

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Σύστημα βιοεπαγρύπνησης για την ποιότητα και την ασφάλεια ιατρικών προϊόντων ανθρώπινης προέλευσης

Η πρόοδος στην επιστήμη και στην τεχνολογία όσον αφορά στις υπηρεσίες υγείας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη των μεθόδων αναγέννησης και αντικατάστασης φθαρμένων οργάνων, ιστών και κυττάρων, με τη χρήση μέρους των συστατικών του ανθρώπινου σώματος για τη δημιουργία ιατρικών προϊόντων ανθρώπινης προέλευσης, τα οποία προορίζονται για κλινική χρήση. Ωστόσο, στις δραστηριότητες αυτές στις οποίες χρησιμοποιούνται προϊόντα ανθρώπινης προέλευσης, από τη δωρεά έως και την εν συνεχεία φροντίδα του λήπτη, τα ιατρικά προϊόντα ανθρώπινης προέλευσης εκτίθενται σε κινδύνους ειδικών επιπλοκών, οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με τη μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Το σύστημα βιοεπαγρύπνησης αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας των ιστών και των κυττάρων που προορίζονται για την εφαρμογή τους στον άνθρωπο. Το σύστημα ποιότητας επικεντρώνεται στην πρόληψη λαθών και σφαλμάτων, διατηρώντας ένα σταθερό πρότυπο συμφωνημένων προσδιορισμών για τους ιστούς και τα κύτταρα που προορίζονται για την κλινική εφαρμογή. Η εφαρμογή των προτύπων ποιότητας και ασφάλειας, η ανάπτυξη ιατρικών πρωτοκόλλων και πρωτοκόλλων συνεργασίας μεταξύ των κρατών μελών, η εφαρμογή του ευρωπαϊκού κωδικού και η ανάπτυξη ηλεκτρονικών συστημάτων ιχνηλασιμότητας αποσκοπούν στην επαγρύπνηση και στην επιτήρηση των ιατρικών προϊόντων ανθρώπινης προέλευσης από τη δωρεά μέχρι και την εφαρμογή τους στον άνθρωπο.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(4):535-548
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(4):535-548

Β. Γκικόκα,¹
Π. Τσιριγώτης,³
Μ. Σαρρής,²
Σ. Σούλης,²
Γ. Δημητριάδης,³
Α. Κωστάκης,¹
Ι. Μπολέτης⁴

¹Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών,
Ακαδημία Αθηνών, Αθήνα

²Διοίκηση Μονάδων Υγείας και
Πρόνοιας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό
Ίδρυμα Αθηνών, Αθήνα

³Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
«Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

⁴Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα
Μεταμόσχευσης Νεφρού, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Ιατρική
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Biovigilance for the quality and
safety of medical products of
human origin

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βιοεπαγρύπνηση
Κύτταρα
Ποιότητα/ασφάλεια
Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα/
αντιδράσεις ιστοί

Υποβλήθηκε 16.5.2017
Εγκρίθηκε 25.5.2017

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόοδος στην επιστήμη και στην τεχνολογία όσον αφορά στις υπηρεσίες υγείας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη των μεθόδων αναγέννησης και αντικατάστασης φθαρμένων οργάνων, ιστών και κυττάρων, με τη χρήση μέρους των συστατικών του ανθρώπινου σώματος για τη δημιουργία ιατρικών προϊόντων ανθρώπινης προέλευσης (ΙΠΑΠ) (medical products of human origin, MPHΟ) τα οποία

προορίζονται για κλινική χρήση.¹ Η λέξη «προϊόν» αναφέρεται στα συστατικά του ανθρώπινου σώματος τα οποία είναι κατάλληλα για κλινική χρήση και προκύπτουν από συγκεκριμένες διαδικασίες που συνδυάζουν την ανθρώπινη εργασία με την τεχνολογική παρέμβαση.²

Περισσότερο από 30.000.000 άνθρωποι στην Ευρώπη δέχονται ετησίως ΙΠΑΠ (MPHO's), που αντιπροσωπεύουν αφ' ενός «παραδοσιακά προϊόντα» των οποίων το θεραπευτικό

ενδιαφέρον αναγνωρίζεται από δεκαετίες (αίμα, συμπαγή όργανα, αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, κύτταρα αναπαραγωγής, ιστοί, μητρικό γάλα κ.λπ.) και αφ'ετέρου προϊόντα βιοτεχνολογίας (αποκυτταροποιημένα αγγεία, βαλβίδες κ.λπ.), καθώς και προϊόντα ιστομηχανικής (scaffolds) σε πλήρη ανάπτυξη.³

Τα ΙΠΑΠ συχνά αντιπροσωπεύουν τις πλέον ευεργετικές και οικονομικά αποδοτικές θεραπείες για αρκετές απειλητικές για τη ζωή του ανθρώπου ασθένειες και διαφέρουν θεμελιωδώς από άλλα ιατρικά προϊόντα, επειδή η μοναδική πιθανότητα ανεύρεσής τους προκύπτει από την προσφορά του εν ζωή ή του (εγκεφαλικά) νεκρού δότη. Για τον λόγο αυτόν απαιτούνται υψηλά ηθικά πρότυπα στη διαχείριση των σχετικών προϊόντων λαμβάνοντας υπ' όψη το δικαίωμα του δότη στην υγεία και στη διασφάλιση ότι δεν υπόκειται σε οποιαδήποτε εκμετάλλευση, εξαναγκασμό ή κατάχρηση.⁴

Κάθε έτος πραγματοποιούνται στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) 20 εκατομμύρια δωρεές αίματος, οι οποίες διακινούνται από 1.300 αιμοδοσίες, επιτρέποντας περίπου 26 εκατομμύρια μεταγίσεις σε ασθενείς. Επίσης, πραγματοποιούνται ένα εκατομμύριο δωρεές ιστών και κυττάρων, τις οποίες διαχειρίζονται >3.000 ιδρύματα ιστών κάθε χρόνο. Πολλά κράτη μέλη ανταλλάσσουν διακρατικά ΙΠΑΠ και οι δαπάνες οι οποίες προκύπτουν μόνο για το αίμα, τους ιστούς και τα κύτταρα ανέρχονται περίπου σε 6 δισεκατομμύρια € ετησίως, ενώ οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης που δημιουργούνται κοστίζουν ένα σημαντικό πολλαπλάσιο του ως άνω ποσού. Η οργάνωση και η διαχείριση της μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εκτιμάται ότι κοστίζει επί πλέον 3 δισεκατομμύρια € ετησίως.⁵ Τα ΙΠΑΠ χρησιμοποιούνται επίσης ως πρώτες ύλες για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, όπως τα παράγωγα του πλάσματος και τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών (ATMPs). Συγκεκριμένα, το πλάσμα είναι σημαντικό για την παραγωγή φαρμάκων που εκτιμάται ότι έχουν ετήσια αγοραία αξία 4 δισεκατομμυρίων € στην ΕΕ.

Παρ' όλα τα προαναφερθέντα, τα ανεπαρκή ποσοστά δωρεάς, ιδιαίτερα στον τομέα των οργάνων, και η παγκόσμια έλλειψη σε προϊόντα ΙΠΑΠ προκαλεί μεγάλη ανησυχία και ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο ανάπτυξης της κάθε χώρας. Παρά τις εκτιμήσεις, >150.000 ιστικά μοσχεύματα κερατοειδούς σε παγκόσμια κλίμακα δεν ικανοποιούν τη ζήτηση κάθε χρόνο και αυτό αποτελεί μείζον πρόβλημα σε πολλές χώρες από την Ινδία έως τον Καναδά.^{6,7} Επίσης, οι γνώσεις είναι αρκετά περιορισμένες σχετικά με τις ελλείψεις στον τομέα των γαμετών. Οι δυνητικοί λήπτες μπορούν να αναμένουν δύο χρόνια για σπέρμα στην Κίνα⁸ ή μέχρι 6 έτη για ωάρια στη Γαλλία.⁹

2. ΚΙΝΔΥΝΟΙ, ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Όπως όλες οι δραστηριότητες για τις οποίες χρησιμοποιούνται προϊόντα ανθρώπινης προέλευσης, από τη δωρεά έως και την εν συνεχεία φροντίδα του λήπτη, τα ΙΠΑΠ εκτίθενται σε κινδύνους ειδικών επιπλοκών, οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με τη μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Εκτιμάται ότι ένας δότης διαθέτει κατά μέσο όρο 5 ΙΠΑΠ, τα οποία στη συνέχεια επεξεργάζονται μεμονωμένα, δημιουργώντας ένα δίκτυο με πολλές διακλαδώσεις μέχρι την εφαρμογή τους στον(στους) ασθενή(είς).¹⁰

Ένα πρόγραμμα επαγρύπνησης και επιτήρησης αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας ιστών και κυττάρων κατά την εφαρμογή τους στον άνθρωπο. Το σύστημα ποιότητας επικεντρώνεται στην πρόληψη λαθών και σφαλμάτων, διατηρώντας ένα σταθερό πρότυπο συμφωνημένων προσδιορισμών για τους ιστούς και τα κύτταρα που προορίζονται για την κλινική εφαρμογή. Εν τούτοις, περιστασιακά, υπολειπόμενοι κίνδυνοι ή σφάλματα έχουν ως αποτέλεσμα αποτυχίες, μεταδιδόμενες νόσους ή καταστάσεις στις οποίες οι δότες ή οι ασθενείς/λήπτες εκτίθενται σε κινδύνους, ακόμη και εάν δεν έχουν υποστεί βλάβη.

Σύμφωνα με τους ορισμούς της ΕΕ, ένα «σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν» (ΣΑΣ) (serious adverse event, SAE) στον παρόντα εννοιολογικό προσδιορισμό είναι κάθε ανεπιθύμητο περιστατικό που συνδέεται με τη συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία και τη διάθεση ιστών και κυττάρων, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει στη μεταφορά μιας μεταδιδόμενης νόσου, στον θάνατο ή σε κίνδυνο της ζωής, στην αναπηρία ή σε συνθήκες ανικανότητας για τον ασθενή ή που θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις με την παρατεταμένη νοσηλεία ή την επαυξημένη νοσηρότητα. Επίσης, η οδηγία 2004/23/ΕΚ¹¹ ορίζει τη «σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση» (ΣΑΑ) (serious adverse reaction, SAR) ως «μια άνευ προθέσεως αντίδραση, περιλαμβανομένης της μεταδοτικής νόσου, του δότη ή του λήπτη, η οποία συνδέεται με την προμήθεια ή την εφαρμογή στον άνθρωπο ιστών και κυττάρων, που είναι μοιραία, απειλητική για τη ζωή, προκαλεί αναπηρία ή ανικανότητα ή έχει ως αποτέλεσμα ή παρατείνει τη νοσηλεία ή τη νοσηρότητα».

Κατά τον ανωτέρω ορισμό, αποδίδεται ίση σημασία τόσο στους δότες όσο και στους λήπτες. Ως εκ τούτου, οι σοβαρές αντιδράσεις στους δότες που σχετίζονται με την προμήθεια πρέπει να αναφέρονται. Τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα έχουν κατηγοριοποιηθεί ως εξής: (α) ΣΑΑ: βλάβη στον δότη, στον λήπτη, στο έμβρυο ή στον απόγονο

και (β) ΣΑΣ: κίνδυνος βλάβης. Αυτοί οι ορισμοί είναι επίσης αποδεκτοί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ).¹⁰

Όπως προσδιορίζουν οι ορισμοί για τους δύο αυτούς τύπους ανεπιθύμητου αποτελέσματος, ένα ατυχές περιστατικό που έχει οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη σε έναν δότη ή λήπτη αναφέρεται ως ΣΑΑ, ενώ ένα ατυχές περιστατικό το οποίο έχει θέσει σε κίνδυνο, αλλά δεν έχει, ή δεν έχει ακόμη, προκληθεί βλάβη, αναφέρεται ως ΣΑΣ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο μία αναφορά κοινοποιείται για κάθε περιστατικό. Ακόμη και όταν μία ΣΑΑ είναι το αποτέλεσμα ενός ανεπιθύμητου συμβάντος, από τη στιγμή που έχει υποστεί βλάβη ένας λήπτης ή ένας δότης αυτή υπερέχει και το περιστατικό αναφέρεται ως ΣΑΑ. Η μόνη εξαίρεση σε αυτό είναι όταν ένα ανεπιθύμητο συμβάν οδηγήσει σε μια αντίδραση ΣΑΑ σε έναν δότη και όταν η συγκεκριμένη αντίδραση δεν εμπίπτει εντός των υποχρεωτικών κριτηρίων αναφοράς (δηλαδή να μην προκαλείται ή να μην προκύπτει ελάττωμα από την ποιότητα ή την ασφάλεια στους δωριζόμενους ιστούς ή κύτταρα).

Για παράδειγμα, ένας δότης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα παρουσιάζει μια ΣΑΑ κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης που θα έπρεπε να αποκλειστεί λόγω γνωστών παραγόντων κινδύνου υγείας. Ωστόσο, τα κύτταρα είναι κατάλληλα για μεταμόσχευση. Σε αυτή την περίπτωση, η ΣΑΑ του δότη μπορεί να αναφερθεί ως μια αντίδραση μη υποχρεωτικά αναφερόμενη καθώς δεν υπάρχει επίπτωση στην ποιότητα ή στην ασφάλεια των κυττάρων αλλά η ΣΑΑ (το σφάλμα στην επιλογή του δότη) μπορεί επίσης να αναφερθεί καθώς ικανοποιεί τα κριτήρια της υποχρεωτικής αναφοράς. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται το συμβάν να αναφέρεται ως ΣΑΣ υποχρεωτικά και η αντίδραση να αναφέρεται στη μη υποχρεωτική κατηγορία των αντιδράσεων του δότη, εάν αυτή η διαδικασία εφαρμόζεται σε ένα συγκεκριμένο κράτος μέλος.

Οι ελάχιστες απαιτήσεις που περιγράφονται στο άρθρο 5 της οδηγίας 2006/86/ΕΚ¹² απαιτούν οι οργανισμοί προμήθειας (ΟΠ) (procurement organisation, PO) να κοινοποιούν στα ιδρύματα ιστών (ΙΙ) (tissue establishment, TE) τις ΣΑΑ στους δότες μόνο όταν υπάρχει μια επίδραση στην ποιότητα ή στην ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων. Εν τούτοις, η προσέγγιση αυτή δεν είναι συνεπής με την αιτιολογική σκέψη του αριθμού 9 της ίδιας οδηγίας, που ορίζει ότι: «Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να ανιχνευτούν κατά τη διάρκεια ή μετά την προμήθεια από ζώντες δότες ή κατά τη διάρκεια ή μετά την εφαρμογή στον άνθρωπο. Θα πρέπει να αναφέρονται στο συνεργαζόμενο ίδρυμα ιστών για μεταγενέστερη έρευνα και κοινοποίηση στην αρμόδια αρχή».

Συμπερασματικά, μια ανεπιθύμητη αντίδραση είναι ένα περιστατικό με το οποίο ένας εν ζωή δότης, ένας λήπτης ή

ένα έμβρυο ή παιδί που δημιουργήθηκε με εξωσωματική γονιμοποίηση ή ενδομήτρια σπερματέγχυση (ΙΙΙ) με γαμέτες δότες έχει υποστεί βλάβη, ενώ ένα ανεπιθύμητο συμβάν είναι ένα περιστατικό που προκαλεί κίνδυνο βλάβης, αν και δεν μπορεί να συμβεί πραγματική βλάβη. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα και οι αντιδράσεις πρέπει να τεκμηριώνονται από τους επαγγελματίες υγείας ώστε να διασφαλίζεται η κατάλληλη διερεύνηση, καθώς και οι απαραίτητες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες. Όσα περιστατικά είναι ταξινομημένα ως «σοβαρά» πρέπει να κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές, σύμφωνα με το εθνικό δίκαιο. Παρ' όλο που δυσμενή περιστατικά μπορεί να προκύψουν από την προμήθεια έως τη διανομή ιστών και κυττάρων, τα περισσότερα δεν είναι «σοβαρά» και ενδεχομένως η διαχείρισή τους να γίνει μέσω του συστήματος διαχείρισης ποιότητας (QMS) του ιδρύματος ιστών. Αντίθετα, οι σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τα συμβάντα (ΣΑΑΣ, SARE) είναι σπάνιες. Συνεπώς, υπάρχουν σημαντικά οφέλη με την ενοποίηση των δεδομένων σε περιφερειακό, εθνικό ή διεθνές επίπεδο.¹³

3. ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΔΟΤΗ

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι ζώντων δοτών ιστών και κυττάρων. Γενικά, μπορούν να ταξινομηθούν σε αυτόλογους και αλλογενείς δότες. Η μεγαλύτερη ομάδα εκπροσωπείται από ζώντες δότες αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων: μυελός των οστών, κύτταρα περιφερικού αίματος ή αίματος ομφάλιου λώρου. Οι αλλογενείς δότες μπορεί να σχετίζονται με τον λήπτη (η περίπτωση αυτή αναφέρεται ως «κατευθυνόμενη δωρεά») ή να μη σχετίζονται με τον λήπτη, όπου στην περίπτωση αυτή ονομάζονται ενήλικες εθελοντές δότες και δότες ομφαλοπλακουντιακού αίματος.

Η δωρεά ιστών από άτομα εν ζωή συνδέεται συνήθως με την αφαίρεση του ιστού για λόγους άσχετους με τη χρήση σε άλλον ασθενή (μερικές φορές αναφέρεται ως «χειρουργικό υπόλειμμα»). Σχετικά παραδείγματα είναι η δωρεά οστών κατά τη διάρκεια της πρωτοβάθμιας αντικατάστασης ισχίου ή η δωρεά του δέρματος μετά την αφαίρεση για αισθητικούς σκοπούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι κίνδυνοι για τους ασθενείς/λήπτες ιστικού μοσχεύματος συνήθως σχετίζονται με την ίδια τη χειρουργική επέμβαση μάλλον παρά με τη δωρεά. Ένα οστό μπορεί επίσης να αφαιρεθεί από ασθενείς για αυτόλογη χρήση και σε μερικές περιπτώσεις οι εν λόγω διαδικασίες ενδέχεται να σχετίζονται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα ή επιπλοκές.

Σημειωτέον, μέσω της συνεχούς παρακολούθησης (follow-up) των ζώντων δοτών μπορεί να προσδιοριστεί και να διασφαλιστεί μια αντίδραση, η οποία δεν είναι γνωστή κατά τη διάρκεια της δωρεάς αλλά να εμφανιστεί στον δότη

σε δεύτερο χρόνο και ενδεχομένως να έχει επιπτώσεις στον λήπτη. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υπάρχει τεκμηριωμένη διαδικασία ώστε να ειδοποιηθεί άμεσα το κέντρο του λήπτη για τη συγκεκριμένη κατάσταση.¹⁴

Για παράδειγμα, η βέλτιστη πρακτική για τη διεξαγωγή της παρακολούθησης του δότη αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά τη δωρεά πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα: (α) Ειδικό ερωτηματολόγιο για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τη σωματική και την ψυχοσυναισθηματική κατάσταση του δότη, (β) ιατρική συνέντευξη σε περίπτωση παθολογικών καταστάσεων που συμβαίνουν μετά τη δωρεά και ενδεχομένως σχετίζονται με αυτή, (γ) φυσική εξέταση σε κάθε περίπτωση όπου κριθεί απαραίτητο, (δ) εξέταση αίματος η οποία περιλαμβάνει τουλάχιστον τον αριθμό αιμοπεταλίων και (ε) διαγνωστικές εξετάσεις σε περίπτωση περαιτέρω κλινικών πληροφοριών.

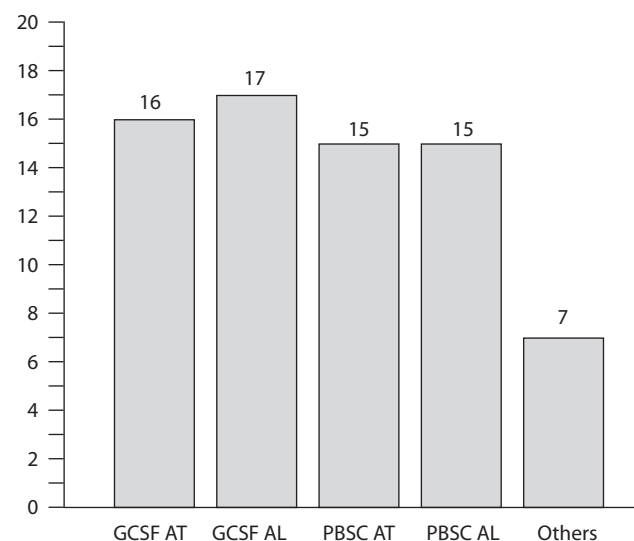
Συνεπώς, όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα και οι αντιδράσεις για τα οποία υπάρχουν υπόνοιες ότι έχουν σχέση με την ποιότητα και την ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων πρέπει να κοινοποιούνται στα ιδρύματα ιστών από τους κλινικούς χρήστες και τους οργανισμούς που διεξάγουν την αφαίρεση του ιστικού ή του κυτταρικού μοσχεύματος από ζώντες δότες, για να είναι δυνατή η παρακολούθηση των τάσεων όλων των μικρών συμβάντων και αντιδράσεων, για τον λόγο της συνεχούς βελτίωσης. Τα ιδρύματα ιστών πρέπει στη συνέχεια να εντοπίσουν-αναγνωρίσουν αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που θα πρέπει να κοινοποιούνται στην αρμόδια αρχή (AA) (competent authorities, CA). Οι οδηγίες της ΕΕ, με μεγάλη ακρίβεια απαιτούν οι αντιδράσεις του δότη να αναφέρονται μόνο στην περίπτωση κατά την οποία η ποιότητα και η ασφάλεια των ιστών έχει επηρεαστεί, ενώ άλλα κράτη απαιτούν, ή τουλάχιστον αποδέχονται, να αναφέρονται τυχόν αντιδράσεις του δότη, ανεξάρτητα από το αν η ποιότητα και η ασφάλεια ιστών ή κυττάρων επηρεάστηκε ή όχι.

Στο πλαίσιο του έργου SOHO V&S¹⁵ (vigilance & surveillance) αντιμετωπίστηκαν ζητήματα όπως η συσχέτιση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δωρεά ιστών και κυττάρων, καθώς και εάν η εφαρμογή τους στον άνθρωπο προκάλεσε συμβάντα τα οποία μπορούν να αξιολογηθούν και να διερευνηθούν. Στο εν λόγω πρόγραμμα διενεργήθηκε έρευνα από τον Ισπανικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων που περιλάμβανε ερώτηση σχετικά με τις απαιτήσεις υποβολής εκθέσεων για τις ΣΑΑ σε δότες, ακόμη και αν δεν έχει επηρεαστεί η ποιότητα και η ασφάλεια των προσφερομένων ιστών και κυττάρων. Είκοσι οκτώ εθνικές ΑΑ από 26 κράτη μέλη της ΕΕ ανταποκρίθηκαν (σε δύο περιπτώσεις υπήρχαν διαφορετικές ΑΑ στο πεδίο των Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

[ΜΙΥΑ]). Δεκαεννέα από τις 28 ΑΑ ανέφεραν ότι απαιτούσαν την αναφορά των ΣΑΑ του δότη, ακόμη και στις εν λόγω συνθήκες, ενώ 9 ανέφεραν ότι δεν απαιτούσαν τη σχετική αναφορά. Οι τύποι των αντιδράσεων των δότην για τις οποίες συνήθως απαιτούνταν αναφορές ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με υπερδιέγερση των ωοθηκών σε ΜΙΥΑ, με αποικία κοκκιοκυττάρων – διέγερση παράγοντα θεραπείας για τη συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος και με τις αντιδράσεις (δηλαδή τοξικότητα του ασβεστίου), επίσης κατά τη συλλογή των βλαστικών κυττάρων του περιφερικού αίματος¹⁵ (εικ. 1).

Άλλες αντιδράσεις στον δότη οι οποίες απαιτείται να αναφέρονται περιγράφονται κατά γενικό τρόπο ως τυχόν αντιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη βλάβη, την ιατρική παρέμβαση ή τη νοσηλεία του δότη. Η έρευνα ανέφερε ότι σε <1/3 των κρατών μελών τηρούνται μητρώα των εν ζωή δότην, έτσι ώστε να παρακολουθούν την υγεία τους σε μακροπρόθεσμη βάση μετά τη δωρεά. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα εν λόγω αρχεία διατηρούνται σε κεντρικό επίπεδο (εθνικά μητρώα) και αφορούν κυρίως στους δότες αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ορισμένα κράτη μέλη αναφέρουν ότι αναπτύσσουν μητρώα για τους δότες αναπαραγωγικών κυττάρων.

Το αποτέλεσμα της ανωτέρω έρευνας οδήγησε την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission, EC) να διαμορφώσει κατευθύνσεις στα κράτη μέλη το 2009 και το 2010 για την ολοκλήρωση της Ετήσιας Έκθεσης Σοβαρών



Εικόνα 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον δότη με απαιτούμενη αναφορά στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. GCSF AT: Αντιδράσεις λόγω GCSF σε αυτόλογους ασθενείς, GCSF AL: Αντιδράσεις λόγω GCSF σε αλλογενείς δότες, PBSC AT: Τοξικότητα κατά τη διάρκεια της συλλογής περιφερικού αίματος (PBSC) σε αυτόλογους δότες, PBSC AL: Τοξικότητα κατά τη διάρκεια της συλλογής περιφερικού αίματος (PBSC) σε αλλογενείς δότες. Πηγή: ARTHIQS.¹⁴

Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων και Συμβάντων. Στις κατευθύνσεις αυτές, οι οποίες αναφέρονται ως «έγγραφο κοινής προσέγγισης», διατυπώνεται η άποψη ότι «Η Επιτροπή αναγνωρίζει την αξία αυτών των δεδομένων (δηλαδή εκθέσεις των αντιδράσεων των δοτών, από τις οποίες δεν είχαν επηρεαστεί η ποιότητα και η ασφάλεια των ιστών ή των κυττάρων), στο πλαίσιο των ρυθμίσεων για τους ιστούς και τα κύτταρα, και καλεί τα κράτη μέλη να υποβάλλουν ετήσια έκθεση σχετικά με τις αντιδράσεις των δοτών που αναφέρονται στις ΑΑ σε εθελοντική βάση». Επίσης, εισήχθη στο ηλεκτρονικό σύστημα αναφοράς μια πρόσθετη μη υποχρεωτική κατηγορία σχετικά με τις αντιδράσεις των δοτών που δεν επηρεάζουν την ποιότητα και την ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων, δηλωθέντα στοιχεία τα οποία δεν θα υπολογίζονται ως μέρος του συνολικού αριθμού των ΣΑΑ.

Η παρούσα έκθεση είχε ως στόχο τη σύνοψη των ειδών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συμβαίνουν πιο συχνά σε δότες ιστών και κυττάρων, για να εξετάσει κατά πόσο πληρούν το κριτήριο της επίδρασης στην ποιότητα και στην ασφάλεια των ιστών ή των κυττάρων και να διατυπώσει συστάσεις σχετικά με τις ορθές πρακτικές όσον αφορά στην υποβολή εκθέσεων των εν λόγω αντιδράσεων στην ΕΕ.

4. ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΛΗΠΤΗ

Η οδηγία 2004/23/ΕΕ, στο άρθρο 11, παράγραφος 1, αναφέρει συγκεκριμένα ότι «τα κράτη μέλη μεριμνούν-διασφαλίζουν ώστε να υπάρχει ένα σύστημα για την αναφορά, την καταγραφή και τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα και αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα και την ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων και που μπορεί να οφείλονται στην προμήθεια, στον έλεγχο, στην επεξεργασία, στην αποθήκευση και στη διανομή ιστών και κυττάρων, καθώς και οποιαδήποτε άλλη σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση που διαπιστώνεται κατά ή μετά την κλινική εφαρμογή, η οποία μπορεί να συνδέεται με την ποιότητα και την ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων».

Μια αντίδραση από την εφαρμογή ενός ιστού ή κυττάρου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε στιγμή μετά την εφαρμογή. Πρέπει να υπάρχει αιτιώδης σχέση με τη μεταμόσχευση ή με άλλη κλινική εφαρμογή. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις πρέπει να αναφέρονται, να ερευνώνται και να αξιολογούνται από την άποψη της σοβαρότητας, του καταλογισμού, της πιθανότητας επανάληψης ή συχνότητας, καθώς και των συνεπειών.¹⁶ Για τον λόγο αυτόν οι αρμόδιοι φορείς θα πρέπει να διαθέτουν αποτελεσματικά συστήματα ταχείας απομόνωσης ή ανάκλησης μη ασφαλών ιστών ή

κυττάρων ταυτόχρονα με διαδικασίες ιχνηλασιμότητας για να διαπιστωθεί το χρονικό σημείο εκείνο όπου ο λήπτης εκτέθηκε σε κίνδυνο. Μια κοινοποιημένη αντίδραση μπορεί να αποτελέσει ουσιαστικό μαθησιακό εργαλείο για τους επαγγελματίες υγείας.

Ένα αποτελεσματικό σύστημα επαγρύπνησης και επίτηρησης (E&E) στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό σε όλους τους εμπλεκόμενους επαγγελματίες υγείας, από την προμήθεια έως την κλινική εφαρμογή, και συγκεκριμένα (α) στο ιατρικό προσωπικό (περιλαμβανομένων των χειρουργών) που εμπλέκονται σε δραστηριότητες προμήθειας ιστών και κυττάρων, οι οποίοι ενδέχεται κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των εν ζωή δοτών να ενημερωθούν για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του εν λόγω μοσχεύματος, (β) στο προσωπικό που πραγματοποιεί την καθ' εαυτή προμήθεια ιστών και κυττάρων, (γ) στους κλινικούς χρήστες, που θα πρέπει να είναι σε επιφυλακή για δυσμενή αποτελέσματα και να είναι σε θέση να γνωρίζουν πότε θα μπορούσαν να συσχετιστούν τα συγκεκριμένα αποτελέσματα με τους εφαρμοσμένους ιστούς ή κύτταρα, (δ) στους ιατρούς που φροντίζουν παιδιά τα οποία γεννώνται με τη μέθοδο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής άνευ συντρόφου και ενδεχομένως να εντοπίσουν μια γενετική ανωμαλία, με την αναφορά της οποίας να αποτραπεί η περαιτέρω διανομή γαμετών/εμβρύων από τον εν λόγω δότη, (ε) σε οποιοδήποτε άλλο προσωπικό του ιδρύματος ιστών, το οποίο εμπλέκεται είτε στη δραστηριότητα της δωρεάς/αφαίρεσης είτε στη δραστηριότητα της εφαρμογής των ιστών και των κυττάρων, και (στ) στα άλλα συστήματα επαγρύπνησης (π.χ. αιμοεπαγρύπνηση, φαρμακοεπαγρύπνηση), όταν εντοπίζονται ζητήματα που ενδέχεται να επηρεάσουν την ασφάλεια των ιστών ή των κυττάρων για μεταμόσχευση.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση ή την κατάσταση του ασθενούς. Ως εκ τούτου, οι κλινικοί ιατροί ενδέχεται να μη θεωρούν τους ιστούς ή τα κύτταρα που εφαρμόστηκαν ως πιθανή πηγή του ανεπιθύμητου αποτελέσματος. Για τον λόγο αυτόν, τα ιδρύματα ιστών που προμηθεύουν ιστούς και κύτταρα θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους οργανισμούς προμήθειας και εφαρμογής ιστών και κυττάρων να εξετάζουν πότε ένα ανεπιθύμητο γεγονός μπορεί να συσχετιστεί με τη διαδικασία της δωρεάς ή να προκληθεί από τους ιστούς ή τα κύτταρα που εφαρμόζονται, ώστε μελλοντικά παρόμοιες αντιδράσεις να είναι δυνατόν να αποφεύγονται.

4.1. Προσδιορισμός των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αρκετά συμπτώματα ή καταστάσεις υποδηλώνουν ότι μια ανεπιθύμητη αντίδραση θα μπορούσε να συμβεί

σε έναν λήπτη ενός ιστού ή κυττάρου και θα πρέπει, ως εκ τούτου, να θεωρηθεί ως «έναυσμα» για την αναφορά ανεπιθύμητης αντίδρασης. Για την υποβολή εκθέσεων στην ΕΕ υπάρχει η απαίτηση από τις ΑΑ να αναφέρουν τις ακόλουθες αντιδράσεις: (α) Μεταδιδόμενη βακτηριακή λοίμωξη, (β) μεταδιδόμενη ιογενής λοίμωξη, (γ) μεταδιδόμενη παρασιτική λοίμωξη, μεταδιδόμενα κακοήθη νοσήματα, άλλες μεταδιδόμενες ασθένειες, και (δ) άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι κλινικοί ιατροί οφείλουν να διερευνούν για συμπτώματα ή καταστάσεις που υποδηλώνουν ότι οποιαδήποτε από τις ακόλουθες αντιδράσεις μπορεί να έχουν συμβεί λόγω της εφαρμογής του προϊόντος στον λήπτη:

Λοίμωξη από δότη: Απροσδόκητες πρωτογενείς λοιμώξεις πιθανόν μεταφέρονται από τον δότη στον λήπτη (π.χ. ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές, μυκητιασικές, πρίον).

Λοίμωξη από ιστούς/κύτταρα: Μεταδιδόμενο νόσημα (ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές, μύκητες, πρίον) ενδεχομένως λόγω της μόλυνσης ή διασταυρούμενη μόλυνση από έναν μολυσματικό παράγοντα στους ιστούς και στα κύτταρα που έχουν αφαιρεθεί ή σε συναφή υλικά από την αφαίρεση στην κλινική εφαρμογή.

Υπερευαισθησία: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένων των αλλεργιών, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις ή αναφυλαξία.

Κακοήθεια: Κακοήθη νοσήματα ενδεχομένως μεταφέρονται από τους ιστούς/κύτταρα (ανεξάρτητα από την προέλευση, τον δότη ή τη διαδικασία).

Απόρριψη: Απροσδόκητα καθυστερημένη ή απύουσα εμφύτευση, αποτυχία του μοσχεύματος (περιλαμβανομένης της μηχανικής βλάβης).

Τοξικότητα: Τοξικές επιδράσεις από τους ιστούς και τα κύτταρα ή συναφών υλικών.

Ασυμβατότητα: Απροσδόκητες ανοσολογικές αντιδράσεις λόγω της ασυμβατότητας των ιστών/κυττάρων.

Αδικοιολόγητος-καταχρηστικός-υπερβολικός κίνδυνος: Άκυρη διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει την άσκοπη έκθεση σε κίνδυνο, π.χ. λάθος ιστού που παρέχεται, το οποίο ανακαλύφθηκε μετά την αναισθησία του ασθενούς και με τη χειρουργική διαδικασία να έχει ξεκινήσει.

Γενετική ανωμαλία: Εικαζόμενη μετάδοση γενετικής ασθένειας.

Άλλη μετάδοση: Εικαζόμενη μετάδοση άλλων (μη λοιμωδών) ασθενειών.

Άλλες αντιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν (όπως στην περίπτωση της μεταμόσχευσης ΗΡC), απρό-

σμενη ή σοβαρή απόρριψη μοσχεύματος (GvHD) και κάποιες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη μετάγγιση, όπως η αιμολυτική αντίδραση, η οξεία πνευμονική βλάβη που συνδέεται με μετάγγιση (TRALI) ή η μετάγγιση η οποία σχετίζεται με κυκλική υπερφόρτωση (TACO). Σημειώνεται ότι οι ανωτέρω αντιδράσεις είναι ενδεικτικές, μπορεί επίσης να εκδηλωθούν και άλλες αντιδράσεις.

Συμπερασματικά, τα ιδρύματα ιστών τα οποία προμηθεύουν ιστούς και κύτταρα πρέπει να παρέχουν στους κλινικούς χρήστες σαφείς οδηγίες σχετικά με τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων αντιδράσεων, χρησιμοποιώντας κατά προτίμηση τυποποιημένη τεκμηρίωση. Γενικά, οι εικαζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις πρέπει να αναφέρονται άμεσα από τους κλινικούς χρήστες στο ίδρυμα ιστών που παρέιχε τους ιστούς ή τα κύτταρα πριν από τη διερεύνηση ή την επιβεβαίωση της αντίδρασης. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει στο ίδρυμα ιστών να εμπλακεί στη διαδικασία της έρευνας λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα και τις προληπτικές ενέργειες για την πρόληψη της βλάβης σε άλλους ασθενείς.¹³

4.2. Καταλογισμός και αξιολόγηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο καταλογισμός των ΣΑΑ ορίζεται ως «η πιθανότητα μιας σοβαρής ανεπιθύμητης αντίδρασης σε έναν λήπτη να μπορεί να αποδοθεί στους ιστούς ή στα κύτταρα που εφαρμόστηκαν ή μιας σοβαρής ανεπιθύμητης αντίδρασης σε ζώντα δότη μπορεί να αποδοθεί στη διαδικασία της δωρεάς».¹⁸

Ο καταλογισμός μιας ΣΑΑ μπορεί να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της έρευνας, καθώς συλλέγονται στοιχεία. Στην περίπτωση των ΣΑΑ σε λήπτες, τα αποδεικτικά στοιχεία μπορεί να σχετίζονται με τη διασύνδεση μεταξύ της κατάστασης του λήπτη και ενός χαρακτηριστικού των ιστών ή των κυττάρων που εφαρμόστηκε ή του προσδιορισμού παρόμοιας κατάστασης στον δότη. Εναλλακτικά, μπορεί να σχετίζεται με την ταυτοποίηση άλλων πιθανών πηγών ή αιτιών της κατάστασης στον λήπτη. Η κλίμακα για τον καταλογισμό μιας αντίδρασης, που αναφέρεται στον πίνακα 1, συμπεριλαμβάνεται στις οδηγίες υποβολής ετήσιων εκθέσεων στην ΕΕ.

Ωστόσο, η αξιολόγηση του καταλογισμού των ΣΑΑ που διεξάγεται πριν από την υποβολή εκθέσεων προς την ΑΑ θα πρέπει να θεωρείται προκαταρκτική και δεν θα πρέπει να καθυστερήσει την υποβολή εκθέσεων. Ειδικότερα, δεν είναι σκόπιμο μια έκθεση να καθυστερήσει μέχρις ότου ληφθούν τα αποτελέσματα εργαστηριακών δοκιμών. Η προκαταρκτική αξιολόγηση διεξάγεται μόνο για να αποφευχθεί η αναφορά των περιπτώσεων εκείνων, όπου ο

Πίνακας 1. Κλίμακα καταλογισμού σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ΣΑΑ).

0	Μη αξιολογήσιμη ΣΑΑ	Ανεπαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση του καταλογισμού
0	Αποκλειόμενη ΣΑΑ	Εύλογες αμφιβολίες για τον καταλογισμό ανεπιθύμητης αντίδρασης
0	Απίθανη ΣΑΑ	Εμφανή στοιχεία και αποδείξεις για τον καταλογισμό σε άλλα αίτια
1	Πιθανή ΣΑΑ	Τα αποδεικτικά στοιχεία είναι απροσδιόριστα
2	Πιθανή ΣΑΑ	Τα αποδεικτικά στοιχεία αξιολογούνται υπέρ του καταλογισμού των ΣΑΑ στους ιστούς/κύτταρα
3	Βέβαιη ΣΑΑ	Συμπέρασμα χωρίς εύλογες αμφιβολίες για τον καταλογισμό των ΣΑΑ στους ιστούς/κύτταρα

Πηγή: ARTHIQS¹⁴

καταλογισμός οδηγείται στο αποτέλεσμα του «αποκλείεται» (βλέπε κλίμακα καταλογισμού). Η υποβολή εκθέσεων χωρίς την αξιολόγηση του καταλογισμού είναι καλύτερη από μια εκ των υστέρων αναφορά.¹⁹

Ο πίνακας κατάταξης που αναφέρεται στον πίνακα 2 εφαρμόζεται μόνο στην αξιολόγηση σοβαρών αντιδράσεων. Επειδή υπάρχουν διάφορα συστήματα και αναπτύσσονται νέα μοντέλα για την αξιολόγηση της σοβαρότητας μιας αντίδρασης και σε συνάφεια με το σύστημα της Διεθνούς Εταιρείας Αιμομετάγγισης (ISBT) αναπτύχθηκε ένα σύστημα για την υποψία σοβαρής αντίδρασης από μεταδοτικό

Πίνακας 2. Αξιολόγηση των σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ΣΑΑ).

Σοβαρότητα ΣΑΑ	Σχόλια
Ασήμαντες	Καμιά ζημιά, δεν υπάρχει κίνδυνος, ο ασθενής δεν ενημερώνεται καθώς δεν υπήρχε κίνδυνος βλάβης
Μη σοβαρές	Ήπιες κλινικές/ψυχολογικές συνέπειες Δεν υπάρχει νοσηλεία. Δεν αναμένονται μακροπρόθεσμες συνέπειες/αναπηρίες
Σοβαρές	Νοσηλεία ή παράταση της νοσηλείας ή και διαρκής ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα Παρέμβαση αποκλεισμού μόνιμης βλάβης Ένδειξη σοβαρού μεταδιδόμενου νοσήματος Γέννηση παιδιού με σοβαρή γενετική ασθένεια μετά από ART με γαμέτες ή έμβρυο από δότη
Απειλητικές για τη ζωή	Σημαντική παρέμβαση για την πρόληψη του θανάτου Αποδεικτικά στοιχεία μεταδιδόμενου νοσήματος απειλητικού για τη ζωή Γέννηση του παιδιού με απειλητική για τη ζωή γενετική ασθένεια μετά από ART με γαμέτες ή έμβρυο από δότη
Θάνατος	Θάνατος

Πηγή: ARTHIQS¹⁴

λοιμώδη παράγοντα (βακτήριο, μύκητας, ιός, παράσιτο) και στη συνέχεια υιοθετήθηκε από την EC. Μόνο οι ΣΑΑ σε λήπτες οι οποίες βαθμολογούνται ως «σοβαρές», οι απειλητικές για τη ζωή ή ο θάνατος θα πρέπει να αναφέρονται στην ΑΑ (πίν. 2).

5. ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

Το ΣΑΣ ορίζεται στην ευρωπαϊκή νομοθεσία ως εξής: «Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν θεωρείται κάθε ατυχές περιστατικό το οποίο συνδέεται με την προμήθεια, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και την κατανομή των ιστών και των κυττάρων και το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει στη μετάδοση μεταδοτικής ασθένειας, σε θάνατο ή σε απειλητική για τη ζωή αναπηρία ή ανικανότητα των ασθενών ή που θα μπορούσε να επιφέρει ή να παρατείνει τη νοσηλεία ή τη νοσηρότητα».¹¹

5.1. Κατηγορίες και καταλογισμός ανεπιθύμητων συμβάντων

Για την υποβολή εκθέσεων προς την EC, τα ΣΑΣ χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες: (α) Ελάττωμα ιστών και κυττάρων (αυτό θα πρέπει να νοείται ως ένα εγγενές ελάττωμα στους ιστούς ή στα κύτταρα, και όχι να προκαλεί κατά την προμήθεια, την επεξεργασία, την αποθήκευση, τη διανομή), (β) βλάβη εξοπλισμού, (γ) ανθρώπινο λάθος, και (δ) άλλη (η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει κάθε είδους αποτυχία της διαδικασίας από την προμήθεια έως την κλινική εφαρμογή).

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα μπορεί να ανιχνευτούν σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας από τη δωρεά έως τη μεταμόσχευση. Οι ΑΑ δεν χρειάζεται να ενημερώνονται για κάθε απόκλιση από τις πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας (ΠΔΛ, standard operating procedures [SOP]) εντός του ιδρύματος ιστών. Η οδηγία 2006/86/ΕΚ¹² διευκρινίζει ότι μόνο «σοβαρά» ανεπιθύμητα συμβάντα πρέπει να αναφέρονται στην ΑΑ. Συμβάντα χωρίς προφανή δυνατότητα βλάβης (αμελητέα επίπτωση) θα πρέπει να συλλέγονται και να παρακολουθούνται στο νοσοκομείο ή στο επίπεδο του ιδρύματος ιστών, καθώς ενδέχεται να υποδηλώνουν ελαττώματα στην ποιότητα της υπηρεσίας που προσφέρεται. Η ΑΑ συνήθως δεν συλλέγει ή και δεν εντοπίζει τα εν λόγω περιστατικά, εκτός εάν έχουν αναφερθεί πολλαπλά σφάλματα. Αυτό μπορεί να υποδεικνύει μια αποτυχία του συστήματος.

Η οδηγία 2004/23/ΕΚ¹¹ ορίζει τα ΣΑΣ όσον αφορά στην πιθανότητα πρόκλησης ΣΑΑ. Η σοβαρότητα μπορεί να σχετίζεται με την πιθανότητα της σοβαρότητας μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης, εάν το ανεπιθύμητο συμβάν δεν

είχε ανακαλυφθεί, ή με τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης αντίδρασης που θα μπορούσε να συμβεί λόγω της επανάληψης του συμβάντος σε άλλο χώρο ή χρόνο. Όταν ένα ΣΑΣ προκύπτει από ένα μεμονωμένο περιστατικό αλλά έχει συνέπειες για πολλαπλά προϊόντα, θα πρέπει να αναφέρεται ως ένα ΣΑΣ.

Αποκλίσεις από τις ΠΔΛ στα ιδρύματα ιστών ή άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα, που έχουν συνέπειες στην ποιότητα και στην ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων, θα πρέπει να οδηγούν σε αναφορά των ΣΑΣ στην ΑΑ, ακόμη και αν το συμβάν έλαβε χώρα μόνο σε ένα ίδρυμα ιστών, όταν εφαρμόζεται ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια: (α) Έχουν διανεμηθεί ακατάλληλοι ιστοί/κύτταρα για κλινική χρήση, ακόμη και αν δεν έχουν χρησιμοποιηθεί, (β) το συμβάν θα μπορούσε να έχει συνέπειες σε άλλους ασθενείς ή δότες λόγω κοινών πρακτικών, υπηρεσιών, προμηθειών ή δοτών, (γ) το συμβάν είχε ως αποτέλεσμα μια συγκεκριμένη περιπλοκή ιστών ή κυττάρων, (δ) το συμβάν είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια αναντικατάστατων αυτόλογων ιστών ή κυττάρων ή υψηλής συμβατότητας (π.χ. ειδικοί λήπτες) αλλογενών ιστών ή κυττάρων, και (ε) το συμβάν είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια σημαντικής ποσότητας ασύμβατων-μη συμβατών αλλογενών ιστών ή κυττάρων. Μια «σημαντική ποσότητα» θα πρέπει να θεωρείται ως η ποσότητα εκείνη που επηρεάζει τη θεραπεία

του ασθενούς. Ως εκ τούτου, θα είναι χαμηλότερη για εκείνους τους ιστούς ή τα κύτταρα που βρίσκονται σε χαμηλή προσφορά και υψηλότερη για εκείνους που βρίσκονται σε άφθονη-υψηλή προσφορά.

Κατά συνέπεια, εφόσον πληρούνται τα κριτήρια που αναφέρονται παραπάνω, τα ανεπιθύμητα συμβάντα μπορεί να θεωρείται ότι θέτουν σε σοβαρό κίνδυνο την υγεία των ασθενών και υπό αυτές τις συνθήκες πρέπει να αναφέρονται στην ΑΑ.

5.2. Αξιολόγηση της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων συμβάντων

Ο πίνακας 3 είναι ένας μη εξαντλητικός κατάλογος των διαφόρων τύπων των ανεπιθύμητων συμβάντων που θα μπορούσαν να αναφέρονται.

6. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΙΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

6.1. Εφαρμογή προτύπων ποιότητας και ασφάλειας ιστών και κυττάρων

Τα τελευταία έτη, η ζήτηση για ιατρικά προϊόντα ανθρώπινης προέλευσης αυξάνεται σταθερά με την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών εφαρμογών, τη βελτίωση της πρόσβασης

Πίνακας 3. Αξιολόγηση της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων συμβάντων.

Περιγραφή συμβάντος	Αναφορά στην αρμόδια αρχή	Κριτήριο αναφοράς
Βακτηριακή μόλυνση των ιστών ή των κυττάρων που διανέμονται για μεταμόσχευση	Ναι	1
ΙΚή μόλυνση των ιστών ή των κυττάρων που διανέμονται για μεταμόσχευση: αναδρομική ανάλυση καταδεικνύει ιική μόλυνση των ιστών ή των κυττάρων, τα οποία προηγουμένως είχαν ελεγχθεί και βρέθηκαν αρνητικά	Ναι	1
Τεκμήρια-αποδείξεις μόλυνσης σε ιστούς που υποβάλλονται σε απαιτούμενη διαδικασία αποστείρωσης, η οποία χρησιμοποιείται σε πολλά ιδρύματα ιστών – οι ιστοί δεν διανέμονται	Ναι	2
Εσφαλμένος τύπος ιστού ή κυττάρου: ένας διαφορετικός τύπος ιστού ή κυττάρου από αυτόν που προορίζεται ή ζητείται/παρέχεται από το ίδρυμα ιστών	Ναι	1
Ένα ωάριο έχει γονιμοποιηθεί με σπέρμα από τον άνδρα ενός άλλου ζευγαριού	Ναι	3
Μια δωρεά μυελού των οστών για έναν συγκεκριμένο ασθενή χάνεται κατά τη διάρκεια της παράδοσης στο νοσοκομείο μεταμόσχευσης	Ναι	4
Ανάπτυξη βακτηρίων εντοπίζεται σε αυτόλογη συλλογή ομφαλοπλακουντιακού αίματος. Τα κύτταρα διατηρούνται σε αποθήκευση, με σκοπό τη θεραπεία του ασθενούς με αντιβιοτικά, αν τυχόν τα κύτταρα χρησιμοποιηθούν στο μέλλον	Όχι	Οι δείκτες μόλυνσης πρέπει να αναθεωρούνται στη διάρκεια του ελέγχου
Μια ολόκληρη τράπεζα καρδιακών βαλβίδων έχει χαθεί λόγω της αποτυχίας να ξαναγεμίσουν με υγρό άζωτο μια δεξαμενή	Ναι	5
Ένας κερατοειδής απορρίπτεται στο ίδρυμα ιστών λόγω χαμηλού αριθμού κυττάρων	Όχι	Μη ρυθμιστική ενέργεια

Πηγή: The EUSTITE project "European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments" 12/2006–12/2009, exercise for inspectors training programme, leader organization Centro Nazionale di Trapianti

στην υγειονομική περίθαλψη και τη μεταβολή των δημογραφικών στοιχείων των δυνητικών δοτών/ληπτών, όπως η γήρανση και οι χρόνιες παθήσεις. Για τον λόγο αυτόν, το επίπεδο ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και ποιότητας των ΙΠΑΠ, ως προϊόντων υγείας εξαιρετικού χαρακτήρα, πρέπει να διατηρείται και να βελτιστοποιείται συνεχώς. Αυτό απαιτεί την εφαρμογή συστημάτων ποιότητας, περιλαμβανομένης της ιχνηλασιμότητας και της βιοεπαγρύπνησης, τόσο σε εθνικό όσο και σε υπερεθνικό επίπεδο, λόγω της συνεχούς αύξησης της διακρατικής ανταλλαγής ασθενών και ανθρωπίνων προϊόντων.²⁰

Προκειμένου οι κίνδυνοι να μετριαστούν και να διασφαλιστούν υψηλά επίπεδα προστασίας της δημόσιας υγείας, απαιτούνται πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας σε όλα τα στάδια της διαδικασίας, από τη δωρεά, η οποία στη συνέχεια θα οδηγήσει σε μετάγγιση ή ανθρωπίνη εφαρμογή ή μεταμόσχευση των ΙΠΑΠ. Για τον λόγο αυτόν θεσπίστηκαν οδηγίες προκειμένου να καθορίσουν κοινά (ελάχιστα) πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας σε επίπεδο ΕΕ, τα οποία στοχεύουν στη διευκόλυνση της αυξημένης διακρατικής ανταλλαγής των εν λόγω ουσιών, αφήνοντας παράλληλα τη ρύθμιση της κλινικής εφαρμογής τους και των δεοντολογικών θεμάτων (όπως π.χ. τη συναίνεση του δότη) να ρυθμιστούν σε εθνικό επίπεδο.

Ωστόσο, όταν τα ΙΠΑΠ χρησιμοποιούνται περαιτέρω για την παρασκευή φαρμάκων ή ιατροτεχνολογικών προϊόντων, η προστασία της δημόσιας υγείας εξασφαλίζεται με τη συνδυασμένη χρήση των οδηγιών οι οποίες εφαρμόζονται αρχικά στη δωρεά, στην προμήθεια και στον έλεγχο των ΙΠΑΠ που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες σε συνδυασμό με το νομικό πλαίσιο των φαρμάκων/ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

Η εφαρμογή των προτύπων ποιότητας και ασφάλειας, η ανάπτυξη ιατρικών πρωτοκόλλων και πρωτοκόλλων συνεργασίας μεταξύ των κρατών μελών, η εφαρμογή του ευρωπαϊκού κωδικού και η ανάπτυξη ηλεκτρονικών συστημάτων ιχνηλασιμότητας αποσκοπούν στην επαγρύπνηση και στην επιτήρηση των ΜΡΗΟ's από τη δωρεά μέχρι και την εφαρμογή τους.¹⁵

6.2. Ανάπτυξη του συστήματος βιοεπαγρύπνησης

Απαραίτητη προϋπόθεση για τον συνδυασμό των ως άνω ενεργειών είναι η ανάπτυξη συστήματος βιοεπαγρύπνησης. Η βιοεπαγρύπνηση περιλαμβάνει το σύνολο των οργανωμένων διαδικασιών εντοπισμού, ανίχνευσης, αξιολόγησης και παρακολούθησης, οι οποίες σχετίζονται με τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τις αντιδράσεις που πα-

ρατηρούνται στους δότες ή στους λήπτες, καθώς και με την επιδημιολογική παρακολούθηση των δοτών/ληπτών.

Το σύστημα αυτό λειτουργεί σε τρία θεσμικά επίπεδα: (α) Στο *ευρωπαϊκό επίπεδο*, όπου η EC ασκεί, μεταξύ άλλων, συντονιστικό και υποστηρικτικό ρόλο, διατηρώντας το σύστημα έγκαιρης προειδοποίησης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβάντων (ΣΑΑΣ, SARE) (rapid alert) για τους ιστούς και τα κύτταρα, καθώς και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Control, ECDC), το οποίο παρακολουθεί όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες και απειλές που αφορούν στη δημόσια υγεία, (β) στο *εθνικό επίπεδο*, όπου οι ΑΑ αναλαμβάνουν τον δύσκολο ρόλο να διασφαλίσουν ότι τηρούνται οι απαιτήσεις των οδηγιών της ΕΕ, αναπτύσσοντας πλαίσια ποιότητας και ασφάλειας και (γ) στο *τοπικό επίπεδο* όπου τα νοσοκομεία, τα ιδρύματα ιστών και κυττάρων, οι οργανισμοί προμήθειας και οι φορείς πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα πρέπει να εφαρμόζουν όλες τις απαιτούμενες προδιαγραφές ποιότητας και ασφάλειας μέσω των SOPs.¹⁰

Ο ΠΟΥ στην προσπάθειά του για βελτιστοποίηση των υπηρεσιών που αφορούν στα ΙΠΑΠ προσδιόρισε τρεις διεθνείς προσεγγίσεις διακυβέρνησης, οι οποίες αναπτύχθηκαν μέσα από μακροχρόνιες συνεργασίες επιστημονικών φορέων και ΑΑ για τη βελτίωση και την εναρμόνιση της πρόσβασης σε ασφαλείς, αποτελεσματικές και ηθικές εφαρμογές σε εθνικό, περιφερειακό και τοπικό επίπεδο.¹

Οι προσεγγίσεις αυτές αφορούν (α) στη συναίνεση και στην εφαρμογή μιας ομάδας κοινών κατευθυντήριων αρχών για όλα τα ΙΠΑΠ, (β) στην καθολική χρήση του Παγκόσμιου Πληροφοριακού Συστήματος Αιμοδοσίας και Μεταμοσχεύσεων (ISBT128), για την ενίσχυση της ιχνηλασιμότητας και της διαφάνειας σε όλον τον κόσμο, (γ) στη μέγιστη ανταλλαγή πληροφοριών E&E σε παγκόσμιο επίπεδο.

Το πεδίο εφαρμογής της βιοεπαγρύπνησης είναι αρκετά εκτεταμένο και περιλαμβάνει τη δωρεά μέχρι και την παρακολούθηση των ασθενών μετά τη χορήγηση των ΙΠΑΠ. Τα επί μέρους πεδία εφαρμογής της βιοεπαγρύπνησης αφορούν στις δραστηριότητες που σχετίζονται με τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση/συντήρηση, τη διάθεση, την εισαγωγή/εξαγωγή και τη διανομή των ΙΠΑΠ. Ο κίνδυνος της μετάδοσης ασθενειών μπορεί να μειωθεί αισθητά σε αρχικά στάδια της διαδικασίας, από τους οργανισμούς συλλογής/προμήθειας ΙΠΑΠ, με την προσεκτική ενημέρωση και επιλογή του δότη, με τη λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού και με τον απαραίτητο εργαστηριακό έλεγχο σύμφωνα με την εφαρμογή διαδικασιών όπως ορίζονται και από τις σχετικές οδηγίες της ΕΕ για την προμήθεια οργάνων,²⁰ ιστών και κυττάρων^{11,12,21,22} και αίματος¹⁸ με τις τροποποιήσεις τους.

6.3. Οι βασικές παράμετροι ενός συστήματος βιοεπαγρύπνησης

Τα αποτελεσματικά συστήματα βιοεπαγρύπνησης των ΙΠΑΠ αφορούν κυρίως στις εκθέσεις των κλινικών ιατρών, οι οποίοι επιφορτίζονται με την υποβολή εκθέσεων όχι μόνο για τις ΣΑΑ των ληπτών (που σχετίζονται με το μόσχευμα) αλλά και με τις ΣΑΑ των δοτών, που όμως δεν σχετίζονται με αυτό. Για παράδειγμα, ένας δότης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από περιφερικό αίμα ο οποίος θα έπρεπε να αποκλειστεί λόγω γνωστών παραγόντων κινδύνου υγείας, παρουσιάζει μια ΣΑΑ κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης. Ωστόσο, τα κύτταρα είναι κατάλληλα για μεταμόσχευση. Σε αυτή την περίπτωση η αντίδραση του δότη μπορεί να αναφερθεί ως μια αντίδραση μη υποχρεωτικά αναφερόμενη, καθώς δεν υπάρχει επίπτωση στην ποιότητα ή στην ασφάλεια των κυττάρων και κατ'επέκταση του λήπτη. Το σφάλμα στην περίπτωση αυτή ήταν η λανθασμένη επιλογή δότη, η οποία αποτελεί ΣΑΣ και πρέπει να αναφερθεί, καθώς ικανοποιεί τα κριτήρια της υποχρεωτικής αναφοράς ως ΣΑΣ.

Τα ΙΙ, οι ΟΠ και οι οργανισμοί εφαρμογής στον άνθρωπο (ΟΕΑ) (organisations responsible for human application, ORHAs), σε συνεργασία με την ΑΑ, πρέπει να προωθούν μια κουλτούρα αναφοράς και κοινοποίησης (υποβολής εκθέσεων) των ΣΑΣ και των αντιδράσεων (SAR), επειδή παρέχεται η δυνατότητα μάθησης και βελτίωσης και δεν θα πρέπει αυτή να σχετίζεται με απόδοση ενοχής ή τιμωρίας. Ομοίως, με την ταυτοποίηση και την υποβολή εκθέσεων για τις ύποπτες ΣΑΑ απαιτείται η συνειδητοποίηση από τους επαγγελματίες υγείας των δυνητικών συνεπειών που μπορεί να έχουν για τους άλλους. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνονται να είναι σε επαγρύπνηση των κλινικών καταστάσεων που δυνητικά μπορεί να προκληθούν από τα κύτταρα και τους ιστούς και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή.

Το σύστημα της βιοεπαγρύπνησης θα πρέπει να ενσωματωθεί στο πλαίσιο του προγράμματος διαχείρισης ποιότητας της ΑΑ, με ένα ή περισσότερα SOPs, τα οποία οφείλουν να περιγράφουν: (α) Τη διαδικασία αναγνώρισης των λαμβανόμενων αναφορών, (β) τη διατήρηση των εκθέσεων στα αρχεία της ΑΑ, (γ) την ταυτοποίηση της ΣΑΑ με το προϊόν που εφαρμόστηκε, (δ) την ανάλυση αρχικών αιτιών (route cause analysis), (ε) την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των αρχικών αιτιών, (στ) την ταχεία ενημέρωση άλλων φορέων σε εθνικό ή διεθνές επίπεδο (rapid alert), (ζ) την παρακολούθηση των διορθωτικών και των προληπτικών ενεργειών σε μεταγενέστερη επιθεώρηση της ΑΑ, ή νωρίτερα, όπου κρίνεται αναγκαίο, και (η) την υποβολή εκθέσεων σε ετήσια βάση προς την EC σχετικά με τις εκθέσεις που έχουν ληφθεί.

Ο(Οι) υπεύθυνος(οι) βιοεπαγρύπνησης της ΑΑ πρέπει να εκπαιδευτεί(ούν) για την εν λόγω λειτουργία.¹⁹ Τέλος, οι τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας θα πρέπει να περιγράφουν την ταχεία ανάληψη δράσης από όλους τους ενδιαφερόμενους οργανισμούς για την προστασία της ασφάλειας των ληπτών. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την καραντίνα ιστών και κυττάρων, την επανάκληση (recall) και τον επανέλεγχο (look-back) ή την παρακολούθηση των ασθενών στους οποίους έχουν ήδη εφαρμοστεί ΜΡΗΟ's.

6.4. Τα κομβικά σημεία ενός αποτελεσματικού συστήματος βιοεπαγρύπνησης

Στο πλαίσιο του χρηματοδοτούμενου από την ΕΕ έργου EUSTITE (www.eustite.org), που περιλάμβανε μια κοινοπραξία οργανισμών από 10 κράτη μέλη σε συνεργασία με τον ΠΟΥ, καθοδηγούμενων από το Εθνικό Κέντρο Μεταμοσχεύσεων στην Ιταλία, διερευνάται το ζήτημα των SARE που αναφέρονται στην ΕΕ και αναπτύσσονται εργαλεία και κατευθυντήριες οδηγίες για την υποστήριξη των κρατών μελών.

Σκοπός του προγράμματος EUSTITE ήταν: (α) Η προώθηση της προτυποποίησης καλής πρακτικής για την επιθεώρηση των ιδρυμάτων ιστών και (β) η ανάπτυξη βέλτιστων συστημάτων για την κοινοποίηση και τη διαχείριση των ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων που σχετίζονται με την ποιότητα και την ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων, τα οποία εφαρμόζονται σε ασθενείς εντός της ΕΕ, ανεξάρτητα από το αν οι ιστοί και τα κύτταρα προέρχονται από το εσωτερικό της ΕΕ ή από τρίτες χώρες. Τα συγκεκριμένα εργαλεία ενσωματώθηκαν στη συνέχεια στις κατευθυντήριες οδηγίες της EC προς τα κράτη μέλη για την υποβολή των εκθέσεων SARE σε ετήσια βάση.

Οι οδηγίες της ΕΕ για τους ιστούς και τα κύτταρα προσδιορίζουν συγκεκριμένους βασικούς τύπους-κλειδιά στην οργάνωση των διαδικασιών που πρέπει να διαδραματίζουν κρίσιμους ρόλους στην κοινοποίηση των SARE εντός ενός κράτους μέλους. Οι οδηγίες περιγράφουν επίσης πώς ανεπιθύμητα συμβάντα και αντιδράσεις θα πρέπει να αναφέρονται, όταν συνδέονται με τα κύτταρα και τους ιστούς που προέρχονται από άλλο κράτος μέλος ή εισάγονται στην ΕΕ από μια τρίτη χώρα.

Το ίδρυμα ιστών είναι το κομβικό σημείο για την παραλαβή των εκθέσεων των ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων. Το ίδρυμα ιστών είναι επιφορτισμένο με την υποστήριξη της γνωστοποίησης των ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων, παρέχοντας λεπτομερείς πληροφορίες σε κατάλληλη γλώσσα σχετικά με το πώς να αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες ή αντιδράσεις:

(α) Στους ΟΠ, β) στους ΟΕΑ ιστού και κυττάρων, (γ) σε άλλα σχετικά ιδρύματα ιστών ή (δ) σε παρόχους οι οποίοι χρησιμοποιούν τους ιστούς ή τα κύτταρα για να παράγουν προηγμένων θεραπειών ιατρογενή προϊόντα (advanced therapy medicinal products, 0020ATMPs).

Η οδηγία 2006/86/ΕΚ¹² καθιστά σαφές ότι ο ρόλος του ιδρύματος ιστών δεν αποκλείει έναν ΟΠ ή έναν ΟΕΑ από το να αναφέρει-κοινοποιεί επίσης άμεσα στην ΑΑ, αν το επιθυμεί. Η ΑΑ είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία του εθνικού (ή περιφερειακού) πλαισίου για την υποβολή εκθέσεων ΣΑΑΣ. Η ΑΑ θα πρέπει να παρέχει στα ιδρύματα ιστών σαφείς οδηγίες, έντυπα και οδηγίες σχετικά με την υποβολή εκθέσεων των SARE σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις.

Το ίδρυμα ιστών είναι υπεύθυνο για την παροχή σαφών οδηγιών, εντύπων και οδηγιών στους κλινικούς χρήστες, στους οργανισμούς αφαίρεσης, καθώς και σε σημαντικούς τρίτους φορείς για το πώς να κοινοποιούν ΣΑΑΣ σύμφωνα με τις εθνικές ή τις τοπικές απαιτήσεις. Η αναφορά και η διαχείριση ΣΑΑΣ θα πρέπει να ενσωματώνονται στο πλαίσιο του συστήματος ποιότητας του ιδρύματος ιστών, με ένα ή περισσότερα SOPs που περιγράφουν τη διαδικασία αναγνώρισης των αναφορών, την έρευνα, την παρακολούθηση των διορθωτικών και των προληπτικών ενεργειών και αναφοράς στην ΑΑ.

Με την έκθεση των ελλείψεων μιας διαδικασίας μέσω της ταυτοποίησης και της υποβολής εκθέσεων των ΣΑΣ παρέχεται η δυνατότητα μάθησης και βελτίωσης και δεν θα πρέπει αυτή να σχετίζεται με ενοχή ή κατηγορία. Ομοίως, με την ταυτοποίηση και την υποβολή εκθέσεων για τις ύποπτες ΣΑΑ απαιτείται η συνειδητοποίηση των δυνητικών συνεπειών που μπορεί να έχουν για τους άλλους. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνονται να είναι σε επαγρύπνηση των κλινικών καταστάσεων που δυνητικά μπορεί να προκληθούν από τα κύτταρα και τους ιστούς και θα πρέπει οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή.

Οι διαδικασίες πρέπει να περιλαμβάνουν τη διαχείριση των ΣΑΣ που ανιχνεύονται εντός του ίδιου του ιδρύματος ιστών. Οι διαδικασίες οφείλουν να επιτρέπουν την ταχεία ανάληψη δράσης από όλους τους ενδιαφερόμενους οργανισμούς για την προστασία της ασφάλειας των ληπτών. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει καραντίνα ιστών και κυττάρων, ανάκληση και επανέλεγχο ασθενών στους οποίους έχουν ήδη εφαρμοστεί ιστοί ή κύτταρα. Οι ενέργειες αυτές μπορεί να χρειαστεί να αναλαμβάνονται από άλλους οργανισμούς, εκτός αυτού που παρέλαβε την αρχική κοινοποίηση. Επίσης, μια σειρά από ενέργειες μπορεί να λαμβάνονται σε περίπτωση αναφοράς μιας (εικαζόμενης) ενδεχόμενης μετάδοσης από έναν νεκρό δότη οργάνων και ιστών.

7. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

7.1. Αναφορά και διερεύνηση ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων: αρμοδιότητες φορέων

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες για τους ιστούς και τα κύτταρα αναγνωρίζουν ποικίλα οργανωτικά μοντέλα που πρέπει να διαδραματίζουν ρόλο στη διαχείριση ατυχών συμβάντων σε ένα κράτος μέλος. Επίσης, περιγράφονται οι τρόποι αναφοράς των εν λόγω συμβάντων όταν τα προϊόντα προέρχονται από άλλο κράτος μέλος ή από τρίτη χώρα. Το ίδρυμα ιστών/κυττάρων είναι το σημείο αναφοράς για την παραλαβή αναφορών για ατυχή συμβάντα.

Το πρώτο καθήκον του ιδρύματος ιστών/κυττάρων είναι η ενημέρωση των συνεργαζόμενων φορέων με σαφή και κατανοητή μέθοδο για το πώς θα αναφέρουν τα συμβάντα. Συνεργαζόμενοι φορείς είναι οι ΟΠ, οι ΟΕΑ, άλλα σχετικά ιδρύματα ιστών/κυττάρων ή κατασκευαστές προηγμένων φαρμάκων.

Κατά τη λήψη αναφοράς, το ίδρυμα ιστών/κυττάρων θα την ερευνήσει προκειμένου να ταυτοποιήσει την αιτία και να εκτιμήσει τη σοβαρότητα σε συνεργασία με τον ΟΠ και τον ΟΕΑ, θα ενημερώσει την ΑΑ ως οφείλει και θα λάβει συγκεκριμένα μέτρα πρόληψης ή επιδιόρθωσης. Η ΑΑ πρέπει να επιβεβαιώσει ότι έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα. Σύμφωνα με τις διατάξεις πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός που θα διασφαλίζει την κυκλοφορία της πληροφορίας εντός της ΕΕ μέσω του δικτύου των ΑΑ. Φυσικά, η σχετική διάταξη δεν απαγορεύει σε οποιονδήποτε ΟΠ ή ΟΕΑ να ενημερώνει απ' ευθείας την ΑΑ.¹³

Η αναφορά και η διερεύνηση των ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων παρατίθεται στη συνέχεια ανά φορέα:

Νοσοκομείο/ΟΠ: (α) Ανίχνευση υπόπτων ΣΑΑ και ΣΑΣ, (β) αναφορά στο ίδρυμα ιστών, (γ) συμμετοχή στη διερεύνηση με το ίδρυμα ιστών.

Ίδρυμα ιστών: (α) Όταν λαμβάνει μια γνωστοποίηση ή ανίχνευση για ΣΑΑΣ και ΣΑΣ εσωτερικά: καραντίνα, ανακλήσεις άλλων προϊόντων, όπου απαιτείται, (β) αναφορά στην ΑΑ, (γ) συντονισμός της έρευνας σε συνεργασία με τους κλινικούς χρήστες και τον ΟΠ, όπου απαιτείται.

Αρμόδια αρχή: (α) Αξιολόγηση και παρέμβαση, όπου απαιτείται, (β) ετήσια αναφορά στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, (γ) γνωστοποίηση των σχετικών πληροφοριών στους επαγγελματίες υγείας για τη μεγιστοποίηση της ενημέρωσης και της μάθησης SANCO (EC), (δ) συγκέντρωση και ανάλυση των ετήσιων αναφορών ΣΑΑΣ από τα κράτη μέλη, (ε) δημοσίευση συγκεντρωτικών ετήσιων αναφορών, (στ) επισήμανση των σημαντικών τάσεων, και (ζ) έκδοση

κατεπείγοντος σήματος (rapid alert) για ιστούς και κύτταρα άμεσης ενημέρωσης, όταν απαιτείται δράση σε περισσότερα από ένα κράτη μέλη.

7.2. Συναγερμός – κατεπείγον σήμα

Διαφορετικά μοντέλα συναγερμού και μηχανισμοί πληροφόρησης μπορεί να χρησιμοποιηθούν από τις ΑΑ για τη διασφάλιση της ποιότητας των ιστών και των κυττάρων και προκειμένου να ενημερώσουν άλλους που συμμετέχουν στη διαδικασία. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απάντηση σε συγκεκριμένο ΣΑΣ/ΣΑΑ ή λόγω πληροφορίας που ελήφθη από διάφορες πηγές, όπως άλλες ΑΑ, ΕC κ.ά.

Τα κατεπείγοντα σήματα είναι άμεσες και επείγουσες ενημερώσεις από ή μέσω της ΑΑ σε ένα κράτος μέλος για την πληροφόρηση άλλων οργανισμών περί πιθανού κινδύνου. Πρέπει να εκδίδονται μόνο σε εξαιρετικές περιστάσεις. Σε εθνικό επίπεδο συντονίζονται από την ΑΑ, ενώ σε κοινοτικό ή παγκόσμιο επίπεδο εκδίδονται σε συνεργασία με άλλη ΑΑ, την Ευρωπαϊκή Επιτροπή ή και τον ΠΟΥ.

Τα ακόλουθα κριτήρια πρέπει να πληρούνται για την έκδοση κατεπείγοντος σήματος σε όλα τα κράτη μέλη: (α) ΣΑΣ/ΣΑΑ, σοβαρής ή πιθανόν σοβαρής φύσης, (β) πιθανός κίνδυνος για άλλα άτομα σε άλλο κράτος μέλος, (γ) ευρύτερες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Ένας κατάλογος επαφών έχει διαμορφωθεί από την Επιτροπή (Commission) σε κάθε ΑΑ με υπευθύνους για τη λήψη ταχέως αναφορών και χρησιμοποιείται όταν υπάρχει συναγερμός.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία έτη, η ζήτηση για ιατρικά προϊόντα ανθρώπινης προέλευσης αυξάνεται σταθερά με την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών εφαρμογών και τη μεταβολή των δημογραφικών στοιχείων των δυνητικών δοτών/ληπτών, όπως η γήρανση και οι χρόνιες παθήσεις. Εν τούτοις, υπολειπόμενοι κίνδυνοι ή σφάλματα έχουν ως αποτέλεσμα αποτυχίες, μεταδιδόμενες νόσους ή καταστάσεις στις οποίες οι δότες ή οι ασθενείς/λήπτες εκτίθενται σε κινδύνους, ακόμη και εάν δεν έχουν υποστεί βλάβη. Επομένως, είναι αυτονόητο ότι το επίπεδο ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και ποιότητας των ιατρικών προϊόντων ανθρώπινης προέλευσης, ως προϊόντων υγείας εξαιρετικού χαρακτήρα, πρέπει να διασφαλίζεται και συνεχώς να βελτιστοποιείται με την εφαρμογή συστημάτων ποιότητας, περιλαμβανομένης της ιχνηλασιμότητας και της βιοεπαγρύπνησης, τόσο σε εθνικό όσο και σε υπερεθνικό επίπεδο.

Στο πλαίσιο αυτό, τα κράτη μέλη της ΕΕ οφείλουν να διασφαλίσουν, λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα, την ανά-

πτυξη του συστήματος βιοεπαγρύπνησης για την αναφορά, την καταγραφή και τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικών με ΣΑΑΣ που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα και την ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων και τα οποία πιθανόν να οφείλονται στην προμήθεια, στον έλεγχο, στην επεξεργασία, στην αποθήκευση και στη διανομή ιστών και κυττάρων, καθώς και οποιαδήποτε άλλη ΣΑΑ που διαπιστώνεται κατά ή μετά την κλινική εφαρμογή, η οποία μπορεί να συνδέεται με την ποιότητα και την ασφάλεια των ιστών και των κυττάρων. Το σύστημα της βιοεπαγρύπνησης οφείλει να ενσωματώνεται στο πλαίσιο του προγράμματος διαχείρισης ποιότητας των αρμοδίων φορέων και ειδικότερα της εθνικής ΑΑ, με ένα ή περισσότερα πρότυπα τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας.

Προκειμένου οι κίνδυνοι να μετριαστούν και να διασφαλιστούν υψηλά επίπεδα προστασίας της δημόσιας υγείας, απαιτούνται πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας σε όλα τα στάδια της διαδικασίας, από τη δωρεά, η οποία στη συνέχεια θα οδηγήσει σε μετάγγιση ή ανθρώπινη εφαρμογή ή μεταμόσχευση των ιατρικών προϊόντων ανθρώπινης προέλευσης. Με τη θέσπιση των οδηγιών της ΕΕ καθορίστηκαν κοινά (ελάχιστα) πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας, τα οποία στοχεύουν στη διευκόλυνση της αυξημένης διακρατικής ανταλλαγής αυτών, αφήνοντας παράλληλα τη ρύθμιση της κλινικής εφαρμογής τους και των δεοντολογικών θεμάτων (όπως π.χ. τη συναίνεση του δότη) να ρυθμίζονται σε εθνικό επίπεδο.

Οι οδηγίες της ΕΕ για τους ιστούς και τα κύτταρα αναγνωρίζουν ποικίλα οργανωτικά μοντέλα που ασκούν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση ατυχών συμβάντων σε ένα κράτος μέλος. Σε αυτές περιγράφονται επίσης οι τρόποι αναφοράς των ΣΑΑΣ, όταν τα προϊόντα προέρχονται από άλλο κράτος μέλος ή από τρίτη χώρα. Κεντρικό σημείο αναφοράς για την παραλαβή των σχετικών αναφορών αποτελεί το ίδρυμα ιστών/κυττάρων. Μοντέλα συναγερμού και μηχανισμοί πληροφόρησης χρησιμοποιούνται από τις ΑΑ για τη διασφάλιση της ποιότητας των ιστών και των κυττάρων. Για τις άμεσες και επείγουσες ενημερώσεις εκδίδονται σε εξαιρετικές περιστάσεις κατεπείγοντα σήματα σε ένα κράτος μέλος για την πληροφόρηση άλλων οργανισμών περί πιθανού κινδύνου. Σε εθνικό επίπεδο συντονίζονται από την ΑΑ, ενώ σε κοινοτικό ή παγκόσμιο επίπεδο εκδίδονται σε συνεργασία με άλλη ΑΑ, την ΕC ή και τον ΠΟΥ.

Τα ΙΙ, οι ΟΠ και οι ΟΕΑ, σε συνεργασία με την ΑΑ, οφείλουν να προωθούν μια κουλτούρα αναφοράς και κοινοποίησης των ΣΑΑΣ, χωρίς αυτή να σχετίζεται με απόδοση ενοχής ή τιμωρίας, αλλά, αντίθετα, να παρέχεται ως δυνατότητα μάθησης και βελτίωσης. Κομβικό σημείο για την επιτυχή ανάπτυξη του συστήματος βιοεπαγρύπνησης αποτελεί

ως ικανή και αναγκαία συνθήκη η συνειδητοποίηση από τους επαγγελματίες υγείας των δυνητικών συνεπειών που μπορεί να επιφέρουν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τα ανεπιθύμητα συμβάντα στην υγεία και στην ασφάλεια του δότη και του λήπτη. Οι κλινικοί ιατροί ενθαρρύνονται

να είναι σε επαγρύπνηση των κλινικών καταστάσεων που δυνητικά μπορεί να προκληθούν από τα κύτταρα και τους ιστούς, παρακολουθώντας με ιδιαίτερη προσοχή τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

ABSTRACT

Biovigilance for the quality and safety of medical products of human origin

V. GKIOKA,¹ P. TSIRIGOTIS,³ M. SARRIS,² S. SOULIS,² G. DIMITRIADIS,³ A. KOSTAKIS,¹ I. BOLETIS⁴

¹Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Athens, ²Health and Social Care Management, Athens University of Applied Sciences, Athens, ³Second Propedeutic Department of Internal Medicine, "Attiko" University General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ⁴Nephrology Clinic and Kidney Transplant Unit, "Laiko" General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(4):535–548

Progress in science and technology in the health services has led to the development of methods of regenerating and replacing worn organs, tissues and cells, using human body components to create medical products of human origin intended for clinical use. In the activities in which products of human origin are used, however, from the point of donation and harvesting to the subsequent care of the recipient, medicinal products of human origin are exposed to the risk of specific complications related to the transmission of infectious diseases, and other side-effects. Biovigilance system application is a basic requirement for ensuring the quality and safety of tissues and cells intended for human use. The quality system focuses on error prevention, maintaining a consistent pattern of agreed assays for tissues and cells intended for clinical use. The implementation of quality and safety standards, the development of medical protocols and cooperation protocols between member states, the implementation of Single European Code (SEC), and the development of electronic traceability systems, all aim at vigilance and the surveillance of medicinal products of human origin from donation to transplantation.

Key words: Assurance, Biovigilance, Cells, Safety, Serious adverse event/reaction, Tissues

Βιβλιογραφία

1. ITALIAN NATIONAL TRANSPLANT CENTER. Vigilance and surveillance for human cells, tissues and organs. The notify booklet vigilance and surveillance (V&S) of medical products of human origin (MPHO). Notify Library the Global Vigilance and Surveillance Database for Medical Products of Human Origin, Geneva, 2013
2. NOËL L, MARTIN DE. The exception of medical products of human origin: Towards global governance tools. In: Rainhorn JD, El Boudamoussi S (eds) *New cannibal markets: Globalization and commodification of the human body*. Edition Fondations Maison des Sciences de l'Homme, Paris, 2015:383
3. EUR-Lex. Γνωμοδότηση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής για την «Πρόταση οδηγίας του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη δωρεά, την προμήθεια, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και την κατανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων». COM(2002) 319 τελικό – 2002/0128 (COD) 2003/C 85/14
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION SECRETARIAT. Principles for global consensus on the donation and management of blood, blood components and medical products of human origin. WHO Secretariat, Geneva, EB140/18/29.12.2016
5. EUROPEAN UNION LEGISLATION ON BLOOD, TISSUES, AND CELLS. Evaluation and fitness check (FC) roadmap. Available at: http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/plan_2016_154_evaluation_eu_legislation_on_blood_en.pdf
6. OLIVA MS, SCHOTTMANT, GULATI M. Turning the tide of corneal blindness. *Indian J Ophthalmol* 2012, 60:423–427
7. LAKEY JR, MIRBOOOKI M, ROGERS C, MOHR J. Supply of human allograft tissue in Canada. *Cell Tissue Bank* 2007, 8:135–150
8. PING P, ZHU WB, ZHANG XZ, LI YS, WANG QX, CAO XRET AL. Sperm donation and its application in China: A 7-year multicenter retrospective study. *Asian J Androl* 2011, 13:644–648
9. MARTIN D, KANE S. National self-sufficiency in reproductive resources: An innovative response to transnational reproductive travel. *Int J Fem Approaches* 2014, 7:10–44
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Notify report – Part A: Exploring vigilance notification for organs, tissues and cells. A glob-

- al consultation organized by CNT with the co-sponsorship of WHO and the participation of the EU-funded SOHO V&S project. Bologna, 2011
11. ΟΔΗΓΙΑ 2004/23/ΕΚ. Οδηγία του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31ης Μαρτίου 2004 για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη δωρεά, την προμήθεια, τον έλεγχο, την επεξεργασία, τη συντήρηση, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων. Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης L102/48, 7.4.2004
 12. ΟΔΗΓΙΑ 2006/86/ΕΚ. Οδηγία της Επιτροπής της 24ης Οκτωβρίου 2006 για την εφαρμογή της οδηγίας 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά στις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας, την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβάντων, καθώς και ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για την κωδικοποίηση, την επεξεργασία, τη συντήρηση, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων. Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης L294/32, 25.10.2006
 13. EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE OF THE COUNCIL OF EUROPE. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 3rd ed. EDQM, 2017
 14. ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND HAEMATOPOIETIC STEM CELLS IMPROVEMENTS FOR QUALITY AND SAFETY THROUGHOUT EUROPE. Deliverable 8: Guidance for establishing a hematopoietic progenitor cells donor follow-up registry (work package 5). This project is co-funded by the EU Public Health Programme; grant agreement no 20132101. ARTHIQS, 2013
 15. ITALIAN NATIONAL TRANSPLANT CENTRE. Survey of European Vigilance & Surveillance Systems (work package 4). This project is supported by the EU Public Health Programme; grant agreement no 200091110. SOHO V&S, 2011. Available at: <http://www.notifylibrary.org/background-documents#VIGILANCE-AND-SURVEILLANCE-REPORTS>
 16. ALVAREZ M, GARRIDO G, FEHILY D, DELVECCHIO C, NANNI COSTA A, MATESANZ R. Tissue and cell inspection systems in Europe: A EUSTITE survey. *Organs, Tissue and Cells* 2008, 2:87–89
 17. ΟΔΗΓΙΑ 2005/61/ΕΚ. Οδηγία της Επιτροπής, της 30ής Σεπτεμβρίου 2005, για την εφαρμογή της οδηγίας 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά στις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας (ανιχνευσιμότητας) και την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβάντων (EEL 256/32, 1.10.2005). Διαθέσιμο στο: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX:32005L0061>
 18. SOHO V&S PROJECT. Deliverable 8: Communication and investigation of serious adverse events and reactions associated with human tissues and cells. Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (SOHO V&S). A project funded by the EU Public Health Programme (project no: 20091110). SOHO V&S, 2013
 19. ΟΔΗΓΙΑ 2012/25/ΕΕ. Οδηγία της Επιτροπής, της 9ης Οκτωβρίου 2012, για τη θέσπιση διαδικασιών ενημέρωσης σχετικά με την ανταλλαγή, μεταξύ των κρατών μελών, ανθρώπινων οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση (EEL 275/27, 10.10.2012). Διαθέσιμο στο: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX:52016DC0809>
 20. ΟΔΗΓΙΑ 2015/565/ΕΕ. Οδηγία της Επιτροπής, της 8ης Απριλίου 2015, για την τροποποίηση της οδηγίας 2006/86/ΕΚ όσον αφορά ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για την κωδικοποίηση ανθρώπινων ιστών και κυττάρων (EEL 93/43, 9.4.2015). Διαθέσιμο στο: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2015.093.01.0043.01.ENG
 21. ΟΔΗΓΙΑ 2015/566/ΕΕ. Οδηγία της Επιτροπής, της 8ης Απριλίου 2015, σχετικά με την εφαρμογή της οδηγίας 2004/23/ΕΚ όσον αφορά στις διαδικασίες για την επαλήθευση της ισοδυναμίας των προτύπων ποιότητας και ασφάλειας εισαγόμενων ιστών και κυττάρων (EEL 93/56, 9.4.2015). Διαθέσιμο στο: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX%3A32015L0566>
 22. ΟΔΗΓΙΑ 2006/17/ΕΚ. Οδηγία της Επιτροπής, της 8ης Φεβρουαρίου 2006, σχετικά με την εφαρμογή της οδηγίας 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για τη δωρεά, την προμήθεια και τον έλεγχο ανθρώπινων ιστών και κυττάρων. Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (L38/40, 9.2.2006). Διαθέσιμο στο: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX%3A32012L0039>
- Corresponding author:*
- V. Gkioka, 137 Vasilissis Sophias Ave., 115 21 Athens, Greece
e-mail: vgkioka@gmail.com