hiervoor gekozen. Vanzelfsprekend zijn de SOP's voor eventuele inzage door de Begeleidingscommissie beschikbaar.

Met betrekking tot de klinische verrichtingen worden door de afdelingen Nierziekten, Heelkunde en Radiodiagnostiek specifieke dienstroosters gehanteerd.

I.11 Praktische (internationale) ervaring

Een belangrijk onderdeel bij de transplantatie van Eilandjes van Langerhans is de 'bereiding van het transplantaat' (met name de isolatie en zuivering, en evt. kweek). Er zijn over het algemeen geen grote verschillen in de state-of-the-art procedure welke in de diverse vooraanstaande buitenlandse laboratoria gehanteerd wordt. Gewoonlijk vindt momenteel isolatie van eilandjes uit het humane donorpancreas plaats door intraductale infusie van een oplossing van gezuiverd collagenase (Liberase-HI; Roche) in Hanks' balanced salt solution, en vertering van het pancreas bij 37°C in een semi-gesloten 'perifusie-opstelling' volgens de zogenaamde "automatische Ricordi-methode", waarna de eilandjes gewassen en gezuiverd worden door centrifugering in een dichtheidsgradiënt in buizen of de Cobe centrifuge. Ten slotte worden de gezuiverde eilandjes doorgaans een of meerdere dagen onder kweekomstandigheden (doorgaans in CMRL-1066 medium bij ca. 24°C) bewaard en de kwaliteit van het preparaat getest (volume, zuiverheid, levensvatbaarheid, functie, en steriliteit) alvorens eventueel te worden getransplanteerd (zoals boven aangegeven). Procedurele verschillen tussen de diverse grote centra betreffen bijvoorbeeld de concentratie liberase in het pancreas, het medium (HBSS, RPMI-kweekmedium, gemodificeerde UW oplossing), toevoegingen (bijv. FCS, NCS) in gebruik in de eindfase van de vertering bij het uitspoelen van de eilandjes uit de 'Ricordi-opstelling' en de samenstelling van de dichtheidsgradiënt (EuroFicoll, OptiPrep-UWS, 'Giessenmedium').

Na onze jarenlange ervaring met de isolatie, zuivering, kweek en transplantatie van eilandjes in diverse diersmodellen (zie boven), werd bij het opstarten van dit klinische project eerst praktische ervaring opgedaan met deze state-of-the-art procedure bij deelname aan 6 'eilandisolaties' tijdens een werkbezoek van 3 weken (20 april – 8 mei 1998) aan het Diabetes Research Institute (Scientific director Prof. C. Ricordi, MD) van de Universiteit van Miami (Miami, FL, USA). Hierbij werd tevens binnen het 'Fast Track' programma de OptiPrep-UWS gradiënt geoptimaliseerd voor de zuivering van humane eilandjes. Voorafgaande aan dit werkbezoek werden de praktische details van klinische eiland isolatie en transplantatie besproken tijdens een (besloten) 1st Workshop on Clinical Islet Transplantation (New Orleans, USA; April 17-19, 1998). Vervolgens is de 'Ricordi-methode' met een verbeterde zuiveringsmethode in OptiPrep-UWS in Leiden geoperationaliseerd. Tot op heden is ervaring opgedaan met > 20 donorpancreata (waarbij uiteraard nog geen klinische transplantatie plaats vond). Bij aanvang van het klinische programma onder GMP-condities zal de ervaring worden uitgebreid met tenminste nog 4 procedures inclusief volledige kwaliteitscontrole alvorens eilandpreparaten in aanmerking zullen komen voor klinische transplantatie.

II. KWANTITEIT

II.1 Aantal transplantaties

Het is de bedoeling om in het eerste jaar 4-8 patiënten te behandelen, waarvoor 20-40 isolaties uitgevoerd moeten worden. In het tweede en derde jaar kan mogelijk worden uitgegaan van 10 patiënten per jaar (afhankelijk van aanbod, opwerkingsprocedure en klinische effectiviteit). Per transplantatie worden maximaal 5 isolaties gedaan. Deze geïsoleerde eilandjes worden vervolgens geïmplanterd bij een ontvanger door percutaan, echogeleid injecteren in de vena portae. De eerste opname voor een eilandjes transplantatie is geschat op 20 verpleegdagen. Het aantal retransplantaties is maximaal 4 keer per patiënt. Per retransplantatie wordt uitgegaan van 4 verpleegdagen. Op jaarbasis betekent dit (uitgaande van jaarlijks 4-8 patiënten) voor eerste opnamen 80-160 verpleegdagen en in verband met opname voor retransplantatie 16-32 verpleegdagen.

II.2 Beschikbare pancreata

Op de korte termijn (komende vijf jaar) is het aantal beschikbare pancreata geen probleem. Voor meer succesvolle transplantaties is het van belang zowel de opwerkingsprocedure te optimaliseren alsook de organisatorische beperkingen weg te nemen. Bij organisatorische beperkingen kan onder andere gedacht worden aan het belang van een lokaal procurement team. Bekend is dat meer aandacht voor een optimale techniek van pancreasuitname door een eigen lokaal en gemotiveerd uitname-team tot superieure opwerkingsresultaten leidt. Op deze wijze wordt tevens beperking van de koude ischemie beter gewaarborgd. Opgemerkt dient te worden dat klinische eilandjestransplantatie en in het bijzonder de opwerkingsprocedure (isolatie, zuivering en kweek) nog experimenteel is en in ontwikkeling. Innovatie vindt nog jaarlijks plaats en steeds vanuit de andere centra. De toename van het aantal succesvolle transplantaties zal met name afhankelijk zijn van de innovatie en het aantal centra.

III. DOELMATIGHEID

III.1 Wenselijkheid

De meerwaarde van eilandjestransplantatie is gelegen in het feit dat hiermee circa 10 á 20 % van de patiënten met Diabetes Mellitus type I genezen kan worden. Voor de overige patiënten geldt een stabielere Diabetes Mellitus, die beter te reguleren is. Dit betekent voor een aantal patiënten derhalve dat behandeling niet meer nodig is en voor de overige patiënten worden de complicaties nadrukkelijk een halt toegeroepen. In beide gevallen is het resultaat kostenbesparend en een meerwaarde, zowel in klinisch opzicht als in termen van doelmatigheid, evident.

III.2 Nierpancreas versus nier-eilandjes

Het voorgestelde LUMC nier-eilandjes programma is mogelijk een substituut ten opzichte van het LUMC nier-pancreas programma. Indien eilandtransplantatie zich blijkt te ontwikkelen tot een efficiënte (met betrekking tot het aantal donororganen) en consistent succesvolle procedure, is te verwachten dat het nier-pancreas programma zich zal ontwikkelen tot een nier-eilandjes transplantatie programma. Deze ontwikkeling zou een aanzienlijke vooruitgang betekenen. Vooralsnog is Eilandjestransplantatie primair bedoeld voor patiënten die niet in aanmerking komen voor gecombineerde nierpancreastransplantatie. Bij gebleken effectiviteit kan Eilandjestransplantatie mogelijk een substituerende werking hebben.

IV DIVERSEN

IV.1 Registratie

De registratie wordt uitgevoerd volgens de systematiek van de International Islet Transplantation Registry te Giessen (BRD).

Na verkrijgen van de vergunning en de benodigde financiering zal in samenwerking met het Instituut voor Medical Technology Assessment (iMTA) van de Erasmus Universiteit Rotterdam en de vakgroep Medische Besliskunde van het LUMC een kosten-effectiviteitsanalyse worden uitgevoerd.

IV.2 Kostenmodel

Vaste kosten		
<u>Investeringen</u>		
Cobe Cell processor	125.000	
Overige apparatuur	110.000	235.000
20% exploitatiekosten GMP centrum	200.000	200.000
<u>Personele kosten</u>		
WP (1 fte)	160.000	
Analist (1 fte)	40.000	200.000
Variabele kosten (per patiënt)		
<u>Variabele kosten</u>		
Kosten 10 isolaties	110.000	
Eurotransplant	10.000	
Onderzoek	30.000	150.000
Kosten		
Totale kosten	1.835.000	Uitgaande van 8 patiënten per jaar
Kosten per patiënt	229.375	

Bij de kostenberekening wordt opgemerkt dat:

- de kostencalculatie heeft plaatsgevonden op voorcalculatorische basis;
- in de kostencalculatie polikliniekbezoeken, verpleegdagen, IC-dagen e.d. buiten beschouwing zijn gelaten.

IV.3 Betrokken kernspecialisten

Coördinator Transplantatie Eilandjes van Langerhans: Prof.dr. O.T. Terpstra

Heelkunde: Drs. E. Bouwman
Dr. M.P.M. van de Burg
Drs. J. Ringers
Prof.dr. O.T. Terpstra

Nierziekten: Dr. J.W. de Fijter
Prof.dr. L.C. Paul

Radiologie: Prof.dr. J.L. Bloem
Dr. J.A. van Oostaayen

Pathologie: Prof.dr. J.A. Bruijn

Endocrinologie: Dr. H.H.P.J. Lemkes
Prof.dr. J.A. Romijn

Immunohematologie: Prof.dr. F.H.J. Claas

IV.4 Infrastructurele concequenties

Gelet op het geringe aantal transplantaties (4 tot 8 per jaar) heeft slechts 1 verpleegbed continu beschikbaar te zijn, waarvoor op de betrokken verpleegafdeling een reservering wordt gemaakt. Vooralsnog zijn geen infrastructurele uitbreidingen voorzien. Evenwel bij uitbreiding (afhankelijk van prevalentie en klinisch succes) van het aantal transplantaties (>10 per jaar) is de huidige bed- en IC-capaciteit ontoereikend. Uitgegaan wordt dat de eerste drie jaren niet meer dan 10 transplantaties per jaar worden uitgevoerd.

BIJLAGEN

1. Transplantatie van Pancreaseilandjes Protocol

Erkende specialismen in het LUMC

3. Publicaties LUMC over pancreas(eilandjes)transplantatie

Bijlage 1



TRANSPLANTATIE VAN PANCREASEILANDJES
PROTOCOL

Werkgroep PITX

Secretariaat: Afd. Heelkunde LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
tel. 071 526 4005,
fax 071 526 6746
email: ringers@surgery.azl.nl

v7-15.05.00

INHOUDSOPGAVE

	Pagina
Inleiding	2
Uitgangspunten	3
Patiënten selectie	4
Pretransplantatie analyse	5
Afronding pretransplantatie analyse	6
Plaatsing op de wachtlijst	7
Donor criteria	8
Donatie	9
Procedure en organisatie pancreasdonatie	10
Donor procedure	11
Isolatie en bereiding transplantaat	12
Pretransplantatie, opname	14
Transplantatie	15
Direct posttransplantatie	16
Immunosuppressie	16
Antibiotica beleid	17
Tromboseprofylaxe	18
Bloedsuiker regulatie	18
Adjuvante medicatie	18
Posttransplantatie, de eerste 2 weken	19
Follow-up na 2 weken	19

Bijlagen:

Patiënten informatie formulier

INLEIDING

Transplantatie van eilandjes van Langerhans na een geslaagde niertransplantatie werd tot op heden verricht bij meer dan 80 patiënten in 4 verschillende centra: Giessen, Minneapolis, Milaan en recent in Genève. De resultaten van deze transplantaties zijn hoopgevend. Bij een beperkt aantal patiënten werd gedurende langere tijd een situatie bereikt van insuline-onafhankelijkheid en bij een groter aantal patiënten werd een duidelijke afname van de insulinebehoefte en normalisering van de HbA1c spiegels gerealiseerd. Deze verbeterde metabole controle gaat niet gepaard met een toegenomen risico op hypoglycemie. Een dergelijke glucose regulatie, welke beschouwd wordt als partiële transplantaatfunctie, is onbereikbaar voor de meeste patiënten onder intensieve insuline therapie.

Uit de resultaten van de groep uit Giessen bleek tevens dat, indien de eilandjes waren verkregen van dezelfde donor als het niertransplantaat, de resultaten in deze kleine groep beter waren m.b.t. de transplantaat-functie en -overleving.

Dit protocol is tot stand gekomen na uitgebreide bestudering van de beschikbare literatuur. Daarbij is ook voor een belangrijk gedeelte gebruik gemaakt van de kennis opgedaan in het dierexperimentele werk door de verschillende onderzoeksgroepen binnen het LUMC.

Het doel van het klinische eilandjes transplantatie programma van het LUMC:

Allotransplantatie van eilandjes van Langerhans na een geslaagde nier transplantatie bij patiënten met een type 1 diabetes mellitus, die C-peptide negatief zijn, teneinde een situatie van insuline-onafhankelijkheid, danwel significant verminderde insulinebehoefte c.q. verbeterde glucose-regulatie te creëren, waarmee de secundaire gevolgen van de diabetes kunnen worden voorkómen, danwel in hun progressie kunnen worden geremd. Gedacht wordt hier met name aan het voorkómen van:

- recidief diabetische nefropathie in de getransplanteerde nier
- progressie van diabetische retinopathie
- progressie neuropathie

verbetering van de kwaliteit van leven door minder kans op levensbedreigende hypoglycemieën.

UITGANGSPUNTEN

Het voorliggende protocol "Eilandjestransplantatie" van het LUMC is uitsluitend bedoeld voor die patiënten die in het verleden een gecombineerde pancreas- en niertransplantatie hebben ondergaan en die in de periode daarna (de functie van) het getransplanteerde pancreas hebben verloren, dan wel voor die patiënten die in het verleden uitsluitend een niertransplantatie hebben ondergaan wegens (pre-)terminale nierinsufficiëntie op basis van diabetes mellitus type 1. Transplantatie van eilandjes zal alleen dan plaats kunnen vinden indien er sprake is van een stabiele functie van de getransplanteerde nier bij onderhouds-immunosuppressie.

Voor beide patiënten groepen dient tevens te gelden dat ze niet (meer) in aanmerking komen voor een pancreas transplantatie.

2. Er is gekozen voor de mogelijkheid om sequentiële te transplanteren, d.w.z. dat er bij één patiënt meerdere malen eilandjes kunnen worden getransplanteerd teneinde een stadium van insuline-onafhankelijkheid te bereiken. Dit is ingegeven door het tekort aan donoren. Het zal in de praktijk zelden mogelijk zijn om in een relatief korte tijd voldoende donororganen te verkrijgen om de eilandjes preparaten van deze verschillende donoren te combineren voor één ontvanger.

PATIËNTEN SELECTIE

INCLUSIE CRITERIA

- diabetes mellitus Type 1, C-peptide negatief
- geslaagde niertransplantatie in het verleden
- stabiele creatinine klaring > 35 ml/min, gedurende meer dan 6 maanden
- informed consent
- pancreas transplantatie geen reële mogelijkheid (b.v. door ernstig coronairlijden, ernstige stenose in de aa. iliacae, etc.)

EXCLUSIE CRITERIA

- diabetes mellitus Type 2
- intrahepatische vena portae trombose
- levercirrhose met portale hypertensie
- chronische rejectie in de meest recente biopsie van het niertransplantaat
- ernstige obesitas: Body Mass Index >30

PRETRANSPLANTATIE ANALYSE

De patiënten die op grond van hun voorgeschiedenis, diabetes Type 1 en doorgemaakte geslaagde niertransplantatie in aanmerking komen voor een eilandjestransplantatie dienen een aantal vooronderzoeken te ondergaan. Omdat het patiënten betreft die na hun niertransplantatie al zeer intensief worden vervolgd, volstaat hier het opsommen van de extra onderzoeken. Een aantal van deze onderzoeken is mogelijk recent nog verricht en hoeft dan niet te worden herhaald.

Poliklinische evaluatie:

- volledige anamnese, lichamelijk onderzoek, meting van lengte, gewicht, BMI
- echo-doppler onderzoek van de vena portae
- 10 ml spijserserum (nierlab)
- hematologie: Hb, Ht, leucocyten, differentiatie, thrombocyten
- stollingsstatus: bloedingstijd, APTT, PT, INR
- HLA-typing, bloedgroep en rhesusfactorbepaling, irregulaire bloedgroepantistoffen, leucocytenantistofscreening
- elektrolyten, leverfuncties, amylase, lipidspectrum incl. HDL tot., cholesterol, triglyceriden
- HbA1c
- Mantoux-reactie
- ECG
- 24-uurs urineonderzoek op Na, K, Cr, eiwit, amylase, creatinine
- virologisch onderzoek (HBV, EBV, CMV, HIV, HCV)
- luesreacties
- urinesediment
- urinekweken banaal en schimmels

Indien uit deze eerste poliklinische analyse geen contra-indicaties blijken, volgen de volgende bepalingen:

- antilichamen: anti-eilandjes, anti GAD65
- C-peptide, insuline

AFRONDING PRETRANSPLANTATIE ANALYSE

Na het analyseren van alle verkregen gegevens tot dusver, wordt geschiktheid voor opname in het protocol besproken en een eindoordeel geformuleerd.

Hiertoe worden alle betrokken disciplines geconsulteerd:

- nefrologie
- endocrinologie
- chirurgie
- radiologie
- immuno-hematologie

Niet dan nadat alle betrokkenen een oordeel hebben uitgesproken en schriftelijk bevestigd, zal dit met de potentiële ontvanger worden besproken.

PLAATSING OP DE WACHTLIJST

Indien de patiënt op de wachtlijst kan worden geplaatst, gebeurt dit zowel via aanmelding bij Eurotransplant als bij de regionale transplantatie coördinator. Bovendien wordt met de patiënt diens bereikbaarheid (inclusief semafoon) afgesproken.

Gedurende de wachttijd blijft de patiënt onder behandeling van het verwijzende centrum en bestaat het contact vanuit het LUMC uit tenminste één poliklinisch bezoek per 6 weken.

Eens per 3 maanden wordt een PRA (panelreactieve antilichamen) bepaald en serum afgenomen voor kruisproeven.

DONOR CRITERIA

(criteria voor eilandjestransplantatie)

- Leeftijd: 16 – 65 jaar
- Beademing: < 5 dagen
- Reanimatie: geen
- Gem. bloeddruk: > 50 mmHg
- Noradrenaline: < 4 gamma
- Dopamine: < 10 gamma
- HbA1c: binnen de normaalwaarden van het betreffende donor ziekenhuis

N.B.: Gedurende de opname van de donor mogen geen aminoglycosiden zijn toegediend.

DONATIE

Binnen de regio zal bij een potentiële multi-orgaan donor toestemming worden gevraagd door de behandelend arts van de donor. Vervolgens kan bloed worden afgenomen voor HbA1c en een kruisproef met potentiële ontvangers.

Bij het selecteren van een geschikte ontvanger zal zoveel mogelijk worden gekeken naar een optimale matching voor HLA A, B en DR, al zal dit gezien de relatief kleine aantallen niet altijd mogelijk zijn. In principe zullen dezelfde mismatches worden geaccepteerd als bij een nier.

De uitslag van de kruisproef zal doorgaans bekend kunnen zijn aan het eind van de donor operatie.

Enige belangrijke punten:

- Donoren hebben vaak verhoogde bloedsuikers. Dit is bij het ontbreken van verdere aanwijzingen voor diabetes mellitus geen contra-indicatie voor pancreaseilandtransplantatie. Wel dient het HbA1c van de donor normaal te zijn.
- Bij het uitnemen van een pancreas uit een multi-orgaan donor dient geen antibiotische therapie met aminoglycosiden op de donor te worden toegepast.
- Vóór de transplantatie dient donorserologie voor HbsAg, CMV, HCV, EBV en HIV bekend te zijn.

PROCEDURE EN ORGANISATIE PANCREASDONATIE

Taken transplantatie coördinator bij aanmelding donororgaan

- A. Contact met dienstdoende transplantatiechirurg. Overdag via 071 526 4039/4005. 's Avonds, 's nachts en het weekend via de telefoniste of de portier (071 526 9111).

Indien orgaan in principe geaccepteerd door transplantatie chirurg:

- B. Contact met isolatiecontactpersoon (ICP), via buzzer volgens GMP-documentatie Klinisch Eilandlaboratorium, procedure WR-0050.
- C. Controle wachtlijst (wel/niet transplantabel).
- D. Donor typering. De typering van de acceptoren op de wachtlijst is bekend.

Taken van diegene die de isolatie en overnacht kweek procedure coördineert (ICP)

Nadat gebleken is dat er een geschikt transplantaat is verkregen na tenminste 12 uur kweek:

- E. De transplantatiechirurg waarschuwen dat de potentiële ontvanger kan worden opgeroepen.
- F. De transplantatiechirurg neemt vervolgens contact op met de dienstdoende nefroloog en dienstdoende interventie-radioloog om de ontvanger op te nemen en de transplantatie te organiseren.

DONOR PROCEDURE

Standaard multi-orgaandonatie-procedure, waarbij bij voorkeur het gehele pancreas wordt uitgenomen, als ware het een uitname voor pancreastransplantatie. Indien niet anders mogelijk wordt de staart van het pancreas ook geaccepteerd. Zowel preservatie met HTK of UW is acceptabel. Het uitgenomen orgaan wordt volgens de standaard procedure verpakt op ijs.

Bij het donor orgaan wordt meegegeven:

- 2x stolbuis
- 1x heparine buis
- een gedeelte van de milt
- het necro-pancreas formulier
- 1x EDTA-buis (HbA1c)

Transport

Transport dient op zodanige wijze te worden georganiseerd dat de isolatie kan worden gestart binnen acht uur na de start van de koude ischaemie.

ISOLATIE EN BEREIDING TRANSPLANTAAT

Een humane pancreas (beschikbaar gesteld door Eurotransplant voor klinische eilandjes-transplantatie) afkomstig van een multiorgaan donor wordt met zo min mogelijk vertraging verzonden naar het Klinische Eilandlaboratorium binnen de GMP-faciliteit J10, LUMC (IGFL), waar de vertering van het pancreas (met isolatie van eilandjes) en de zuivering van de eilandjes plaatsvinden volgens procedures die zijn vastgelegd in de GMP-documentatie van het Klinisch Eilandlaboratorium LUMC. Deze procedures worden ook algemeen in de andere eilandtransplantatiecentra gehanteerd (1-3).

In het kort:

- i) De vertering van het pancreas vindt plaats via de zogenaamde automatische methode in een semi-gesloten Ricordi systeem, met behulp van het gezuiverde enzympreparaat Liberase-HI (4).
- ii) De zuivering van de eilandjes vindt plaats door centrifugering in dichtheidsgradiënten samengesteld uit OptiPrep (een radiocontrastmiddel) en de UW preservatievloeistof.
- iii) Na tenminste 12 uur incubatie van de eilandjes in kweekmedium onder in vitro kweekomstandigheden wordt het totale aantal eilandjes (uitgedrukt in internationale eilandequivalenten, IEQs*) en de levensvatbaarheid (viability, gemeten m.b.v. trypaanblauw- of acridineoranje-propidiumjodide kleuring) bepaald. Indien de kwaliteit van het eilandjespreparaat tenminste aan de minimale eisen voldoet (criteria: totaal volume gekweekte eilandjes van tenminste 50000 IEQs, zuiverheid $\geq 30\%$, viability $\geq 60\%$ en een vooralsnog negatieve steriliteitstest van de in kweek gezette eilandsuspensie) wordt het preparaat vrijgegeven voor eventuele transplantatie na voortzetting van de kweek tot maximaal 4 weken.
- iv) Kort voor de transplantatie wordt het eilandpreparaat opgenomen in 100-150 ml transplantatiemedium (Hanks' medium met 5% humaan albumine) waarvan een laatste monster genomen wordt voor bepaling van de eilandmassa, zuiverheid, viability en steriliteit.

Eilandjes worden niet vrijgegeven voor transplantatie tenzij voldaan is aan eerder genoemde criteria, ABO-compatibiliteit tussen donor en ontvanger en een negatieve gram-kleuring van het transplantatiemedium. Naast bovengenoemde controles wordt o.a. de functionele capaciteit van het eilandpreparaat in vivo gecontroleerd door transplantatie van een representatief monster onder het niere kapsel in streptozotocine-diabetische naakte (immuun-deficiënte) muizen en monitoring van de bloedsuiker spiegel (5).

*Eén eiland-equivalent is gedefinieerd als het volume van een eilandje met een diameter van 150 μm (ongeveer de gemiddelde diameter van humane eilandjes). Na tellen en opmeten van de eilandjes in een preparaat wordt het totaal volume berekend en uitgedrukt in het aantal eiland-equivalenten.

1. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 37:413-420, 1988
2. London NJM, Donnelly PK. Techniques of pancreas and islet transplantation. *Balliere's Clinical Gastroenterology* 8:517-532, 1994
3. Hering BJ, Ricordi C. Islet transplantation for patients with type 1 diabetes. *Graft* 2:12-27, 1999
4. Linetsky E, Bottino R, Lehmann R, Alejandro R, Inverardi L, Ricordi C. Improved human islet isolation using a new enzyme blend, Liberase. *Diabetes* 46:1120-1123, 1997
5. Toestemming Dierexperimentele Commissie LUMC 99080.

PRETRANSPLANTATIE, OPNAME

1. Kruisproef wordt ingezet.
2. EBV - CMV - HIV - HBV - HCV serologie van de donor wordt bepaald.
3. Lichamelijk onderzoek en routine onderzoeken als bij niertransplantatie
4. Indien de transplantatie definitief doorgaat:
bloed afnemen voor bepaling van: HbA1c, serumamylase, spijtserum. Verder standaard volgens niertransplantatie protocol.
5. Insuline wordt via een pomp toegediend. Gestreefd wordt naar een glucosewaarde van 7-8 mmol/l.
6. Perifeer infuus met 10% glucose à 24 uur
7. Inbrengen voedingssonde en starten enterale voeding 2000 kcal/24 uur
8. Antibiotica worden vóór vervoer naar de radiologie toegediend:
Benzylpenicilline 1 miljoen E 4 dd iv.
Cefuroxim 3x 750 mg i.v.
Netilmicine 1x 2 mg/kg i.v.

TRANSPLANTATIE

Gekozen is voor de intraportale injectie van de eilandjes. Op grond van de tot op heden beschikbare literatuur lijkt dit de meest geschikte lokalisatie voor het inbrengen van de eilandjes.

De techniek die gebruikt zal worden is een percutane techniek, waarbij onder locale anesthesie, transhepatisch een grote vena portae wordt aangeprikt, gebruikmakende van echografische controle.

Nadat gecontroleerd is dat er een goede ligging van de naald is zullen de eilandjes worden ingespoten, waarna de percutaan ingebrachte naald kan worden verwijderd.

Vervolgens nogmaals echografische controle teneinde eventuele bloeding t.p.v. de punctie in de lever uit te sluiten.

DIRECT POSTTRANSPLANTATIE

IMMUNOSUPPRESSIE

De patiënten die in aanmerking komen voor deze procedure staan tot vóór de transplantatie op hun basis-immunosuppressie bestaande uit cyclosporine (Neoral), Cellcept en in enkele gevallen een lage dosering steroïden.

Immunosuppressie van patienten zal in de periode voor transplantatie worden aangepast aan het schema zoals gebruikt door de groep in Edmonton (zie literatuurlijst)

ANTIBIOTICA BELEID

Perioperatieve profylaxe

Benzylpenicilline 1 miljoen E 4 dd iv.

Cefuroxim 3x 750 mg i.v.

Netilmicine 1x 2 mg/kg i.v.

Onderhoudsprofylaxe

Zodra medicatie per os kan worden gegeven, wordt weer gestart met:

Amfotericine B suspensie 100 mg/ml, 4 dd 1 ml

Amfotericine B zuigtabletten 10 mg, 4 dd 1 tablet

Bij vrouwen:

Gynodaktarin 1 dd 1 ovule 400 mg

Deze medicatie wordt gecontinueerd tot de patiënt weer volledig normaal kan eten en derhalve de sonde voeding is gestopt.

TROMBOSEPROFYLAXE

Zolang de patiënt nog niet volledig is gemobiliseerd, wordt fraxiparine 1 dd 7500 E s.c. gegeven.

In de praktijk betekent dit gedurende de gehele opname periode rond de eilandjes transplantatie.

Voorts wordt voor de transplantatie gestart met Ascal, 100mg/dag, te starten ten minste 24 uur voor de transplantatie.

BLOEDSUIKER REGULATIE

Voor de overleving van de getransplanteerde eilandjes is het van groot belang in de eerste week tot 10 dagen voor zeer constante bloedsuiker spiegels te zorgen.

Mede hierom is gekozen voor gecontroleerde enterale voeding via een sonde gedurende de eerste 5 dagen gecombineerd met een Insuline perfusor. Na 5 dagen zal de normale orale intake worden hervat en de patiënt worden ingesteld op zijn dan noodzakelijke dagelijkse subcutane dosis insuline.

De eerste 3 weken zal worden gestreefd naar glucosespiegels van 6- 8 mmol/l. Bij stijgende glucose (trend) of glucose > 8 mmol/l altijd overleg met achterwacht chirurg en voorwacht nefrologie.

ADJUVANTE MEDICATIE

De eilandjes worden direct na transplantatie (inspuiting in de vena portae) blootgesteld aan een groot aantal vrije radicalen. Het lijkt van belang om in deze fase, d.w.z. de eerste 14 dagen antioxidanten toe te dienen. Deze hypothese wordt ondersteund door experimenteel werk. Behoudens een milde flush a.g.v. de toediening van Nicotinamide zijn er geen belangrijke bijwerkingen.

Nicotinamide: 2 x 1gr/dag, p.o. vanaf dag 0

Vitamine C: 2 x 500mg/dag, p.o. vanaf dag 0

Vitamine E: 2 x 400 U/dag, p.o. vanaf dag 0

Pentoxifylline: 2 x 300mg/dag, i.v. op dag van transplantatie

4 x 400 mg/dag, p.o. tot dag 28

POSTTRANSPLANTATIE, DE EERSTE 2 WEKEN

DAG 1 t/m DAG 5

- voortzetten medicatie volgens afspraak
- infuusbeleid in principe glucose 5 %
- voeding: 2000 kcal/24 uur
- **Prikschema:**
 - **Dagelijks:** Ureum, Creat, Na, K, Hb, Ht, Leuco's, Thrombo's
C-peptide, insuline, HbA1c, Bloedsuikers à 4 uur
Glucose dagcurve 4 dd
24-uurs urine: Na, TE, Creat, Ureum, Glucose en volume
 - **3x per week:** Cyclosporine (avond en ochtend dal)
(maandag-woensdag-vrijdag), (N.B. cyclosporine spiegels ook avond hiervoor!).
 - **3x per week:** Bilirubine, Gamma-GT, AF, OT, PT, LDH
 - **2x per week:** 8 punts dagcurve (30 min vóór + 90 min na elke maaltijd + 22.00 uur en 03.00 uur)

DAG 6 TOT ONTSLAG

- **Prikschema:**
 - **1 x per week :** 24-uurs urine op Na, Creat, Ureum, TE
 - **1 x per week :** Bilirubine, Gamma-GT, AF, OT, PT, LDH
 - **2 x per week:** Ureum, Creat, Glucose, Na, K, Cl, Hb, Ht, leucocytenaantal, trombocytenaantal, sediment (maandag-donderdag)
 - **3 x per week:** Cyclosporine (maandag-woensdag-vrijdag). (N.B. Cyclosporine spiegels ook avond hiervoor!).

FOLLOW-UP NA 2 WEKEN

De follow-up poliklinisch bestaat uit de volgende elementen:

Bezoeken polikliniek Niertransplantatie zoals gebruikelijk bij niertransplantatie met hieraan toegevoegd de specifieke eilandjesgraft aspecten:

- nuchtere bloedsuiker, de patiënt houdt zelf dagelijks zijn bloedsuikers bij, 4 x per dag
- 1x per 2 weken, HbA1c, C-peptide, insuline

Erkende Specialismen in het LUMC

Anesthesiologie *	KNO-heelkunde	Pathologische anatomie *
Cardiologie	Longziekten	Plastische Chirurgie
Cardiopulmonale Chirurgie	Medische microbiologie *	Psychiatrie
Heelkunde *	Mondziekten/ Kaakchirurgie	Radiodiagnostiek *
Huidziekten	Neurochirurgie	Radiotherapie
Gastro-enterologie *	Neurologie	Reumatologie
Gynaecologie/Verloskunde	Nucleaire Geneeskunde *	Revalidatie
Inwendige Geneeskunde, m.n.	Oogheelkunde	Urologie *
- nierziekten *	Orthopedie	
- endocrinologie *		
Kindergeneeskunde		
Klinische Chemie *		

* Aan programma transplantatie Eilandjes van Langerhans verbonden specialisme

PUBLICATIES VANUIT LUMC: TRANSPLANTATIE VAN PANCREAS-EILANDJES
(originele artikelen, overzichtsartikelen, selectie abstracts)

Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV.

Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-free Immunosuppressive Regimen.

New England Journal of Medicine, July 27 2000 (In Press)

Rijkeljkhuizen JKRA, Bouwman E, Van der Burg MPM, Ringers J, Ossevoort MA, Kuhn EM, Frost P, Jonker M.

Successful suppression of the early rejection of pig islets in monkeys.

Cell Transplant 2000 (In Press)

Van Schilfgaarde R, Kootstra G, Van der Pijl JW.

[Gastrointestinal surgery and gastroenterology. II. Transplantation of pancreas].

Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1941-6.

Smets YF, Westendorp RG, Van der Pijl JW, De Charro FT, Ringers J, De Fijter JW, Lemkes HH.

Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure.

Lancet 1999; 353: 1915-9.

Van der Burg MPM, Van Suylichem PTR, Guicherit OR, Frölich M, Lemkes HHPJ, Gooszen HG.

The relative contribution of insulin secretory capacity, insulin action, and incretins to metabolic control after islet transplantation in dogs.

J Mol Med 1999; 77: 104-106.

Van der Pijl JW, Daha MR, Van den Born J, Verhagen NA, Lemkes HH, Bucala R, Berden JH, Zwinderman AH, Bruijn JA, Van Es LA, Van der Woude FJ.

Extracellular matrix in human diabetic nephropathy: reduced expression of heparan sulphate in skin basement membrane.

Diabetologia 1998; 41: 791-8.

Smets YF, Van der Pijl JW, De Fijter JW, Ringers J, Lemkes HH, Hamdy NA.

Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation.

Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1250-5.

Van der Burg MPM, Basir I, Bouwman E.

No porcine islet loss during density gradient purification in a novel iodixanol in University of Wisconsin solution.

Transplant Proc 1998; 30: 362-363.

- Van der Burg MPM, Basir I, Zwaan RP, Bouwman E.
Porcine islet preservation during isolation in University of Wisconsin solution.
Transplant Proc 1998; 30: 360-361.
- Smets YF, Van der Pijl JW, Frölich M, Ringers J, De Fijter JW, Lemkes HH.
Insulin secretory capacity and peripheral sensitivity after pancreas-kidney transplantation estimated by CIGMA.
Transplant Proc 1998; 30: 623.
- Smets YF, Van der Pijl JW, Ringers J, De Fijter JW, Lemkes HH, Hamdy NA.
Pattern of bone loss after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a prospective study.
Transplant Proc 1998; 30: 326.
- Teuscher AU, Kendall DM, Smets YF, Leone JP, Sutherland DE, Robertson RP.
Successful islet autotransplantation in humans: functional insulin secretory reserve as an estimate of surviving islet cell mass.
Diabetes 1998; 47: 324-30.
- Boonstra JG, Van der Pijl JW, Smets YF, Lemkes HH, Ringers J, Van Es LA, Van der Woude FJ, Bruijn JA.
Interstitial and vascular pancreas rejection in relation to graft survival.
Transpl Int 1997; 10: 451-6.
- Van der Pijl JW, Boonstra JG, Barthelme S, Smets YF, Hermans J, Bruijn JA, De Fijter JW, Daha MR, Dagorn JC.
Pancreatitis-associated protein: a putative marker for pancreas graft rejection.
Transplantation 1997; 63: 995-1003.
- Smets YF, Van der Pijl JW, Van Dissel JT, Ringers J, De Fijter JW, Lemkes HH.
Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation.
Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 764-71.
- Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar Bolding L, Robertson RP.
Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy.
Diabetes 1997; 46: 249-57.
- Van der Burg MPM, Frölich M, Gooszen HG.
Glucoseregulatie na transplantatie van eilandjes van Langerhans in de hond.
Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 20-28.
- Van der Pijl JW, Van der Woude FJ, Geelhoed-Duijvestijn PH, Frölich M, Van der Meer FJ, Lemkes HH, Van Es LA.
Danaparoid sodium lowers proteinuria in diabetic nephropathy.
J Am Soc Nephrol 1997; 8: 456-62.

Van der Burg MPM, Van Suylichem PTR, Guicherit OR, Frölich M, Lemkes HHPJ, Gooszen HG.

Glucoregulation after canine islet transplantation: contribution of insulin secretory capacity, insulin action, and the entero-insular axis.

Cell Transplant 1997; 6: 497-503.

Boonstra JG, Van der Pijl JW, Smets YF, Lemkes HH, Ringers J, Van Es LA, Van der Woude FJ, Bruijn JA.

Interstitial and vascular pancreas rejection in relation to graft survival.

Transpl Int 1997; 10: 451-6.

Basir I, Van der Burg MPM, Scheringa M, Töns A, Bouwman E.

Improved outcome of pig islet isolation by pefabloc inhibition of trypsin.

Transplant Proc 1997; 29: 1939-1941.

Boonstra JG, Wever PC, Laterveer JC, Bruijn JA, Van der Woude FJ, ten Berge IJ, Daha MR. Apoptosis of acinar cells in pancreas allograft rejection.

Transplantation 1997; 64: 1211-3.

Van der Burg MPM, Scheringa M, Basir I, Bouwman E.

Assessment of isolated islet equivalents.

Transplant Proc 1997; 29: 1971-1973.

Boonstra JG, Deckers JG, Laterveer JC, Price V, Van Es LA, Bruijn JA, Daha MR, Van der Woude FJ.

Pancreas and kidney allograft-infiltrating cells in simultaneous pancreas-kidney transplantation.

Transplantation 1997; 63: 1470-5.

Ringers J, Smets YFC, De Fijter JW, Van der Pijl JW, Lemkes HHPJ.

Complications after pancreas-kidney transplantation: results of the transplantation centre Leiden.

Chir Gastroenterol 1996; 12: 50-52.

Kroes AC, Van der Pijl JW, Van Tol MJ, Van Krieken JH, Falk KI, Gratama JW, Van der Woude FJ.

Rapid occurrence of lymphoproliferative disease after pancreas-kidney transplantation performed during acute primary Epstein-Barr virus infection.

Clin Infect Dis 1997; 24: 339-43.

Van der Pijl JW, Srivastava N, Denouel J, Burggraaf J, Schoemaker RC, Van der Woude FJ, Cohen AF.

Pharmacokinetics of the conventional and microemulsion formulations of cyclosporine in pancreas-kidney transplant recipients with gastroparesis.

Transplantation 1996; 62: 456-62.

- Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar Bolding L, Robertson RP.
Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy.
Diabetes 1997; 46: 249-57.
- Smets YF, Van der Pijl JW, Ringers J, De Fijter JW, Lemkes HH.
Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients.
Lancet 1996; 347: 826-7.
- Van der Burg MPM, Guicherit OR, Jansen JBMJ, Frölich M, Lamers CBHW, Lemkes HHPIJ, Bruijn JA, Gooszen HG.
Function and survival of intrasplenic islet autografts in dogs.
Diabetologia 1996; 39: 37-44.
- De la Fuente RB, Van der Pijl JW, Ringers J, Zwartendijk J, Van der Woude FJ.
Ballooning of the duodenal segment after a pancreas-kidney transplantation.
J Urol 1996; 155: 1384.
- Van der Pijl JW, Smets YF, De la Fuente R, Ringers J, Lemkes HH, Van der Woude FJ.
Urologic infections and problems after 50 simultaneous pancreas-kidney transplantations.
Transplant Proc 1995; 27: 3105.
- Van der Burg MPM, Guicherit OR, Frölich M, Gooszen HG.
Insulintropic effects of cholecystokinin, gastric inhibitory polypeptide, and glucagon-like peptide-1 during perfusion of short-term cultured canine isolated islets.
Regul Peptides 1995; 60: 61-67.
- Smets YF, Van der Pijl JW, Van Dissel JT, Ringers J, Lemkes HH, Van der Woude FJ.
Major bacterial and fungal infections after 50 simultaneous pancreas-kidney transplantations.
Transplant Proc 1995; 27: 3089-90.
- Van der Burg MPM, Van Suylichem PTR, Guicherit OR, Frölich M, Lemkes HHPIJ, Gooszen HG.
Glycemic control mechanisms after canine islet autografting.
Transplant Proc 1995; 27: 3187-3188.
- Hartgrink HH, Van Bockel JH, Hansen B, Thorogood J, Hermans J, De Meester J, Gooszen HG, Ploeg RJ.
Effect of blood group and HLA matching on pancreas graft survival with the use of UW solution.
Transpl Int 1995; 8: 366-73.
- Boonstra JG, Bruijn JA, Hermans J, Lemkes HHPIJ, Ringers J, Van der Pijl H, Van der Woude FJ.
The incidence of interstitial and vascular kidney rejection after pancreas kidney transplantation.
J Am Soc Nephrol 1995; 5: 1918-1925.

Smets YFC, Van der Pijl JW, Ringers J, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ.
Simultaneous pancreas-kidney transplantation: 50 transplantation in 7 years, the Leiden experience.
Neth J Med 1995; 46: A66.

Kiebert CM, Van Oosterhout ECAA, Van Bronswijk H, Lemkes HHPJ, Gooszen HG.
Quality of life after combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end stage renal disease.
Clin Transplantation 1994; 8: 239-245.

Van der Burg MPM, Guicherit OR, Frölich M, Prins FA, Bruijn JA, Gooszen HG.
Cell preservation in University of Wisconsin solution during isolation of canine islets of Langerhans.
Cell Transplant 1994; 3: 315-324.

Lemkes HHPJ, Van Oosterhout ECAA, Van der Woude FJ, Gooszen HG.
Pancreastransplantatie, een betere toekomst voor diabetespatiënten?
In: Diagnostische en therapeutische dilemma's rondom endocriene chirurgie. A.B. Arntzenius, F. Roelfsema, CJH van de Velde (eds). Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden, 1994: 73-78.

Van der Burg MPM, Guicherit OR, Frölich M, Scherft JP, Bruijn JA, Gooszen HG.
Impact of donor-related variables on islet isolation outcome in dogs.
Diabetologia 1994; 37: 111-114.

Lemkes HHPJ.
Pancreas transplantation.
In: Transplantation; developments in the field of transplantation medicine. Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden, 1994: 30-31.

Van der Burg MPM, Guicherit OR, Frölich M, Scherft JP, Prins FA, Bruijn JA, Gooszen HG.
Assessment of islet isolation efficacy in dogs.
Cell Transplant 1994; 3: 91-101.

Van der Pijl JW, Ringers J, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ.
Nier-pancreastransplantatie bij patiënten met type I diabetes mellitus.
Nieuwsbrief Transplant 1994; 3: 2-3.

Tamsma JT, Pasma GP, Van der Woude FJ, Gooszen HG, Lemkes HHPJ.
Transfer of Non Insulin Dependent Diabetes mellitus to a pancreas transplant recipient.
Lancet 1994; 1: 111-112.

Van der Burg MPM, Guicherit OR, Frölich M, Scherft JP, Prins FA, Bruijn JA, Gooszen HG.
Morphometry of native and isolated islets: a new approach to isolation assessment.
Transplant Proc 1994; 26: 632-633.

Tamsma JT, Guicherit OR, Lemkes HH, Van der Woude FJ, Frölich M, Bruijn JA, Gooszen HG.
Renal morphological changes in dogs with systemic venous drainage of the pancreas.
Transplantation 1994; 57: 768-70.

Van der Woude FJ, Van Oosterhout ECAA, Lemkes HHPJ, Tamsma JT, Ringers J, Terpstra JL.
Transplantation of kidney and pancreas in patients with diabetic nephropathy.
In: Diabetic Nephropathy. H. Bilo, GC Viberti (eds). De Weezelanden series 2, 1994: 326-332.

Hoffmann WH, Van Oosterhout ECAA, Frölich M, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Masclee
AAM, Lamers CBHW, Gooszen HG.
Exocrine function can not predict endocrine function of the transplanted pancreas.
Neth J Med 1994; 44: A49.

Kiebert GM, Van Oosterhout ECAA, Lemkes HHPJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG.
Quality of life after combined renal-pancreatic transplantation.
Transplantation Proc 1994; 26: 517.

Van Oosterhout ECAA, Hoffman W, Frölich M, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Masclee
AAM, Lamers CBHW, Gooszen HG.
Pancreatic graft secretion after stimulation with cholecystokinin and secretin.
Digestion 1994; 55: 345.

Van Oosterhout ECAA, Van Dijk JG, Gooszen HG, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ.
Nerve conduction velocity after combined renal-pancreatic transplantation.
Transplantation Proc 1994; 26: 496.

Van Oosterhout ECAA, Reiber JHC, Begeman CJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Lemkes
HHPJ.
Coronary arteriosclerotic lesions in type I diabetic patients eligible for combined renal-pancreatic
transplantation.
Transplantation Proc 1994; 26: 497.

Van Oosterhout ECAA, Hoffmann W, Frölich M, Van der Woude FJ, Masclee AAM, Lamers
CBHW, Gooszen HG.
Dissociation between endocrine and exocrine capacity of the transplanted pancreas.
Diabetes 1994; 43 (Suppl 1): 131A.

Schaapherder AFM, Van Oosterhout ECAA, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Terpstra JL,
Ringers J, Gooszen HG.
Gecombineerde nier-pancreastransplantatie: de chirurgische behandeling van diabetes mellitus
type I.
Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 640.

Schaapherder AFM, Van Oosterhout ECAA, Bode PJ, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ,
Gooszen HG.
Pancreatic graft survival after thrombosis in simultaneous renal-pancreatic transplantation.
Clin Transplantation 1993; 7: 37-42.

Schaapherder AFM, De Roos A, Chandy Shaw P, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ, Gooszen HG.

The role of early baseline computed tomography in the interpretation of morphological changes after kidney-pancreas transplantation.

Transpl Int 1993; 6: 270-276.

Tamsma JT, Schaapherder AFM, Van Bronswijk H, Frölich M, Gooszen HG, Van der Woude FJ, Lamers CBHW, Hermans J, Lemkes HHPJ.

Islet cell hormone release immediately after human pancreas transplantation: A marker of tissue damage associated with cold ischemia.

Transplantation 1993; 56: 1119-1123.

Van der Woude FJ, Van Oosterhout ECAA, Lemkes HHPJ, Tamsma JT, Terpstra JL, Gooszen HG.

Transplantation of kidney and pancreas in patients with diabetic nephropathy.

In: Developments in nephrology. Chang PC (ed). Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden, 1993: 187-195.

Gooszen HG, Van Oosterhout ECAA, Van Dijk JG, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ.

Progressive improvement of nerve conduction after combined renal pancreatic transplantation.

Diabetologia 1993; 36 (Suppl. 1): A187.

Hoffmann WH, Van Oosterhout ECAA, Frölich M, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Masclee AAM, Lamers CBHW, Gooszen HG.

Exocrine function can not predict endocrine function of the transplanted pancreas.

Diabetologia 1993; 36 (Suppl. 1): A13.

Van Oosterhout ECAA, Van Dijk JG, Laboyrie P, Gooszen HG, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ.

Effect of combined renal pancreatic transplantation (Tx) on nerve conduction velocity (NCV).

Diabetes 1993; 42 (Suppl. 1): 102A.

Van Oosterhout ECAA, Tamsma JT, Rutten CFA, Frölich M, Gooszen HG, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ.

The maximum insulin secretory capacity of the transplanted pancreas.

Diabetologia 1993; 36 (Suppl. 1): A13.

Tamsma JT, Van der Woude FJ, Gooszen HG, Lemkes HHPJ.

Is the insulin secretion defect of NIDDM a transplantable abnormality?

Diabetologia 1993; 36 (Suppl. 1): A13.

Van der Burg MPM, Gooszen HG.

The metabolic efficiency of islet grafts: an overview.

In: Islet transplantation — current status of clinical application and experimental results. Hesse UJ, Pichlmaier H, Eds., Lengerich Germany, Wolfgang Pabst Verlag, 1992, p.93-99.

Van Oosterhout ECAA, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ, Gooszen HG, Van Bronswijk H, Van den Akker PJ, Tamsma JT, Terpstra JL.
Simultaneous pancreas and kidney transplantation: a feasible procedure in selected patients.
Neth J Med 1992; 41: 194-207.

Van Oosterhout ECAA, Lemkes HHPJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Van den Akker PJ, Van der Woude FJ, Terpstra JL.
Simultaneous pancreas and kidney transplantation in Leiden.
Neth J Med 1992; 40: A23.

Van der Burg MPM, Guicherit OR, Frölich M, Bruijn JA, Gooszen HG.
Islet preservation during isolation: a new concept in cell transplantation.
Transplant Proc 1992; 24: 2840-2841.

Van Oosterhout ECAA, Reiber JHC, Begeman CJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Lemkes HHPJ.
Coronary arteriosclerotic lesions in type I diabetic patients with end-stage renal disease.
Diabetologia 1992; 35 (Suppl. 1): A96.

Ploeg RJ, Boudjema K, Marsh D, Bruijn JA, Gooszen HG, Southard JH, Belzer FO.
The importance of a colloid in canine pancreas preservation.
Transplantation 1992; 53: 735-41.

Van Oosterhout ECAA, Reiber JHC, Begeman CJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Lemkes HHPJ.
Quantitative analysis of coronary arteriosclerotic lesions in type I diabetic patients with end-stage renal disease.
Neth J Med 1992; 41: A28.

Gooszen HG, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ, Van Oosterhout ECAA, Terpstra JL.
Gecombineerde transplantatie van nier en pancreas bij patienten met type I diabetes mellitus.
In: Vorderingen en praktijk. Bolk JH (ed). Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden, 1991: 63-71.

Lemkes HHPJ, Van Oosterhout ECAA, Van den Akker PJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Van der Woude FJ, Terpstra JL.
Rejection episodes after simultaneous pancreas and kidney transplantation.
Diabetologia 1991; 34 (Suppl. 2): A168.

Van Oosterhout ECAA, Van den Akker PJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Lemkes HHPJ, Terpstra JL, Van der Woude FJ.
Simultaneous pancreas and kidney transplantation: The Leiden experience.
Neth J Med 1991; 39: A54.

Van der Burg MPM, Guicherit OR, Ploeg RJ, Frölich M, Bruijn JA, Scherft JP, Gooszen HG.
Metabolic control after autotransplantation of highly purified canine pancreatic islets isolated in UW-solution.
Transplant Proc 1991; 23: 785-786.

Van Oosterhout ECAA, Van den Akker PJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Terpstra JL.
Simultaneous pancreas and kidney transplantation: The Leiden experience.
Kidney Int 1991; 40: 979.

Van Oosterhout ECAA, Van den Akker PJ, Van Bronswijk H, Gooszen HG, Hermans J, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Terpstra JL.
Decrease in blood pressure after simultaneous pancreas and kidney transplantation.
Diabetologia 1991; 34: A169.

Tamsma JT, Lemkes HHPJ, Frölich M, Van der Woude FJ, Gooszen HG, Van den Akker PJ.
Sequential changes in insulin secretion and action after successful pancreas transplantation.
Neth J Med 1991; 39: A57.

Tamsma JT, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Gooszen HG, Van den Akker PJ, Frölich M, Terpstra JL.
Early phenomena of metabolic control during pancreatic transplantation.
Diabetologia 1991; 34: A168.

Gooszen HG, Guicherit OR, Van der Burg MPM, Jansen JBMJ, Frölich M, Lamers CBHW.
The effect of duodenum-preserving resection of the head of the pancreas on basal and stimulated insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and cholecystokinin levels in dogs.
Int J Pancreatol 1990; 7: 359-368.

Van der Burg MPM, Gooszen HG, Ploeg RJ, Scherft JP, Field MJ, Guicherit OR, Terpstra JL, Van der Woude FJ, Frölich M, Bruijn JA.
Comparison of islet isolation techniques in dogs: Over 90% purified islets using UW solution.
Transplant Proc 1990; 22: 795-796.

Gooszen HG, Van der Burg MPM, Guicherit OR, Jansen JBMJ, Frölich M, Van Haastert FA, Lamers CBHW.
Endocrine function of the pancreas after transplantation: the contribution of partial pancreatectomy, systemic hormone delivery and duct obliteration to glucose regulation by the canine pancreas.
Transplant Proc 1990; 22: 712-715.

Van der Burg MPM, Gooszen HG, Ploeg RJ, Guicherit OR, Scherft JP, Terpstra JL, Bruijn JA, Frölich M.
Pancreatic islet isolation with UW solution: a new concept.
Transplant Proc 1990; 22: 2050-2051.

Guicherit OR, Gooszen HG, Jansen JBMJ, Van der Burg MPM, Lamers CBHW.
Postprandial release of cholecystokinin after duodenum-preserving total pancreatectomy is independent of intraluminal pancreatic protease activity in dogs.
Digestion 1990; 47: 226-231.

Van Houten H, Gooszen HG, Van den Akker PJ, Lemkes HH, Frölich M, Van Gurp M, Van der Woude FJ, Rischen-Vos J, Terpstra JL.
Plasma insulin, C-peptide, HBA1c, and plasma glucose levels in organ donors.
Transplant Proc 1990; 22: 435-6.

Gooszen HG, Guicherit OR, Van der Burg MPM, Jansen JBMJ, Frölich M, Lamers CBHW.
Endocrine function after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas with or without segmental pancreatic autotransplantation: An experimental study in dogs.
In: *Chronic pancreatitis*. Beger HG, Büchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P, Eds. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 1990, p. 517-25.

Van der Burg MPM, Gooszen HG, Field MJ, Scherft JP, Terpstra JL, Van de Woude FJ, Guicherit OR, Frölich M, Bruijn JA.
Comparison of current islet isolation techniques in dogs.
Transplant Proc 1990; 22: 2044-2045.

Gooszen HG, Van den Akker PJ, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Van Houten H, Rischen-Vos J, Terpstra JL.
Transplantation of the pancreas.
In: *Proceedings Society Gastroenterology*, Tytgat ed., 1990. Gooszen HG, Van den Akker PJ, Lemkes HHPJ, Van der Woude FJ, Van Houten H, Rischen-Vos J, Terpstra JL. *Postgraduate Medical Education*, Rijksuniversiteit Leiden, 1990: 61-68.

Gooszen HG, Van den Akker PJ, Terpstra JL, Van der Woude FJ, Rischen-Vos J, Lemkes HHPJ.
Gecombineerde nier-pancreastransplantatie bij type I diabetes.
Ned T v Geneesk 1990; 134: 2068.

Van der Burg MPM, Gooszen HG, Guicherit OR, Jansen JBMJ, Frölich M, Haastert FA, Lamers CBHW.
Contribution of partial pancreatectomy, systemic hormone delivery and duct obliteration to glucose regulation in canine pancreas: Importance in pancreas transplantation.
Diabetes 1989; 38: 1082-1089.

Gooszen HG, Van der Burg MPM, Guicherit OR, Jansen JBMJ, Frölich M, Van Schilfgaarde R, Lamers CBHW.
Crossover study on the effects of duct obliteration, celiac denervation, and autotransplantation on glucose- and meal-stimulated insulin, glucagon, and pancreatic polypeptide levels.
Diabetes 1989; 38 (Suppl. 1): 114-116.

Gooszen HG, Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Van Lawick van Pabst WP, Frölich M, Bosman FT.

Quantitative assessment of long-term changes in insulin secretion after canine duct-obiterated pancreas transplantation.

Transplantation 1988; 46: 793-799.

Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Van Suylichem PTR, Frölich M, Gooszen HG, Moolenaar AJ.

Interference by cyclosporine with the endocrine function of the canine pancreas.

Transplantation 1987; 44: 13-16.

Gooszen HG, Lemkes HHPJ, Paul LC, Terpstra JL.

Pancreastransplantatie.

In: Maag-, Darm- en Leverziekten 1987, Den Hartog G, Gooszen HG, Pena AS, Lamers CHBW (eds) Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs, Rijksuniversiteit Leiden, 1987, blz 139-144.

Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Van Suylichem PTR, Gooszen HG, Frölich M.

Reversible suppression of canine beta cell function by cyclosporine-A is dose dependent.

In: Complications of Diabetes: Prevention and Treatment. Van Schilfgaarde R, Ed., Orlando, Florida, Grune and Stratton, 1987: p.86-87.

Gooszen HG, Van Schilfgaarde R.

Pancreatic duct obliteration: clinical application, morphological and functional effects.

Neth J Surg 1987; 39: 19-24.

Van Schilfgaarde R, Lemkes HHPJ, Gooszen HG, Terpstra JL.

Pancreastransplantation in the Netherlands: report of the first case.

Neth J Surgery 1987; 30: 29-33.

Van Lawick van Pabst WP, Gooszen HG, Van Schilfgaarde R.

A model for direct and quantitative assessment of pancreatic hormone secretion.

Neth J Surg 1987; 39: 25-8.

Van Schilfgaarde R, Van Suylichem PTR, Van der Burg MPM, Gooszen HG, Frölich M.

Suppression of β cell function by cyclosporine.

Transplant Proc 1987; 19: 1250-1251.

Lemkes HHPJ.

Pancreas transplantation.

In: Pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. Radder JK, Lemkes HHPJ, Krans HMJ (eds). Boston, Dordrecht, Lancaster Martinus Nijhoff Publishers, 1986: 152-155. (ISBN 0 89838 828 7)

Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Van Suylichem PTR, Gooszen HG, Frölich M.

Reversible suppression of canine beta cell function by cyclosporine A is dose dependent.

Transplant Proc 1986; 18: 1556-1557.

Gooszen HG, Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Frölich M.
Does normal glucose tolerance after transplantation of the duct-obiterated pancreas reflect normal beta cell function?
Transplant Proc 1986; 18: 1155-1156.

Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Gooszen HG, Frölich M, Felthuis W.
Does cyclosporine influence beta cell function?
Transplant Proc 1986; 18: 1175-1176.

Lemkes HHPJ.
Pancreas transplantation.
In: Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. Radder JK, Lemkes HHPJ, Krans HMJ (eds).
Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Rijksuniversiteit
Leiden, 1985. (ISBN 90 6767 084 7)

Gooszen HG, Van Schilfgaarde R, Frölich M, Van der Burg MPM.
The effect of ductobliteration and of autotransplantation on the endocrine function of canine pancreatic segments.
Diabetes 1985; 34: 1008-1013.

Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Gooszen HG, Frölich M, Felthuis W.
Evidence for suppression of betacell function by ciclosporin.
Eurotransplant Newsletter 1985; 30: 14-15.

Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Gooszen HG, Frölich M, Felthuis W.
Evidence for suppression of beta cell function by cyclosporin A.
Life Support Syst 1985; 3 (Suppl. 1): 707-11.

Gooszen HG, Van Schilfgaarde R, Van der Burg MPM, Frölich M.
Does normal glucose tolerance after transplantation of the duct obliterated pancreas reflect normal beta cell function?
Life Support Syst 1985; 3 (Suppl. 1): 670-4.

Gooszen HG, Bosman FT, Van Schilfgaarde R.
The effect of duct obliteration on the histology and endocrine function of the canine pancreas.
Transplantation 1984; 38: 13-7.

Gooszen HG, Van Schilfgaarde R, Frölich M, Cramer-Knijnenburg GF, Van der Burg MPM.
Long-term endocrine function of in situ and autografted, duct-obiterated canine left pancreatic segments.
Transplant Proc 1984; 16: 766-768.

Van Schilfgaarde R, Gooszen HG, Bosman FT, Frölich M, Cramer-Knijnenburg GF, Van der Burg MPM.
Effect of 24-hour cold storage on the histology and long-term endocrine function of autografted canine left pancreatic segments.
Transplant Proc 1984; 16: 809-810.

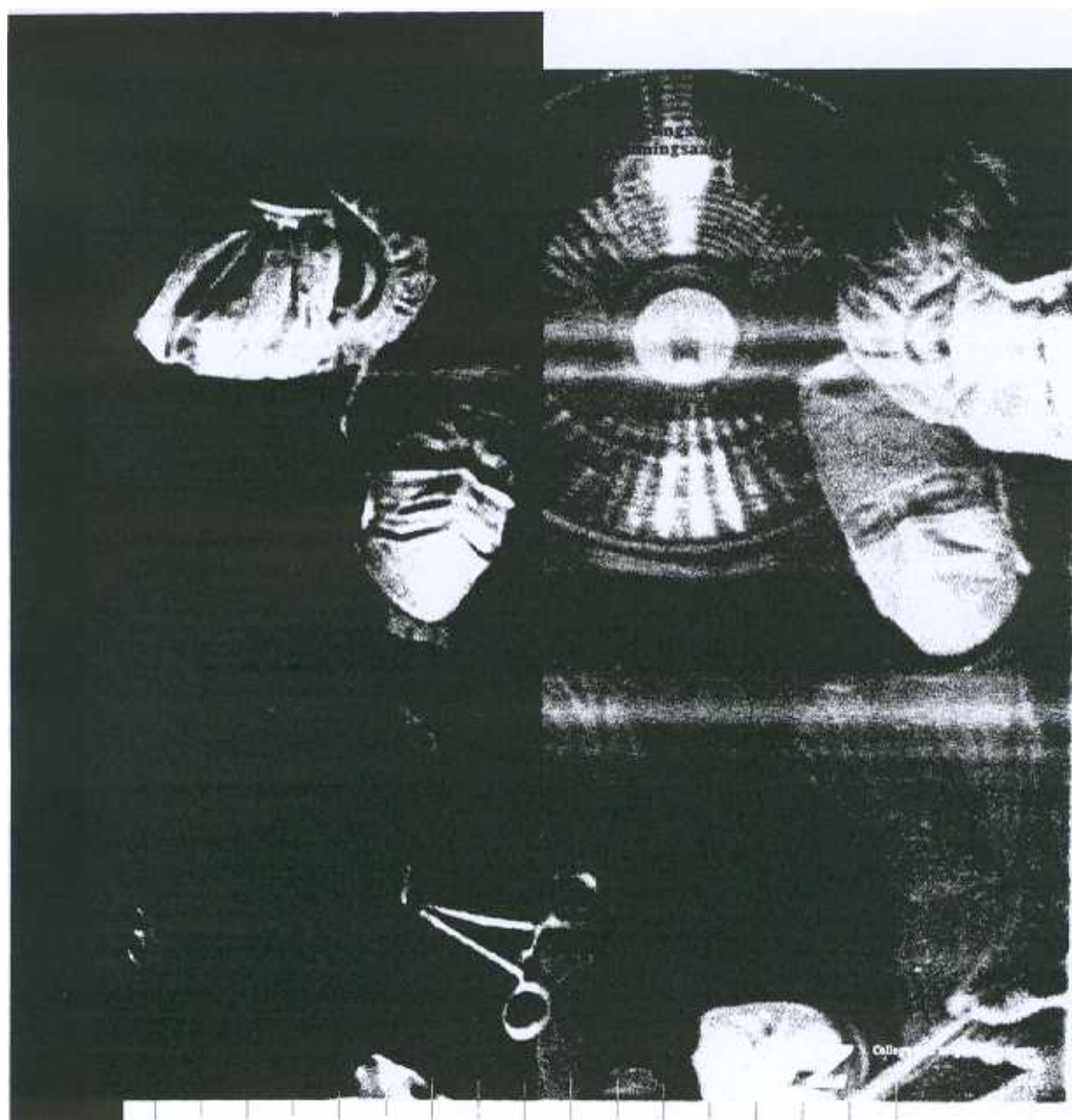
Van Schilfgaarde R, Gooszen HG, Frölich M, Cramer-Knijnenburg GF, Van der Burg MPM.
The effect of prednisone and azathioprine on the endocrine function of canine segmental
pancreatic autografts.
Transplant Proc 1984; 16: 802-803.

Van Schilfgaarde R, Gooszen HG, Overbosch EH, Terpstra JL.
Arterial blood supply of the left lobe of the canine pancreas. I. Anatomic variations relevant to
segmental transplantation.
Surgery 1983; 93: 545-8.

Gooszen HG, Van Schilfgaarde R, Terpstra JL.
Arterial blood supply of the left lobe of the canine pancreas. II. Electromagnetic flow
measurements.
Surgery 1983; 93: 549-53.

Van Schilfgaarde R, Gooszen HG.
The persisting capability for vasodilatation in duct-occluded canine pancreatic segments.
Horm Metab Res Suppl 1983; (13): 12-5.

Beg d ing mm O g n ansplanta ja



Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties

Beoordelingsmodel advisering vergunningsaanvragen orgaantransplantaties

Introductie

Voor u ligt het model voor de beoordeling van aanvragen voor transplantatievergunningen. Dit model is tot stand gekomen in overleg met de verschillende transplantatiecentra in Nederland en andere bij dit onderwerp betrokken organisaties en personen.

De aanleiding voor de totstandkoming van dit beoordelingsmodel is het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) aan de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX) van het College voor zorgverzekeringen, om te adviseren over diverse aanvragen voor transplantatievergunningen die transplantatiecentra bij het ministerie hadden ingediend. Naar aanleiding van dit verzoek heeft de BOTX besloten dat er eerst een algemeen en voor alle betrokkenen inzichtelijk beoordelingsmodel ontwikkeld moet worden, voordat tot zinvolle advisering over individuele aanvragen kan worden overgegaan.

Voordat het beoordelingsmodel wordt toegelicht volgt in hoofdstuk 1 eerst een korte introductie van de BOTX.

In hoofdstuk 2 staat de meest relevante achtergrondinformatie bij beoordelingsmodel.

In hoofdstuk 3 tenslotte wordt het model zelf uiteengezet en toegelicht.

De BOTX is ervan overtuigd dat zij met de toepassing van dit model daadwerkelijk een bijdrage kan leveren aan de bevordering van een kwalitatief en kwantitatief hoogstaande uitvoering van transplantatiegeneeskunde, waarbij vooral sturing moet worden gegeven aan een zo efficiënt mogelijke uitvoering van de verschillende programma's. Een continue evaluatie van het model maakt daar uiteraard onderdeel van uit.

Voor vragen of informatie kunt u contact opnemen met:

College voor zorgverzekeringen

R. Langenberg, secretaris Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties

telefoon 020 – 3475562

email RLangenberg@cvz.nl

of

mw. C.R. Smand, beleidsmedewerker top klinische zorg

telefoon 020 – 3475742

email CSmand@cvz.nl

Voor medisch inhoudelijke vragen kunt u contact opnemen met:

dr. J.W.A. van Loenhout

telefoon 020 – 3475631

email JLoenhout@cvz.nl

1. Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX)

De BOTX is op 22 april 1999 op verzoek van de minister van VWS door de (toen nog) de Ziekenfondsraad ingesteld. De aanleiding daarvoor was de komst het nieuwe Planningsbesluit orgaantransplantatie dat op 1 januari 1999 is ingegaan. Dit besluit maakt onderdeel uit van de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV); in het besluit is *op hoofdlijnen* vastgelegd op welke wijze transplantatiegeneeskunde in academische ziekenhuizen in Nederland is geregeld.

Omdat in het planningsbesluit aspecten rond orgaantransplantaties op hoofdlijnen zijn geregeld, heeft de minister de (toen nog) Ziekenfondsraad gevraagd een commissie van onafhankelijke deskundigen in te stellen die specifieke taken ter hand neemt teneinde een *kwalitatief* en *kwantitatief* hoogstaande uitvoering van transplantatiegeneeskunde in Nederland te *bevorderen*. Daarbij moet vooral *sturing* worden gegeven aan een zo *efficiënt* mogelijke *uitvoering* van de verschillende transplantatieprogramma's.

De BOTX is gevraagd de uitvoering van diverse taken op zich te nemen, die inmiddels in het werkprogramma 1999/2000 zijn opgenomen. Een afschrift van dit werkprogramma is op aanvraag verkrijgbaar bij het College voor zorgverzekeringen. Daarin is, naast het takenpakket van de BOTX, ook opgenomen welke werkwijze de commissie hanteert en welke prioriteiten in het takenpakket zijn aangebracht.

De BOTX rapporteert de minister van VWS via het bestuur van het College voor zorgverzekeringen.

2. Achtergrondinformatie bij het beoordelingsmodel

Voor alle vormen van orgaantransplantaties geldt dat een vergunning op grond van artikel 2 van de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen nodig is. De minister van VWS verstrekt deze vergunningen. Hierbij wordt het advies van de BOTX betrokken. Zoals in de inleiding is aangegeven heeft de BOTX voor haar advisering een algemeen beoordelingsmodel ontwikkeld waarmee advisering over aanvragen voor transplantatievergunningen op een voor alle betrokkenen inzichtelijke wijze plaats kan vinden.

Bovendien dient bij een advies over een individuele aanvraag, zo meent de BOTX, de nationale en internationale ontwikkelingen en ambities op het gebied van orgaantransplantaties te worden betrokken teneinde de doelstelling van de BOTX te kunnen bereiken te weten:

".....de bevordering van een kwalitatief en kwantitatief hoogstaande uitvoering van transplantatiegeneeskunde, waarbij vooral sturing moet worden gegeven aan een zo efficiënt mogelijke uitvoering van de verschillende programma's."

In september 1999 heeft de BOTX voor het eerst gesproken over de wijze waarop het beoordelingsmodel ontwikkeld diende te worden. Belangrijk uitgangspunt daarbij was dat er optimaal gebruik werd gemaakt van de eigen onafhankelijke deskundigheid van de commissie. Een ander belangrijk uitgangspunt was dat de bij transplantatiegeneeskunde betrokken organisaties bij de ontwikkeling moesten worden betrokken. Dit heeft ertoe geleid dat de BOTX op 3 november 1999 tijdens een bijeenkomst in Utrecht, de conceptversie van het beoordelingsmodel aan de transplantatiecentra heeft gepresenteerd. Aansluitend hebben de centra een schriftelijke uitnodiging ontvangen met het verzoek hun reactie op het model kenbaar te maken. In de vergadering van 19 januari 2000 heeft de BOTX besloten het model vast te stellen zodat spoedig daarna tot beoordeling en advisering over vergunningsaanvragen kan worden overgegaan.

Een belangrijk uitgangspunt bij de ontwikkeling van het model was dat het geheel een bijdrage moet leveren aan het inzichtelijk maken van de volgende aspecten van orgaantransplantaties:

- kwaliteit
- kwantiteit
- efficiëntie/doelmatigheid
- diversen (registratie, kosten, etc)

op basis waarvan een beoordeling van transplantatieprogramma's mogelijk wordt.

Deze aspecten zijn vervolgens in het beoordelingsmodel verder geoperationaliseerd. Wat de BOTX betreft dient het aanvragende centrum de in het model gevraagde gegevens aan te leveren, alvorens tot advisering aan de minister kan worden overgegaan.

Het model wordt afgesloten met toetsingcriteria op basis waarvan het advies aan de minister van VWS tot stand komt.

**BEOORDELINGSMODEL ADVISERING
VERGUNNINGSAANVRAGEN
ORGAANTRANSPLANTATIES**

**BEGELEIDINGSCOMMISSIE ORGAANTRANSPLANTATIES
College voor zorgverzekeringen**

leden

drs. R.H. Lévi, voorzitter

Prof. dr. J.J. Brédee

Prof. dr. R.A.P. Koene

Prof. dr. P.T. Sergeant

Prof. dr. F.C. Visser

Prof. dr. J.M. Wilmink

Prof. dr. E.F.M. Wouters

Prof. dr. S.H. Yap

waarnemers

A. Bruin

drs. M.A. Bos

dr. G.L. Engel

drs. G.R. Meijer

dr. G.G. Persijn

drs. H.M.A. Schippers

drs. J.W. Schouten

drs. E.L. Vrijland

secretariaat

R. Langenberg, secretaris

dr. J.W.A. van Loenhout

C.R. Smand

versie 1.0

Amstelveen, februari 2000

Begeleidingscommissie orgaantransplantaties (BOTX)

Inleiding

In navolging van hetgeen in het planningsbesluit orgaantransplantaties per 1 januari 1999 is bepaald, heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Begeleidingscommissie orgaantransplantaties (BOTX) gevraagd advies uit te brengen over diverse aanvragen inzake het verlenen van transplantatievergunningen.

Naar aanleiding hiervan heeft de BOTX besloten een algemeen model te ontwikkelen, op basis waarvan aanvragen voor transplantatievergunningen op een voor alle betrokkenen inzichtelijke en objectieve wijze kunnen worden beoordeeld.

Het model dient zo te zijn dat in principe alle nieuwe aanvragen getoetst kunnen worden. Het gaat daarbij om aanvragen voor nieuwe transplantatievormen en aanvragen voor bestaande transplantatievormen in 'nieuwe centra'. Onder 'nieuwe centra' wordt in dit verband verstaan de multi-orgaancentra die in het planningsbesluit orgaantransplantaties van 1 januari 1999 zijn opgenomen.

Het model heeft uitsluitend betrekking op advisering over de aanvragen voor transplantatievergunningen. Voor de beoordeling of een bepaalde transplantatievorm als aanspraak op grond van het wettelijke verstrekkingspakket moet worden beschouwd, gelden andere criteria. Deze criteria moeten nog nader worden uitgewerkt en zullen vanzelfsprekend een zeer nauwe relatie met de criteria in het 'vergunningenmodel' hebben.

Het beoordelingsmodel bevat belangrijke en zwaarwegende toetsingscriteria op basis waarvan de BOTX een advies zal uitbrengen. Echter het is geen uitputtende lijst. Bij de advisering zal de BOTX de op dat moment geldende situatie rond een bepaalde vorm van orgaantransplantatie eveneens in de beoordeling betrekken.

In hoofdstuk 1 van dit concept-advies zijn algemene uitgangspunten opgenomen, die bij de ontwikkeling van het model van belang zijn.

Het uiteindelijke model bestaat uit twee delen.

Het eerste deel bevat de elementen waarmee bij een vergunningsaanvraag rekening dient te worden gehouden. Dit deel is in hoofdstuk 2 uitgewerkt.

Een overzicht van de toetsingscriteria op basis waarvan de BOTX voornemens is om aanvragen te beoordelen staat in hoofdstuk 3.

Het model is in ontwikkeling en zal uit dien hoofde nog wijzigingen ondergaan.

1. Uitgangspunten bij modelontwikkeling

1.1 Doelstelling van het model

De doelstelling van het model is het op door de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX) op inzichtelijke en objectieve wijze beoordelen van vergunningsaanvragen, ingediend door transplantatiecentra. Op basis van dit oordeel kan de BOTX de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport adviseren over de afgifte van transplantatievergunningen.

Deze doelstelling vloeit voort uit de opdracht van de minister van VWS aan de BOTX die luidt:

".....de bevordering van een kwantitatief en kwantitatief hoogstaande uitvoering van transplantatiegeneeskunde, waarbij vooral sturing moet worden gegeven aan een zo efficiënt mogelijke uitvoering van de verschillende programma's."

1.2 Toepassingsgebied van het model

Het model is ontwikkeld om de vergunningsaanvragen van de vier multi-orgaantransplantatiecentra, die in het planningsbesluit orgaantransplantatie zijn opgenomen, te beoordelen.

Het betreft primair de volgende vier centra:

1. Academisch ziekenhuis Groningen
2. Academisch ziekenhuis Rotterdam/Dijkzigt
3. Universitair Medisch Centrum Utrecht
4. Leids Universitair Medisch Centrum

danwel samenwerkingsverbanden van deze centra met de enkelvoudige transplantatiecentra (Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Academisch Ziekenhuis Maastricht en het Academisch Medische Centrum).

1.3 Uitgangspunten BOTX bij de ontwikkeling van het model

In het licht van de opdracht van de BOTX, heeft de commissie de volgende algemene uitgangspunten ten behoeve van de constructie van het model geformuleerd:

Het samenwerkingsverband/centrum dat een vergunning aanvraagt, dient over een brede expertise te beschikken. Dit moet in het model in concrete termen tot uitdrukking worden gebracht.

Gezien de specifieke deskundigheid en vaak kleine aantallen ingrepen, is stimulering van de concentratie van expertise een belangrijk uitgangspunt. Het model mag, vanuit het oogpunt van doelmatigheid en kwaliteit van zorg, geenszins tot versnippering van kennis dan wel faciliteiten leiden. Er moet aan hoge kwaliteits- en doelmatigheidseisen voldaan worden. Concentratie van kennis en expertise verhoogt de kwaliteit, spreiding evenwel verhoogt de toegankelijkheid. Beide aspecten dienen in balans te zijn.

De adviezen van de Gezondheidsraad vormen een belangrijke basis voor het beoordelingsmodel maar richten zich vooral op de wetenschappelijke aspecten van orgaantransplantatie. In het model komen meerdere aspecten aan de orde zoals organisatorische – en doelmatigheidsaspecten.

De BOTX is verantwoordelijk voor de advisering aan de minister van VWS over een aanvraag voor een transplantatievergunning. Om deze beoordeling mede in het licht van de ambities en deskundigheid van de overige in het Planningsbesluit Orgaantransplantaties genoemde transplantatiecentra uit te kunnen voeren, worden deze centra in de gelegenheid gesteld om hun reactie te geven op een specifieke vergunningsaanvraag in het licht van de nationale en internationale ontwikkelingen op het gebied van orgaantransplantaties. Deze reactie kan de commissie bij haar advisering betrekken.

Uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing bij een aanvraag ten behoeve van een nieuwe vorm van transplantatie is noodzakelijk.

Zowel de Gezondheidsraad als het College voor zorgverzekeringen (voorheen de Ziekenfondsraad) hanteren de leidraad dat wanneer een centrum een vergunning voor een bepaalde therapie krijgt toegewezen, het de expertise van een eventuele vervangende behandelingsmogelijkheden ook in huis dient te hebben. Bij het ontbreken hiervan dient gebruik te kunnen worden gemaakt van de vervangende behandelingsmogelijkheden in andere ziekenhuizen. Hiervoor dient het transplantatiecentrum een gestructureerde en geformaliseerde samenwerking met het betreffende ziekenhuis aan te gaan.

De BOTX zal het beoordelingsmodel hanteren bij de advisering aan de minister van VWS:

- over de afgifte van een nieuwe vergunning aan een transplantatiecentrum;
- over het 'verlengen' van een vergunning aan een transplantatiecentrum.

Door de toepassing van het model dient inzicht te ontstaan in de volgende aspecten van transplantatieprogramma's:

- Kwaliteit
- Kwantiteit
- Efficiency/doelmatigheid
- Diversen (registratie, kosten, etc)

waardoor een beoordeling van deze programma's mogelijk wordt.

Om het model daadwerkelijk toe te kunnen passen is het van belang dat het in overleg met bij orgaantransplantatie- en donatie betrokken organisaties tot stand komt.

Bij de totstandkoming van het model zijn/worden de volgende bronnen geraadpleegd:

- WBMV/planningsbesluit
- Gezondheidsraad adviezen
- Ziekenfondsraad-adviezen
- bestaande protocollen en richtlijnen
- criteria voor ontwikkelingsgeneeskunde
- literatuur
- Ziekenfondswet
- Voorwaarden in Eurotransplantlanden
- externe deskundigheid
- UNOS-criteria

Deze vormen voorts het uitgangspunt bij de ontwikkeling en toepassing van het model.

2. AANVRAAGMODEL

Kwaliteit

2.1.0	Kwaliteitscriteria	Toelichting
2.1.1	Protocollering	Bestaande transplantatievormen: Selectie- en indicatieprotocollen - Het aanvragende samenwerkingsverband/centrum dient een landelijk selectie- en indicatieprotocol bij de aanvraag te voegen. Bij de in Nederland toegelaten vormen van transplantaties wordt hieronder verstaan dat het gaat om een door alle transplantatiecentra gedragen (d.w.z. ondertekend) selectie- en indicatieprotocol, dat in belangrijke mate overeenstemt met de internationale normen. Behandelprotocol - Het aanvragende samenwerkingsverband/centrum dient een wetenschappelijk onderbouwd behandelprotocol bij de aanvraag te voegen. - Om te komen tot een optimale uitwisseling van (ervarings)deskundigheid dienen samenwerkingsverbanden/centra, die dezelfde vormen van transplantatie uitvoeren, periodieke kennisuitwisseling inzake behandelprotocollen door middel van gestructureerde en geformaliseerde afspraken te organiseren en vast te leggen. De wijze waarop hieraan gestalte wordt gegeven, dient onderdeel uit te maken van de aanvraag. Nieuwe transplantatievormen Selectie- en indicatieprotocollen - Bij nieuwe vormen van transplantatie geldt dat het aanvragende samenwerkingsverband/centrum een wetenschappelijk onderbouwd <i>startprotocol</i> voor selectie en indicatiestelling op dient te stellen. Dit protocol moet waarborgen bieden om uiteindelijk te kunnen komen tot een landelijk gedragen selectie- en indicatieprotocol.

Kwaliteit vervolg

2.1	Kwaliteitscriteria	Toelichting
2.1.1	Protocollering vervolg	Nieuwe transplantatievormen vervolg <i>Behandelprotocol</i> ▪ Het aanvragende centrum dient een wetenschappelijk onderbouwd behandelprotocol bij de aanvraag te voegen.
2.1.2	Deskundigheid	<i>Erkende specialisem</i> ▪ Alle erkende en specifiek voor transplantatiegeneeskunde noodzakelijke specialismen dienen in het transplantatiecentrum en Dit dient in de aanvraag te worden aangegeven. <i>Transplantatie-gerichte faciliteiten</i> ▪ Daarnaast dienen specifieke, op transplantatie gerichte kennis en faciliteiten in het transplantatiecentrum aanwezig te zijn. (maatschappelijke begeleiding, transplantatiecoördinatie, relevante kennis en faciliteiten op de afdelingen radiologie, nucleaire geneeskunde, klinische chemie, pathologie, medische micro-biologic, IC, immunologie/weefseltypering). Ook dit dient in de aanvraag te worden gespecificeerd. <i>Vervangende behandelingsmogelijkheden</i> ▪ Het samenwerkingsverband/centrum dient kennis van eventuele vervangende behandelingsmogelijkheid in huis te hebben. Is dat niet het geval dan kan gebruik worden gemaakt van de deskundigheid die aanwezig is in een ander ziekenhuis. Dit dient middels gestructureerde en geformaliseerde samenwerkingsafspraken te worden geregeld. In de aanvraag dient het centrum aan te geven op welke wijze in kennis over alternatieve behandelingsmogelijkheden is voorzien.

Kwaliteit vervolg

2.1	Kwaliteitscriteria	Toelichting
2.1.2	deskundigheid vervolg	<i>Relevante onderzoekslijn</i> - Ter ondersteuning van het transplantatieprogramma waarvoor een vergunning wordt aangevraagd, dient het samenwerkingsverband/centrum over een dusdanige infrastructuur te beschikken dat transplantatie-gericht onderzoek adequaat kan worden uitgevoerd. <i>Deskundigheidsbevordering door samenwerking</i> - Het samenwerkingsverband/centrum dient in de aanvraag op te nemen op welke wijze het een geformaliseerde samenwerking met een vooraanstaand (buitenlands) centrum is aangegaan om te komen tot gestructureerde informatie-uitwisseling ter bevordering van de deskundigheid in het specifieke transplantatiedomein waarvoor een vergunning wordt aangevraagd.
2.1.3	Ervaring	<i>Ervaring door (wetenschappelijk) onderzoek</i> - Het samenwerkingsverband/centrum dient in de aanvraag op te nemen welke (gepubliceerde) ervaring het in het betreffende transplantatiedomein heeft opgedaan, onder meer door middel van wetenschappelijk onderzoek. Dit geldt tevens ten aanzien van klinisch onderzoek op het gebied van de vervangende behandelingsmogelijkheden. <i>Opgedane (internationale) ervaring</i> - Het samenwerkingsverband/centrum dient aan te geven welke praktische (internationale) ervaring het heeft opgedaan met de transplantatievorm waarvoor een vergunning wordt aangevraagd. Daarbij dient ook te worden aangegeven waar, op welke wijze en wanneer men de ervaring heeft opgedaan.

Kwaliteit vervolg

2.1.0	Kwaliteitscriteria	Toelichting
2.1.4	Continuïteit	<i>Continuïteit van zorg</i> ▪ Het samenwerkingsverband/centrum dient in de aanvraag aan te geven op welke wijze het de continuïteit van transplantatiezorg (incl. pre- en posttransplantatiefase) waarborgt.

Kwantiteit

2.2	Kwantiteit	Toelichting
2.2.1	Aantal transplantaties	▪ Zowel voor bestaande als voor nieuwe transplantatievormen dient het samenwerkingsverband/centrum in de aanvraag aan te geven hoeveel transplantaties het, rekening houdend met de omstandigheden (o.a. donoraanbod, organisatorische beperkingen) op jaarbasis verwacht uit te gaan uitvoeren.

Efficiëntie/doelmatigheid

2.3.0	Efficiëntie/doelmatigheid	Toelichting
2.3.1	Bestaande transplantatievormen	<i>Doelmatigheid van zorg</i> ▪ Het samenwerkingsverband/centrum dient, op grond van het uitgangspunt van doelmatigheid van zorg, in de aanvraag te motiveren waarom in onderhavig geval capaciteits-uitbreiding op nationaal niveau noodzakelijk of gewenst is.
2.3.2	Nieuwe transplantatievormen	<i>Doelmatigheid van zorg</i> ▪ Het samenwerkingsverband/centrum dient, rekening houdend met het uitgangspunt van doelmatigheid van zorg, in de aanvraag te motiveren waarom introductie van de beoogde transplantatievorm in Nederland noodzakelijk of gewenst is. De meerwaarde van een nieuwe transplantatievorm ten opzichte van de (indien aanwezig) bestaande behandelmethode in Nederland dient te worden toegelicht.

Diversen

2.4.0	Diversen	Toelichting
2.4.1	Registratie	<i>Adequaar registratiesysteem</i> Het samenwerkingsverband/centrum dient over een adequaat en voor de BOTX toegankelijk registratiesysteem te beschikken op basis waarvan de beoordeling van transplantatieprogramma's kan plaatsvinden. Uitgangspunt hierbij is dat beoordeling van de kwaliteit, organisatie, doelmatigheid en kosten met behulp van het registratiesysteem mogelijk moet zijn.
2.4.2	Kostencalculatie	<i>Model voor kostencalculatie</i> Het samenwerkingsverband/centrum dient een model voor kostenberekening bij de aanvraag te voegen op, basis waarvan COTG-tarieven aangepast danwel voorbereid kunnen worden.
2.4.3	Planningsbesluit orgaantransplantaties	De voorwaarden in het Planningsbesluit "orgaantransplantaties" per 1 januari 1999 zijn onverkort van toepassing.
2.4.4	Infrastructurale consequenties	Het samenwerkingsverband/centrum dient de eventuele infrastructurale consequenties in de aanvraag aan te geven.

3. TOETSINGSCRITERIA

2.1.0	Kwaliteitscriteria	Omschrijving	Toetsingscriteria
2.1.1	Protocollering	Bestaande transplantatievormen	<i>Selectie- en indicatieprotocol</i> Protocol aanwezig? Protocol door alle transplantatiecentra ondertekend? Sluit protocol aan bij internationale criteria? <i>Behandelprotocol</i> Behandelprotocol aanwezig? Is het behandelprotocol voldoende wetenschappelijk onderbouwd? Zijn er doelmatige en werkbare afspraken tussen de centra die dezelfde transplantatievorm uitvoeren gemaakt en vastgelegd, op basis waarvan periodieke uitwisseling van (ervarings)deskundigheid gegarandeerd kan worden?
2.1.1	Protocollering vervolg	Nieuwe transplantatievormen	<i>Selectie- en indicatieprotocol</i> Startprotocol aanwezig? Startprotocol voldoende wetenschappelijk onderbouwd? Voorziet het startprotocol in het binnen een redelijke termijn tot stand komen van landelijk gedragen selectie- en indicatieprotocol. <i>Behandelprotocol</i> Behandelprotocol aanwezig en voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

2.1.0	Kwaliteitscriteria	Omschrijving	Toetsingscriteria
2.1.2	Deskundigheid	Erkende specialismen	Zijn alle erkende specialismen daadwerkelijk in aanvragende samenwerkingsverband/centrum aanwezig?
2.1.2	Deskundigheid vervolg	Op transplantatiegerichte kennis en faciliteiten	Zijn alle, specifiek op transplantatie gerichte kennis en faciliteiten daadwerkelijk in het aanvragende samenwerkingsverband/centrum aanwezig? Hieronder wordt verstaan maatschappelijke begeleiding, transplantatiecoördinatie, kennis en faciliteiten op het gebied van radiologie, nucleaire geneeskunde, klinische chemie, pathologie, medische micro-biologie, immunologie, weefseltypering.
2.1.2	Deskundigheid vervolg	Vervangende behandelingsmogelijkheden	Beschikt aanvragende centrum zelf over kennis ten aanzien van vervangende behandelingsmogelijkheden? Zo nee, heeft het centrum adequate afspraken met een ander ziekenhuis gemaakt op basis waarvan men tijdig en in voldoende mate over die kennis kan beschikken?

vervolg toetsingscriteria

2.1.0	Kwaliteitscriteria	Omschrijving	Toetsingscriteria
2.1.2	deskundigheid vervolg	Relevante onderzoekslijn	▪ Beschikt het aanvragende samenwerkingsverband/centrum over een eigen operationele onderzoekslijn, waarbinnen daadwerkelijk onderzoek wordt uitgevoerd op het gebied van de transplantatievorm waarvoor een vergunning voor wordt aangevraagd.
2.1.2	deskundigheid vervolg	Deskundigheidsbevordering door samenwerking	▪ Samenwerking met vooraanstaand buitenlands centrum geregeld? ▪ Samenwerking ook officieel vastgelegd? ▪ Periodieke informatieuitwisseling op adequate, werkbare en zinvolle wijze vastgelegd zodat dit daadwerkelijk een bijdrage levert aan de kennisontwikkeling van het aanvragende centrum? ▪ Samenwerking reeds operationeel?
2.1.3	Ervaring	Ervaring door (wetenschappelijk) onderzoek	▪ Heeft samenwerkingsverband/centrum aantoonbare en voldoende ervaring door wetenschappelijk onderzoek opgedaan met de transplantatievorm waarvoor een vergunning wordt aangevraagd? (inclusief pre- en posttransplantatiefase)
2.1.3	Ervaring vervolg	Praktische ervaring	▪ Heeft samenwerkingsverband/centrum aantoonbare en voldoende praktische ervaring opgedaan met de transplantatievorm waarvoor een vergunning wordt aangevraagd? (inclusief pre- en posttransplantatiefase)

Kwaliteit vervolg

2.1.0	Kwaliteitscriteria	Omschrijving	Toetsingscriteria
2.1.4	Continuïteit	Waarborgen voor continuïteit van zorg	- Is 24-uurs zorg gewaarborgd? - Is de organisatie dusdanig geregeld dat bij het ter beschikking komen van een donororgaan altijd bij de meest geschikte patiënt op de wachtlijst een transplantatie kan worden uitgevoerd?

KWANTITEIT

2.2.0	Kwantiteit	Toelichting	Toetsingscriteria
2.2.1	Aantal transplantaties	Bestaande vormen van transplantaties	Toetsing aan wetenschappelijke gegevens over minimum aantal uit te voeren transplantaties op jaarbasis, teneinde deskundigheid op een aanvaardbaar peil te houden.
2.2.1	Aantal transplantaties	Nieuwe vormen van transplantaties	Toetsing aan wetenschappelijke gegevens over minimum aantal uit te voeren transplantaties op jaarbasis om deskundigheid op peil te houden, in combinatie met de planning van het aanvragende samenwerkingsverband/centrum om dit aantal op redelijke termijn daadwerkelijk uit te voeren.

Efficiëntie/doelmatigheid

2.3.0	Efficiëntie/ doelmatigheid	Toelichting	Toetsingscriteria
2.3.1	Bestaande trans- plantatievormen	Doelmatigheid van zorg	- In welke mate staat de huidige landelijke capaciteit onder druk? - Indien van capaciteitsuitbreiding sprake is: wat is het verwachte aantal extra transplantaties ten opzichte van de bestaande landelijke aantallen transplantaties?
2.3.2	Nieuwe trans- plantatievormen	Doelmatigheid van zorg	- Vergunningsaanvraag van een samenwerkingsverband/centrum wordt op dit punt beoordeeld in het licht van de ambities van andere centra in Nederland. Bij verwachte geringe aantallen transplantaties is concentratie (o.a. door middel van samenwerking) vanuit doelmatigheidsoverwegingen een belangrijk uitgangspunt en tevens toetsingscriterium. - Wat is de verwachte meerwaarde van een nieuwe transplantatievorm ten opzichte van de in Nederland gangbare behandeling (indien aanwezig)? Het gaat dan om de kwantificeerbare meerwaarde in termen van (kosten)effectiviteit, kwaliteit van leven en doelmatigheid van zorg. Indien dit bij aanvang van een programma onvoldoende kan worden onderbouwd: op welk termijn zijn voldoende betrouwbare onderzoeksresultaten te verwachten ter beantwoording van deze vraag?

Diversen

2.4.0	Diversen	Toelichting	Toetsingscriteria
2.4.1	Registratie	Adequaat registratiesysteem	<i>Dit punt dient nog verder te worden uitgewerkt. Uitgangspunt hierbij is dat zoveel mogelijk wordt aangesloten bij lopende gegevensstromen.</i>
2.4.2	Kostencalculatie	Model voor kostencalculatie	▪ Model bij aanvraag aanwezig? ▪ Bevat model alle componenten i.v.m. vaststelling CTG-tarieven?
2.4.3	Planningsbesluit	Voorwaarden planningsbesluit	▪ zie planningsbesluit 1 januari 1999
2.4.4	Infrastructurele consequenties	Infrastructurele consequenties	▪ wel/geen capaciteitsuitbreiding in termen van bouw/investeringen.

Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties

Beoordeling LUMC-aanvraag: transplantatie van Eilandjes van Langerhans

7-cus786

*) + = voldoende
- = onvoldoende

KWALITEIT

I	Kwaliteitscriteria	Toetsingscriteria	Opmerkingen secretariaat	+/- *)
I.0	Protocollering	Bestaande transplantatievormen <i>Selectie- en indicatieprotocol</i> Protocol aanwezig? Protocol door alle transplantatiecentra ondertekend? Sluit protocol aan bij internationale criteria? <i>Behandelprotocol</i> Behandelprotocol aanwezig? Is het behandelprotocol voldoende wetenschappelijk onderbouwd? Zijn er doelmatige en werkbare afspraken tussen de centra die dezelfde transplantatievorm uitvoeren gemaakt en vastgelegd, op basis waarvan periodieke uitwisseling van (ervarings)deskundigheid gegarandeerd kan worden?	N.V.T.	

Bijlage

eilandjes van Langerhans/LUMC

I	Kwaliteitscriteria	Toetsingscriteria	Opmerkingen secretariaat	+/- *)
1.1	Protocollering vervolg	Nieuwe transplantatievormen <i>Selectie- en indicatieprotocol</i> Startprotocol aanwezig? Startprotocol voldoende wetenschappelijk onderbouwd? Voorziet het startprotocol in het binnen een redelijke termijn tot stand komen van landelijk gedragen selectie- en indicatieprotocol. <i>Behandelprotocol</i> Behandelprotocol aanwezig en voldoende wetenschappelijk onderbouwd?	Protocol voor selectie, indicatie en behandeling aanwezig voor allotransplantatie van Eilandjes van Langerhans na niertransplantatie bij patiënten met Diabetes Mellitus type I. Protocol is in LUMC tot stand gekomen na uitgebreide bestudering van literatuur. Bovendien heeft het behandelprotocol van het eilandtx-centrum in Genève model gestaan voor het LUMC-protocol.	+/-
1.2	Deskundigheid	Erkende specialismen Zijn alle erkende specialismen daadwerkelijk in aanvragende samenwerkingsverband/centrum aanwezig?	Erkende specialismen die tevens noodzakelijk zijn voor deze transplantatievorm zijn aanwezig (zie bijlage 2 aanvraag)	+

I	Kwaliteitscriteria	Toetsingscriteria	Opmerkingen secretariaat	+/- *)
1.3	Deskundigheid vervolg	Op transplantatie gerichte kennis en faciliteiten Zijn alle, specifiek op transplantatie gerichte kennis en faciliteiten daadwerkelijk in het aanvragende samenwerkingsverband/centrum aanwezig? Hieronder wordt verstaan maatschappelijke begeleiding, transplantatiecoördinatie, kennis en faciliteiten op het gebied van radiologie, nucleaire geneeskunde, klinische chemie, pathologie, medische micro-biologie, immunologie, weefseltypering.	Gezien de ervaring van het LUMC op het gebied van orgaantransplantaties, kan dit als voldoende worden beschouwd.	+
1.4	Deskundigheid	Vervangende behandelingsmogelijkheden Beschikt aanvragende centrum zelf over kennis ten aanzien van vervangende behandelingsmogelijkheden? Zo nee, heeft het centrum adequate afspraken met een ander ziekenhuis gemaakt op basis waarvan men tijdig en in voldoende mate over die kennis kan beschikken?	ja, vervangende behandelingsmogelijkheid d.a.v. exogene insulinesuppletie. Tevens ervaring met gecombineerde nierpancreastx	

eilandjes van Langerhans/LUMC

	Kwaliteitscriteria	Toetsingscriteria	Opmerkingen secretariaat	+/- *)
I.5	deskundigheid	Relevante onderzoekslijn Beschikt het aanvragende samenwerkingsverband/centrum over een eigen operationele onderzoekslijn, waarbinnen daadwerkelijk onderzoek wordt uitgevoerd op het gebied van de transplantatievorm waarvoor een vergunning voor wordt aangevraagd.	Ja, zie bijgevoegde lijst met artikelen/abstracts	+
I.6	deskundigheid	Deskundigheidsbevordering door samenwerking - Samenwerking met vooraanstaand buitenlands centrum geregeld? - Samenwerking ook officieel vastgelegd? - Periodieke informatieuitwisseling op adequate, werkbare en zinvolle wijze vastgelegd zodat dit daadwerkelijk een bijdrage levert aan de kennisontwikkeling van het aanvragende centrum? - Samenwerking reeds operationeel?	Vooralsnog stelt het LUMC deskundigheidsbevordering door kennisuitwisseling via congressen en werkbezoeken voor. Op het gebied van de bereiding van het transplantaat (m.n. isolatie en zuivering en evt. kweek) is er een gefomaliseerde samenwerking met het centrum in Genève op het gebied van een prospectief vergelijkend onderzoek van de isolatie en zuivering van de eilandjes	+/-

I	Kwaliteitscriteria	Toetsingscriteria	Opmerkingen secretariaat	+/- *)
1.7	Ervaring	Ervaring door wetenschappelijk onderzoek ▪ Heeft samenwerkingsverband/centrum aantoonbare en voldoende ervaring door wetenschappelijk onderzoek opgedaan met de transplantatievorm waarvoor een vergunning wordt aangevraagd? (inclusief pre- en posttransplantatiefase)	Gezien bijgevoegd literatuuroverzicht mag dit als voldoende worden verondersteld.	+
1.8	Ervaring vervolg	Praktisch ervaring ▪ Heeft samenwerkingsverband/centrum aantoonbare en voldoende praktische ervaring opgedaan met de transplantatievorm waarvoor een vergunning wordt aangevraagd? (inclusief pre- en posttransplantatiefase)	Praktische ervaring op het gebied isolatie, kweek en transplantatie in div. diermodellen en d.m.v. stages bij universiteit Miami. In LUMC inmiddels ervaring opgedaan met isolatie en kweek bij > 20 pancreata. Nog geen tx uitgevoerd.	+
1.9	Continuïteit	Waarborgen voor continuïteit van zorg ▪ Is 24-uurs zorg gewaarborgd? ▪ Is de organisatie dusdanig geregeld dat bij het ter beschikking komen van een donororgaan altijd bij de meest geschikte patiënt op de wachtlijst een transplantatie kan worden uitgevoerd?	M.n. voor isolatie zijn Standard Operating Procedures ontwikkeld. Evt. ter inzage voor BOTX beschikbaar.	

KWANTITEIT

II	Kwantiteitscriteria	Toetsingscriteria	Opmerkingen secretariaat	+/- *)
2.0	Aantal transplantaties	Bestaande transplantatievormen Toetsing aan wetenschappelijke gegevens over minimum aantal uit te voeren transplantaties op jaarbasis, teneinde deskundigheid op een aanvaardbaar peil te houden.	n.v.t.	
		Nieuwe transplantatievormen Toetsing aan wetenschappelijke gegevens over minimum aantal uit te voeren transplantaties op jaarbasis om deskundigheid op peil te houden, in combinatie met de planning van het aanvragende samenwerkingsverband/centrum om dit aantal op redelijke termijn daadwerkelijk uit te voeren.	4-8 patiënten per jaar waarvoor 20-40 isolaties moeten worden uitgevoerd. Het LUMC verwacht geen beperking in het aanbod van donorpancreata. Onderwerp van evaluatie.	+/-

Efficiëntie/doelmatigheid

[illegible]

eilandjes van Langerhans/LUMC

Diversen

IV	Diversen	Toetsingscriteria	Opmerkingen secretariaat	+/- *)
4.0	Registratie	Adequaat registratiesysteem	LUMC stelt voor registratie op te zetten en uit te voeren volgens systematiek van international Islet Transplantation Registry in Giessen. Na start programma zal i.s.m. IMTA-Rotterdam en med. besliskunde LUMC een KEA worden uitgevoerd. Onderwerp van evaluatie.	+
4.1	Kostencalculatie	Model voor kostencalculatie - Model bij aanvraag aanwezig? - Bevat model alle componenten i.v.m.vaststelling CTG-tarieven?	Lijkt compleet. Onderwerp van evaluatie	+
4.2	Planningsbesluit	Voorwaarden planningsbesluit zie planningsbesluit 1 januari 1999	aanvraagformulier aanwezig	-
4.3	Infrastructurele consequenties	Infrastructurele consequenties wel/geen capaciteitsuitbreiding in termen van bouw/investeringen.	vooralsnog geen infrastructurale consequenties	+



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling Raad van Bestuur Postzone H1-Q Prof.dr. O.J.S. Buruma telefoon 071 – 5262564 fax 071 - 5248126 e-mail o.j.s.buruma@lumc.nl onze referentie 3.498\02\obhb uw referentie CZ/21002901 datum 4 april 2001 Onderwerp Eilandjes Transplantatie	aan Mw. C.R. Smand Secretaris BOTX adres College voor Zorgverzekeringen Postbus 396 1180 BD AMSTELVEEN c.c. Prof.dr. O.T. Terpsta Drs. J. Ringers
---	---

Geachte mevrouw Smand,

In antwoord op uw telefonisch verzoek waarin u refereert aan de brief van 12 januari 2001 (kenmerk: CZ/21002901) om nadere informatie op onze vergunningsaanvraag Eilandjes Transplantatie van 4 juli 2000, bericht ik u themagewijs als volgt.

Deskundigheid

Uiteraard is de afdeling endocrinologie bij het Eilandjes programma intensief betrokken. Dit is in feite een logische uitbreiding van het al vele jaren bestaande gecombineerde pancreas-nier transplantatie programma. Dit programma wordt in samenwerking tussen de afdelingen endocrinologie, nierziekten, immuno-hematologie en heelkunde uitgevoerd.

Praktische ervaring

Aan de voorwaarden om volgens GCP en GMP te kunnen werken is thans volledig voldaan. Vanaf medio februari is de faciliteit voor isolatie en kweek van Eilandjes van Langerhans volledig operationeel. Alle hiervoor benodigde Standard Operating Procedures zijn hiertoe geïmplementeerd en gevalideerd. De verwachting is dan ook gerechtvaardigd dat de stap naar klinische toepassing binnenkort kan worden gemaakt, evenwel afhankelijk van voldoende en geschikte donoren. De tot op heden ontvangen pancreata waren voor 80% organen die de selectie voor klinische toepassing niet konden doorstaan. Met deze organen is evenwel de gehele procedure geoptimaliseerd en zijn de selectie criteria getoetst. De enkele organen die tot nu toe zijn ontvangen en die wel aan alle door ons geformuleerde voorwaarden voldeden hebben de verwachte opbrengst en kwaliteit opgeleverd. Controle van de verkregen Eilandjes in een naakte muizen model hebben goede functie aangetoond.

Aantal transplantaties

Zoals aangegeven in de aanvraag van 4 juli 2000 en bijbehorend protocol gaat het hier voorlopig alleen om patiënten die in een eerder stadium een succesvolle niertransplantatie hebben ondergaan.



The LUMC is the alliance of
the Leiden University Hospital and the Faculty
of Medicine of the Leiden University

Het LUMC wordt gevormd door het
Academisch Ziekenhuis Leiden en de Faculteit
der Geneeskunde van de Universiteit Leiden

Albinusdreef 2 Postbus 9600 2300 RC Leiden



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling Raad van Bestuur
onze referentie 3.498\02\obhb
datum 4 april 2001
onderwerp Eilandjes Transplantatie

aan Mw. C.R. Smand

pagina 2

Dit zijn de eerste 4-8 patiënten die uit het eigen bestand zullen worden behandeld met deze vorm van transplantatie in het eerste jaar, teneinde de kwaliteit te borgen. Het aantal van 20-40 isolaties is ingegeven door het aanbod, niet zozeer in aantallen organen dan wel in kwaliteit. Het verdeel algoritme, zoals opgesteld door de Pancreas Advisory Committee van Eurotransplant (zie bijlage 1) leidt er toe dat de Eilandjes transplantatie programma's pas aan de beurt zijn voor het ontvangen van de beschikbare organen, indien er geen geschikte acceptor blijkt te zijn binnen de Eurotransplant regio voor een "whole organ" transplantatie. Dit zal er toe leiden dat maar in een beperkt aantal gevallen mag worden verwacht dat er uit één orgaan voldoende Eilandjes kunnen worden geïsoleerd om te kunnen transplanteren. Vanzelfsprekend is het aantal van 5 pancreata per patiënt niet het streven en mogelijk een zeer behoudende inschatting. Mocht blijken dat er meer optimale organen beschikbaar komen, dan zal dit aantal benodigde organen per ontvanger drastisch verminderen. Uit recent onderzoek blijkt dat door een nieuwe isolatie-techniek alsmede directe toediening van de verkregen Eilandjes, slechts 2 tot 3 pancreata per patiënt nodig zijn. Er zijn vooralsnog geen organisatorische beperkingen aanwezig. Gezien het feit dat er in de verschillende centra patiënten met Diabetes Mellitus een nier transplantaat ontvangen niet in combinatie met een pancreas, is de verwachting dat er nog voldoende patiënten zijn die voor deze procedure in aanmerking wensen te komen.

Samenhang Europese programma's

Binnen het Eurotransplant (ET) gebied is er op dit moment één centrum, namelijk Giessen (D), dat zal meedoen aan een multicentrische internationale trial waarbij het "Edmonton protocol" bij vier patiënten zal worden uitgevoerd. Hierover zijn binnen ET afspraken gemaakt, zodat dit onderzoek voorrang krijgt boven alle andere Eilandjes transplantatie programma's.

Donoraanbod

De verwachting is dat de benodigde 8 donoren voor de 4 patiënten binnen twee maanden zijn geëffectueerd. Hierna gaat de verdeling volgens bijgevoegd verdeel algoritme, en is er derhalve geen interferentie met ander (onderzoeks)programma's te verwachten. Hierbij is rekening gehouden met de uitgangspunten, zoals verwoord in de Wet Orgaandonatie. In principe is een orgaan van een regionale donor bestemd voor een regionale ontvanger, waarbij Nederland één regio is. De afspraken met Eurotransplant zullen binnenkort schriftelijk worden overeengekomen.

Plaatsing wachtlijst

Plaatsing op de wachtlijst kan uitsluitend door aanmelding bij Eurotransplant. De melding aan de regionale transplantatie coördinatoren is een interne werkwijze van het LUMC, bedoeld om bij daadwerkelijk aanbod van een donororgaan goed en snel de activiteiten samenhangend met de operatie van de transplantatie-patiënt te organiseren.



The LUMC is the alliance of
Leiden University Hospital and the Faculty
of Medicine of the Leiden University

Het LUMC wordt gevormd door het
Academisch Ziekenhuis Leiden en de Faculteit
der Geneeskunde van de Universiteit Leiden

Albinusdreef 2, Postbus 9600, 2300 RC Leiden



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling Raad van Bestuur
onze referentie 3.498\02\obhb
datum 4 april 2001
onderwerp Eilandjes Transplantatie

aan Mw. C.R. Smand
pagina 3

Toekomstperspectief

De verwachting van het LUMC programma is dat na het eerste jaar, i.c. de eerste 4 tot 8 patiënten, overgegaan kan worden tot een uitbreiding van het indicatie gebied. Het LUMC ziet zich als centrum voor isolatie voor andere geïnteresseerde (Nederlandse) centra. Indicatie-stelling zal in overleg met de geïnteresseerde centra zijn en in overeenstemming met de internationale standaard. De evaluatie van de resultaten van het Edmonton protocol middels de eerder genoemde multicentrische trial speelt hierbij een belangrijke rol. Indien de resultaten zijn zoals verwacht, zal het indicatie gebied voor Eilandjes transplantatie zich niet meer beperken tot patiënten die al een andere orgaantransplantatie dienen te ondergaan of hebben ondergaan. Vooralsnog is het LUMC terughoudend voor Eilandjes transplantatie bij patiënten met Type I Diabetes Mellitus die nog geen andere orgaantransplantatie nodig heeft, indien dat gepaard gaat met het immunosuppressieve protocol, zoals door de groep in Edmonton uitgevoerd. Uitgezien wordt naar de eerste resultaten.

Experimentele zorg

In het overleg met de zorgverzekeraars is bij de productie-afspraken over 2000 overeengekomen dat de kosten van Eilandjes transplantatie van 8 patiënten vergoed zullen worden. Voorst wordt opgemerkt dat het voorliggende protocol is goedgekeurd door de Commissie Medische Ethiek (CME) van het LUMC. Indien het Eilandjes programma zich zal uitbreiden naar een volgende populatie ontvangers, dan zal dat vanzelfsprekend opnieuw aan de CME worden voorgelegd.

Kosten-effectiviteitsanalyse

Met Prof.F.Rutten(iMTA) en Prof. J. Kievit van de vakgroep Medische besliskunde van het LUMC zijn de eerste preliminaire contacten gelegd over dit programma. Concrete voorbereidingen zijn uitgesteld tot het moment dat de Minister van VWS het LUMC toestemming zal geven voor dit programma. Indien toestemming wordt verkregen zal eerst de kosten-effectiviteits analyse worden opgezet alvorens de eerste ontvangers te transplanteren.

Op grond van deze nadere toelichting en in lijn met het Beoordelingsmodel, gaan wij ervan uit dat de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties hiermee voldoende informatie heeft om haar adviserende taak in deze spoedig voort te zetten.

Met vriendelijke groet,

Prof.dr. O.J.S. Buruma
Voorzitter Raad van Bestuur

bijlage(n):



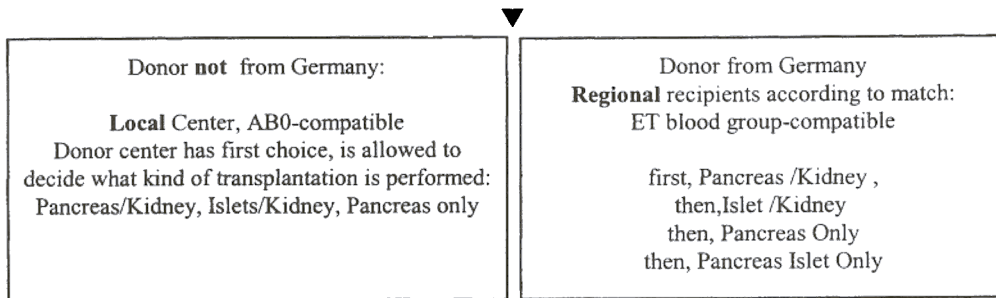
The LUMC is the alliance of
the Leiden University Hospital and the Faculty
of Medicine of the Leiden University

Het LUMC wordt gevormd door het
Academisch Ziekenhuis Leiden en de Faculteit
der Geneeskunde van de Universiteit Leiden

Albinusdreef 2, Postbus:

Eurotransplant Pancreas Allocation

Mandatory Exchange Recipients: Pancreas/Liver and possibly an other organ
ABO-blood group compatible
Longest waiting MEX-patient gets the first offer



SU- Pancreas recipients, sorted according to waiting time
ABO-blood group compatible

National recipients according to match
Pancreas/Kidney, ET blood group compatible

National recipients Islets/Kidney
ET blood group compatible

International Pancreas/Kidney recipients
ET blood group compatible

International Islets/Kidney recipients
ET blood group compatible

National Pancreas Only recipients
ET blood group compatible

National Pancreas Islet recipients
ET blood group compatible

International Pancreas Only recipients
ET blood group compatible

International Pancreas Islet recipients
ET blood group compatible

Kopie



College voor zorgverzekeringen

Leids Universitair Medisch Centrum
t.a.v. prof. dr. O.J.S. Buruma
Postbus 9600
2300 RC LEIDEN

Prof. J.H. Bavincklaan 2
1183 AT Amstelveen

Postbus 396
1180 AD Amstelveen

(020) 347 55 55
(020) 647 34 94

info@cvz.nl
www.cvz.nl

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum

12 januari 2001

Ons kenmerk
CZ/21002901

Behandeld door/Documentnummer
mw. C.R. Smand/CUS00899

Doorkiesnummer
(020) 34 75 742

Onderwerp

Aanvraag vergunning transplantatie eilandjes van Langerhans

Geachte heer Buruma,

Op 4 juli 2000 heeft u bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een vergunningsaanvraag voor transplantatie van Eilandjes van Langerhans ingediend. Het ministerie heeft de Begeleidingscommissie Orgaantransplantaties (BOTX gevraagd over deze aanvraag te adviseren. Zoals u bekend is heeft de BOTX in overleg met de transplantatiecentra een beoordelingsmodel vastgesteld op basis waarvan beoordeling van aanvragen voor transplantatievergunningen plaatsvindt. De BOTX heeft dit model ook toegepast op uw aanvraag en heeft naar aanleiding daarvan een aantal vragen waarop zijn graag uw reactie zou willen ontvangen.

Deskundigheid

Uit uw aanvraag blijkt dat het LUMC over een opleiding tot aantekening endocrinologie beschikt. De BOTX vraagt zich af of en zo ja in hoeverre diabetologie betrokken is of wordt bij de plannen zoals in uw aanvraag verwoord.

Praktische ervaring

In uw aanvraag geeft u aan dat praktische ervaring op het gebied van isolatie, kweek en transplantatie in diverse diersystemen en door middel van stages bij de universiteit Miami is opgedaan. Bovendien geeft u aan dat in het LUMC zelf ervaring is opgedaan met isolatie en kweek bij > 20 pancreata. Graag zou de BOTX een nadere toelichting van u ontvangen op de aard van de opgedane ervaringen en de resultaten daarvan. Hoe ver bent u gevorderd om volgens Good Clinical Practice (GCP) en Good laboratory/manufacturing Practice (GMP) te werken en de stap naar klinisch onderzoek te maken?

Aantal transplantaties

In uw aanvraag geeft u aan dat 4-8 patiënten per jaar voor deze transplantatievorm in aanmerking komen. Hiervoor moeten, zo schrijft u, 20 tot 40 isolaties worden uitgevoerd. Dit betekent dat er gemiddeld 5 pancreata per patiënt nodig zijn. De BOTX vraagt zich af waardoor het aantal te behandelen patiënten, zoals vermeld in de aanvraag, wordt bepaald. Betreft dat een beperkt aanbod aan pancreata, organisatorische beperkingen of een beperkte patiëntenpopulatie die hiervoor in aanmerking komt? Ook vraagt de BOTX zich af hoe en op welke gronden patiënten, die voor deze behandeling in aanmerking komen, uiteindelijk worden geselecteerd.

Samenhang met Europese programma's

Zoals u ook in uw aanvraag aangeeft lopen er in Europees verband diverse (onderzoeks)programma's op dit gebied. De BOTX zou graag een toelichting ontvangen op de samenhang en met name de mogelijke interferentie met deze programma's en uw voornemens op dit gebied.

Donoraanbod

Binnen Eurotransplantverband zijn afspraken gemaakt over de verdeling van donorpancreata, onder andere over de verschillende Europese (onderzoeks)programma's op het gebied van "eilandjes-transplantaties". Hoe luiden de afspraken die u in dit verband hebt gemaakt, teneinde over voldoende pancreata voor het LUMC-programma te kunnen beschikken? In verband hiermee vraagt de BOTX zich ook af welke afspraken u heeft gemaakt met de Nederlandse Transplantatie Stichting en/of de landelijke uitnameteams over de "levering" van donorpancreata. Met name omdat u ook uitspraken doet in de aanvraag over kwaliteitsverbetering die u nastreeft.

Plaatsing op de wachtlijst

In uw aanvraag geeft u aan dat patiënten op de wachtlijst worden geplaatst door zowel aanmelding bij Eurotransplant als aanmelding bij de regionale transplantatiecoördinator. Uitgaande van één nationale wachtlijst en gecentraliseerde allocatie van organen, gaat de BOTX ervan uit plaatsing op de wachtlijst uitsluitend door aanmelding bij Eurotransplant kan plaatsvinden. Graag een nadere toelichting hierop.

Toekomstperspectief

De BOTX zou graag uw visie willen weten op de mogelijk landelijke functie van uw centrum als het gaat om isolatie en kweek van eilandjes ten behoeve van transplantatie in andere centra. Hierbij is de commissie vooral geïnteresseerd in ontwikkelingen rond indicatiestelling en ontwikkelingen op het gebied van verbetering van de effectiviteit van het programma zodat op termijn meer patiënten dan de in uw aanvraag genoemde 4-8 behandeld kunnen worden.

Experimentele zorg

Zoals u in uw aanvraag aangeeft is er binnen het LUMC en in Nederland nog geen klinische ervaring opgedaan met de transplantatievorm. Dit betekent dat nu nog sprake is van experimentele zorg die buiten de aanspraken van de sociale ziektekostenverzekering valt. Kunt u aangeven op welke wijze u in de financiering van deze zorg en daaraan gekoppeld onderzoek denkt te gaan voorzien?

3/CZ-21002901

In verband hiermee verzoekt de BOTX u toe te lichten op welke wijze u, mede gezien de stand van de wetenschap, de stap naar de praktische toepassing van deze transplantatievorm denkt te gaan maken (o.a. ethische aspecten zoals informed consent en de verdere opschaling van het programma (te zijner tijd).

Kosten-effectiviteitsanalyse

In uw aanvraag geeft u aan dat naar verwachting 10 tot 20% van alle patiënten met Diabetes Mellitus I "genezen" kunnen worden bij de huidige stand van de wetenschap. In hoeverre deze meerwaarde opweegt tegen de kosten die gemaakt zullen worden is nu nog onduidelijk. Hiervoor gaat u, in samenwerking met het iMTA van de Erasmus Universiteit van Rotterdam en de vakgroep Medische Besliskunde van het LUMC, een kosten-effectiviteitsstudie uitvoeren. Vanuit het oogpunt van doelmatigheid van zorg hecht de BOTX hieraan veel waarde en is zij van mening dat dit een essentieel onderdeel van dit toch nog experimentele programma vormt. Kunt u nu reeds aangeven in hoeverre u concrete voorbereidingen danwel afspraken heeft gemaakt over de uitvoering van dit onderzoek?

Voor meer informatie danwel een nadere toelichting op voorgaande vragen kunt u contact opnemen met dr. J. van Loenhout, medisch adviseur (020 - 3475631) of ondergetekende.

Ik zie uw reactie met belangstelling tegemoet.

Hoogachtend



Carin K. Smand
Secretaris Begeleidingscommissie
Orgaantransplantaties

BIJLAGE 5



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling Raad van Bestuur
postzone H-01-Q
Prof. dr. O.J.S. Buruma

aan Mw. C.R. Smand, secretaris BOTX

adres Postbus 396
1180 BD Amstelveen

telefoon 071 526 2564 fax 071 524 8126

e-mail o.j.s.buruma@lumc.nl

onze referentie

uw referentie CZ/21038491

datum 30 augustus 2001

overwerp Reactie conceptadvies BOTX inzake de vergunning-
aanvragen transplantatie van Eilandjes van Langerhans
en de dunne darmtransplantatie

Geachte mevrouw Smand,

Op de eerste plaats wil ik u hartelijk bedanken voor de door u en de BOTX geformuleerde adviezen aan de Minister inzake de vergunningaanvragen transplantatie van Eilandjes van Langerhans en de dunne darmtransplantatie, welke beiden voor het LUMC positief zijn.

Zonder tegenbericht ga ik ervan uit dat het concept-advies inzake de dunne-darmtransplantatie beoogt te adviseren tot de afgifte van een vergunning, uiteraard onder uw aantekening met betrekking tot de gefaseerde start van de daadwerkelijke activiteit.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. O.J.S. Buruma
Voorzitter Raad van Bestuur

I.a.a.

Prof. J. Zwartendijk

Prof. dr. O.T. Terpstra

Drs. J. Ringers



The LUMC is the alliance of
the Leiden University Hospital and the Faculty
of Medicine of Leiden University

Het LUMC wordt gevormd door het
Academisch Ziekenhuis Leiden en de Faculteit
der Geneeskunde van de Universiteit Leiden

Albinusdreef 2, Postbus 9600, 2300 RC Leiden

TOTAL P.02

03/09 '01 MAA 18.41 ITX/RX NR 72121 0002

18-09-2001 16:32

RAAD VAN BESTUUR LUMC

+31 71 5248126 P.02/02

BIJLAGE 6



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling Raad van Bestuur
postzone H-01-Q
Prof.dr. O.J.S. Buruma

aan Secretaris BOTX
De heer J.P. Verduijn, arts
adres Postbus 396
1180 BD Amstelveen

telefoon 071 526 3243 fax 071 524 8126
e-mail L.S.Rieter@lumc.nl
onze referentie 14.005/01/104279/Lv/Lr
uw referentie CZ/21041913

datum 18 september 2001
onderwerp Reactie op advies BOTX inzake transplantatie Eilandjes van Langerhans

Geachte heer Verduijn

In antwoord op uw brief d.d. 14 september 2001, wil ik hierbij aangeven geen bezwaren te hebben tegen de randvoorwaarden zoals die in het advies van de BOTX inzake transplantatie Eilandjes van Langerhans zijn aangegeven.

Wel wil ik er op wijzen dat het op deze korte termijn niet mogelijk is aan te geven hoe het LUMC de borging van de continuïteit van de zogenaamde "bankfunctie", zoals genoemd in paragraaf 3 van uw advies, concreet invulling zal geven. In een later stadium zal ik de BOTX hierover berichten.

Met vriendelijke groet,

Prof.dr. O.J.S. Buruma
Voorzitter Raad van Bestuur

I.a.a.
Prof. drs. J.Zwartendijk
Prof. dr. O.T. Terpstra
Drs. J. Ringers



The LUMC is the alliance of
the Leiden University Hospital and the Faculty
of Medicine of Leiden University

Het LUMC wordt gevormd door het
Academisch Ziekenhuis Leiden en de Faculteit
der Geneeskunde van de Universiteit Leiden

Albinusdreef 2, Postbus 9600, 2300 RC Leiden

TOTAL P.02

Als u dit rapport wilt bestellen,
dan kunt u een verzoek daartoe
– liefst *schriftelijk* – indienen bij
het CVZ, afdeling FO/Gebouw &
Service, onder vermelding van
het besluitnummer en het aantal
gewenste exemplaren.

College voor zorgverzekeringen
Postbus 396
1180 BD Amstelveen
telefoon 020 - 347 55 55
fax 020 - 647 34 94
e-mail info@cvz.nl