

Ruim bemeten cleanroomcomplex biedt plek voor nieuwe ontwikkelingen

Multi Tissue Center ETB-BISLIFE is klaar voor verdere groei na verhuizing naar Haarlem

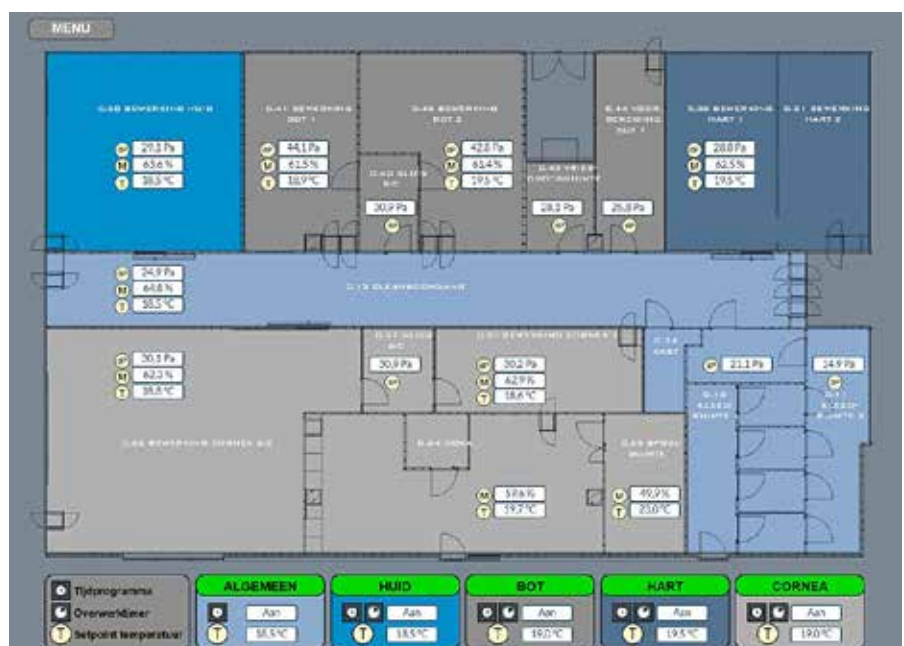
Met de verhuizing, waarvan het laatste deel eind 2024 plaatsvond, vanuit vier verschillende locaties naar Haarlem is de fusie tussen ETB (Euro Tissue Bank) en BISLIFE uit 2018 geconcretiseerd in één groot Multi Tissue Center. In het pand, waar de vorige bewoner –de Nederlandse Bank– nog een deel van de goudvoorraad bewaarde, kijken directeur Frank Beneker en Antoon van den Bogaardt, hoofd afdelingen cornea, huid & hartklep, terug op de verhuizing en geven een blik in de toekomst.

En militaire operatie. Zo betitelt Frank Beneker de verhuizing van de cornea-, huid- en hartklepfaciliteiten uit de twee vestigingen in Beverwijk naar de nieuwe locatie in Haarlem. Deze apotheose van een verhuisproces, dat al eerder in gang was gezet met het overbrengen van allerlei ondersteunende afdelingen en de afdeling bot uit Leiden, was tot in de puntjes voorbereid. “Sowieso was het vanwege de inzet van zes verschillende gespecialiseerde verhuisbedrijven en meer dan 30 vrachtwagentransporten een logistieke puzzel om dit proces in drie dagen tijd vanaf een kleine locatie met beperkte parkeergelegenheid soepel te laten verlopen, zonder dat mensen elkaar in de weg lopen. Niet minder uitdagend was dat we voor de vergunninghouder, in ons geval de IGJ, de Inspectie Gezondheidszorg en

Jeugd, bijna van minuut tot minuut moesten opschrijven wat we gingen doen en hoe we daarbij de risico's tot een minimum konden beperken. Al met al hebben we ze meer dan honderd documenten toegestuurd.”

Omzichtigheid troef

De specialisten van ETB-BISLIFE beseffen als geen ander hoe belangrijk het is zo omzichtig mogelijk om te gaan met de kwetsbare en waardevolle weefsels. Dat zie je al terug in het dagelijkse laboratoriumwerk, maar bij de verhuizing van de weefselbanken wordt helemaal niets aan het toeval overgelaten. Antoon van den Bogaardt is wat dat betreft ervaringsdeskundige. Als toenmalig hoofd van Hartkleppenbank bij het Erasmus MC had hij in 2016 de verantwoordelijkheid over de verplaatsing van de Hartkleppenbank van Rotterdam naar Beverwijk. “Bij de hartkleppen is zo'n verhu-



Overzicht van de procesruimtes in het cleanroomcomplex, waar de weefselbewerkingen volledig onder Klasse C plaatsvinden, met uitzondering van botbewerking (Klasse B).



De grootste C-gang van Nederland, en misschien wel van Europa, is te vinden in het cleanroomcomplex van ETB-BISLIFE in Haarlem.

zing wel het spannendst. Deze hartkleppen worden in de damp van vloeibare stikstof bewaard. De diepgevroren weefsels zijn heel gevoelig voor trillingen. Bij die lage temperaturen wordt materiaal bros en kan je microfracturen krijgen als je ze niet voorzichtig genoeg vervoert. Die trillingen hebben we zo goed mogelijk ondervangen door de inzet van speciale luchtgeveerde vrachtwagens.”

“Overigens is er bij de verhuizing van 40 -80 °C vriezers van de Botbank in augustus 2024 net zo voorzichtig geopereerd”, vervolgt Antoon. “Per vrachtwagen werden vier tot vijf vriezers vervoerd, die nadat ze uit het stopcontact waren gehaald zo snel mogelijk in de vrachtwagen werden ingeplugd, zodat de temperatuur constant bleef. Aan boord werden de apparaten voorzien van stroom gegenereerd door een aanwezig aggregaat, aangezien de accu van de vrachtwagen onvoldoende is voor de stroomvoorziening van deze vrieskasten. Door te kiezen voor een speciale vervoerder, die in geval van een calamiteit (een file of een kapotte vrachtwagen) onder begeleiding van de politie voorrang krijgt, hadden we ook de reistijd goed onder controle.”

Snel weer aan het werk

Het werk in de labs heeft niet veel langer stil gelegen dan de twee dagen die waren ingeruimd voor de fysieke verhuizing. Cornea spande wat dat betreft de kroon. “Tot dinsdag twaalf uur is er nog gewerkt. Daarna zijn de medewerkers begonnen met het inpakken voor de verhuizing van woensdag en donderdag. En vrijdagochtend

waren ze alweer aan het werk!”, vertelt Antoon. Dat de afdelingen cornea en huid in de nieuwe locatie ook nog eens onder een strenger cleanroomregime gingen werken geeft extra glans aan deze prestatie. “In Beverwijk hanteerden we voor cornea en voor huid Klasse D. Dat betekent dat een overjas over je normale kleding, een mondkapje, een haarnetje en overschoentjes volstaan. In het geval van Klasse C moet je je helemaal omkleden. Dat is wel even flink schakelen”, aldus Frank.

De grootste C-gang van Nederland

De overgang van Klasse D naar Klasse C voor huid en cornea heeft alles te maken met de indeling van het cleanroomcomplex. “Volgens de huidige regelgeving geldt dat, zonder eindsterilisatie, donorweefsel moet worden bereid in GMP Klasse A (LAF kast of Down Flow Unit), met als achtergrond tenminste GMP Klasse D. Op basis van risico-inschatting hebben we besloten om per weefsel verschillende GMP achtergronden te kiezen, omdat we de ervaring hebben dat niet voor elk weefsel een zelfde kans op blootstelling aan contaminatie bestaat. Dat heeft in de praktijk geleid tot verschillende kleedregimes voor de medewerkers”, vertelt Antoon.

Omdat het niet ondenkbaar is dat er voor huid en cornea ooit strengere cleanroomeisen gaan gelden is besloten om de procesruimten van het cleanroomcomplex als Klasse C in te richten, met alleen voor bot Klasse B. “Hierdoor zijn er minder hindernissen tussen de verschillende afdelingen in de vorm van extra sluisen. Ook konden we hierdoor de

Het werk in de labs heeft niet veel langer stil gelegen dan de twee dagen die waren ingeruimd voor de fysieke verhuizing.



omkleedruimte efficiënt inrichten. Na omkleden komen alle medewerkers via een D-ruimte voor handdesinfectie in Klasse C; alleen medewerkers die botweefsel bereiden moeten nog een aparte sluis door om in hun Klasse B ruimte te komen. Voor het omkleden hebben we omwille van privacy gekozen voor individuele kleedhokjes. In grote complexen als deze –er werken tot zo'n 25 personen in de cleanrooms– zie je ook wel centrale kleedkamers; alleen kan het zijn dat daar niet iedereen zich even goed op zijn gemak voelt. Het welzijn van medewerkers hebben we zeker laten meespelen in ons besluit.”

Onder andere om bouwtechnische redenen (de bestaande betonnen pilaren kun je niet verplaatsen) is er tussen de verschillende procesruimtes een 2,5 meter brede gang gekomen, die ook binnen het C-regime valt. “Dat zou je kunnen betitelen als ruimteverspilling, maar heeft ook zijn voordelen. Je kunt elkaar op gepaste afstand passeren zonder op elkaar te hoeven wachten. Omdat we op termijn meer activiteiten gaan doen, hebben we niet willen bezuinigen op deze centrale gang. Temeer omdat er bij een keuze voor een centrale D-gang meerdere sluisen zouden moeten worden gecreëerd, die ten koste zouden gaan van de diverse procesruimtes. Daarmee hebben we nu, naar zeggen van de leverancier van de cleanroom, de grootste C-gang van Nederland, en misschien wel van Europa!”, lacht Frank.

Ruim in het jasje

Sowieso is er voor de cleanroom niet op ruimte bespaard. “Na de fusie in 2018 tussen ETB en BISLIFE hebben we

een meerjarenplan gemaakt, dat naast de verhuizing en integratie van de verschillende vestigingen ook verschillende plannen voor nieuwe, innovatieve ontwikkelingen bevat. Dat zijn plannen die je niet van de ene op de an-



VITAAL HUMAAN RESTWEEFSEL VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Sinds een jaar maakt VitalTissue deel uit van ETB-BISLIFE. Kwartiermaker Gerry Wagenaar, die momenteel met allocatie coördinator Ilse Duivenvoorden het team vormt in Haarlem, legt uit waar VitalTissue voor staat. “Tien jaar geleden heeft een groep wetenschappers van TNO het initiatief genomen om experimentele modellen te ontwikkelen uit humane restweefsels, omdat die vergeleken met de veelgebruikte proefdiermodellen beter aansluiten bij de fysiologie van de mens. Wetenschappelijke resultaten verkregen uit humane modellen kunnen beter vertaald worden naar de mens. Dit humane weefsel wordt verstrekt door ziekenhuizen in de vorm van restweefsel. Dit is weefsel dat overblijft na een operatie en normaal gesproken wordt weggegooid. Het is dus geen weefsel dat nodig is voor diagnostiek of diagnostisch follow-up onderzoek.”

VitalTissue presenteert zich als een infrastructuur, die het gebruik van humaan restweefsel voor wetenschappelijk onderzoek stimuleert en faciliteert. Het gaat daarbij om vers, premortaal weefsel, dat dezelfde dag na uitname op de OK rechtstreeks op de plaats van bestemming in het onderzoeksinstituut arriveert. “Patiënten geven voor de operatie toestemming voor het gebruik van het restweefsel in wetenschappelijk onderzoek”, licht Ilse toe.

Een haalbaarheidsstudie, uitgevoerd door een consortium

van ziekenhuizen, onderzoeks- en onderwijsinstellingen, bedrijven en belangenorganisaties, heeft aangetoond dat VitalTissue organisatorisch, financieel en ethisch haalbaar is. Vervolgens heeft ETB-BISLIFE een ZonMw opstartsubsidie ontvangen, gefinancierd door de Nederlandse overheid en Stichting Proefdiervrij, om VitalTissue te starten en te implementeren als nieuwe afdeling binnen haar organisatie. Inmiddels zijn de eerste overeenkomsten met ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen afgesloten; de ontwikkelde procedures zijn gevalideerd door een serie testleveringen vanuit het Isala ziekenhuis in Zwolle aan TNO en de Hogeschool Utrecht. “We zijn nu bezig om in overleg met onderzoekers te kijken of het materiaal dat wij uitleveren ook daadwerkelijk geschikt is voor de experimenten die zij daarmee willen uitvoeren. Met deze kennis kunnen we toekomstige gebruikers optimaal bedienen bij hun behoefte aan restweefsel voor gebruik in hun onderzoek”, aldus Gerry.

ETB-BISLIFE is voor Gerry een logische partner. “Voor de heupkoppen waar de afdeling bot mee werkt is er al een goed lopend traject vanuit de OK's van de ziekenhuizen naar Haarlem. Bovendien is er bij ETB-BISLIFE heel veel logistieke kennis en expertise van weefsels, wat ons goed op weg helpt om VitalTissue uiteindelijk succesvol te implementeren in ETB-BISLIFE.”



Bewerking van hartklepweefsel vindt plaats onder GMP Klasse A in een LAF-kast, met als achtergrond GMP Klasse C.



Antoon van den Bogaardt zag het bij de overgang van de ene naar de andere producent van Medium 199 bijna misgaan met regelgevende instanties. Mede door ondersteuning van producent Capricorn Scientific en leverancier Westburg Life Sciences heeft hij doorgaand kunnen beschikken over dit spoel- en incubatiemedium voor hartklepweefsel.

dere dag kunt implementeren; dat kan echt jaren duren. We hebben voor het cleanroom-complex, dat sowieso de komende 15-20 jaar mee moet kunnen, twee opties laten doorrekenen. Alleen bouwen wat we nu nodig hebben, en dan in een later stadium bijbouwen. Of ook alvast de ruimtes voor toekomstig gebruik bouwen. Die tweede optie bleek voor ons een stuk aantrekkelijker, zodat er nu nog verschillende cleanroomruimtes leeg staan”, vertelt Frank.

Zelf bot- en peesweefsel bewerken

Een van de toekomstige activiteiten is het zelf bewerken van postmortaal bot- en peesweefsel. “We hebben voor het bewerken van onze bot- en peesweefsels al een goede samenwerking met de weefselbank BST in Barcelona. Maar door de afstand is dat vrij omslachtig en kostbaar. Omdat het een vrij uniek proces is, dat je eigenlijk niet dichterbij huis kan onderbrengen, is besloten om dat proces zelf op te gaan zetten. Daar gaan jaren inzitten, omdat je iedere processtap nauwkeurig moet beschrijven en valideren, risico-analyses moet uitvoeren en met je data aantonen dat je het proces onder controle hebt”, aldus Frank.

Celvrije hartkleppen

Een tweede proces waarvoor al ruimte is gereserveerd in het cleanroomcomplex, is het celvrij maken van hartklepweefsel. “We

werken op dit gebied al meer dan tien jaar samen met het LUMC, waar een robot is ontwikkeld om deze techniek geautomatiseerd uit te voeren. Inmiddels is het onderzoeksproject in het LUMC afgelopen, maar staat een prototype van de robot bij ons in Haarlem. Net als bij het zelf bewerken van het bot- en peesweefsel, is het hier niet een kwestie van de robot aanzetten en draaien maar. We zijn nu de eerste stapjes aan het

In het cleanroomcomplex zijn ruimtes voor toekomstig gebruik gebouwd om innovatieve ontwikkelingen mogelijk te maken.

zetten om het proces ook op onze locatie onder de knie te krijgen, om dat in een later stadium te valideren. Het valideren zal belangrijk zijn om te bepalen of de cellen er daadwerkelijk allemaal uit zijn. Succesvolle afronding daarvan kan nog wel enige tijd duren. Daarna kan er een cohort worden opgezet door het LUMC om het gebruik van celvrije hartkleppen te testen in een klinische setting. Een brede acceptatie in de klinische wereld kan daarna ook nog wel jaren duren. Dat heeft te maken met follow-up onderzoek: hebben patiënten die een celvrije hartklep hebben ontvangen in de jaren

daarna geen complicaties ondervonden?”

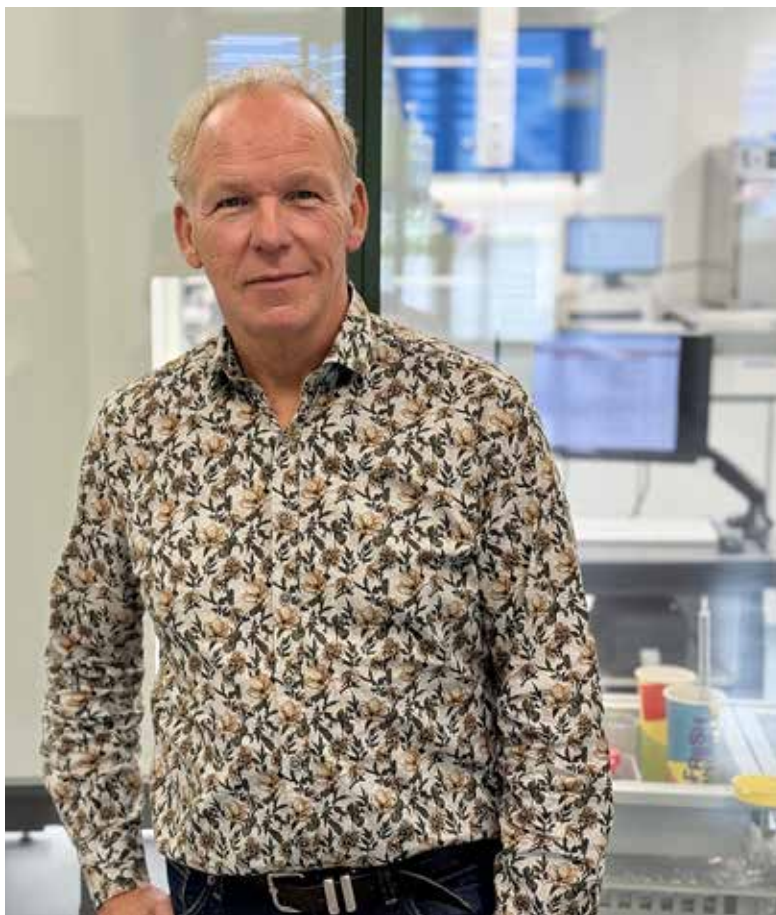
Dat verre toekomstbeeld maakt Antoon niet minder enthousiast. “De huidige hartklepweefsels bevatten nog donorcellen, wat bij de ontvanger leidt tot een milde immunogene reactie, met als gevolg verkalking en fibrotisering van het donorweefsel. Dat zorgt ervoor dat op een gegeven moment de klep moet worden vervangen. Bij een celvrije hartklep, zo is het idee, blijft die immunorespons achterwege en kan het weefsel langer goed blijven functioneren in de patiënt, zodat deze in de toekomst minder operaties nodig heeft.”

Van Medium 199 naar ... Medium 199

Niet alleen bij nieuwe processen moet ETB-BISLIFE in de slag met regelgevende instanties. Ook voor een op het eerste gezicht minieme verandering bij Medium 199, het gebruikte spoel- en incubatiemedium voor de hartkleppen, moest er heel wat werk worden verricht om de toestemming voor het gebruik van het nieuwe medium binnen de vergunning te verkrijgen. In dit geval was het met name het Duitse Paul Ehrlich Instituut (PEI) dat op zijn strepen stond. “Je moet weten dat de regelgeving rond donorweefsel in Duitsland een stuk strikter is dan in Nederland. We hoeven nog net niet volgens de GMP-normen te werken, maar veel scheelt het niet. Dat we acht jaar bezig zijn geweest om een vergunning te krijgen voor de leve- →



ETB-BISLIFE gebruikt voor het spoelen en incuberen van hartklepweefsel jaarlijks zo'n 600 flessen Media 199, dat sinds enkele jaren door Capricorn Scientific wordt geproduceerd en door Westburg Life Sciences wordt geleverd.



Frank Beneker, sinds 2021 directeur van ETB-BISLIFE: "We hebben extra cleanrooms laten bouwen voor plannen die je niet van de ene op de andere dag kunt implementeren; daar gaan echt jaren overheen."

→ ring van hartklepweefsel in Duitsland spreekt wat dat betreft boekdelen", vertelt Antoon.

De wijziging naar een nieuwe leverancier van Medium 199 had er dus zomaar voor kunnen zorgen dat patiënten in Duitsland voor jaren een noodzakelijke humane hartklep ontzegd was geweest. Waarom dan deze wijziging? De toenmalige producent besloot in het begin van de coronacrisis alleen nog te gaan voor de levering van grote partijen, en bescheiden orders als die voor ETB-BISLIFE, van op jaarbasis 600 halve-literflessen, niet meer uit te voeren. In dit geval gaat het ook nog eens om een relatief goedkoop medium. Feitelijk is het een basisset met een mix van aminozuren, zouten en mineralen, die volgens een bepaalde receptuur is samengesteld en gevalideerd. In tegenstelling tot kweekmedia ontbreekt hierin de serumcomponent. De toepassing is ook minder kritisch: als spoelmedium en in een later fase van het proces, met 10% DMSO toegevoegd, als invriesmedium voor invriezen van de hartkleppen.

Westburg Life Sciences vond in de vorm van Capricorn Scientific al snel een alternatief, die volgens dezelfde receptuur het medium kon produceren. Echter, door het PEI werd dit in eerste instantie gezien als een 'Änderung', wat betekent dat je opnieuw een dossier moet indienen en je maar moet afwachten of de verandering binnen je vergunning geaccepteerd wordt.

Overredingskracht

"We hebben", vertelt Antoon, "als Brugman moeten pra-

ten om het PEI te overtuigen dat het om exact dezelfde receptuur gaat, waarbij nu nota bene een Duits bedrijf de producent is. Het PEI ging daar uiteindelijk mee akkoord mits Capricorn de data van de sterilitoets zou kunnen overleggen, zodat er zekerheid was over de sterilitoets. Hier had Capricorn weer moeite mee, want dit betreft gegevens over hun productieproces, die ze wettelijk gezien niet verplicht zijn om vrij te geven. Uiteindelijk heeft Westburg hierin bemiddeld en hebben ze onder voorwaarde van een NDA ('non disclosure agreement') deze gegevens aan het PEI doorgestuurd. Hierdoor konden we net op tijd een volgende bestelling doen, en is de verwerking van humane hartkleppen niet in het geding gekomen." ||

INFORMATIE

Westburg Life Sciences

www.westburg.eu

ETB-BISLIFE

www.etb-bislife.org

VitalTissue

www.vitaltissue.nl