

---

# Kwaliteit en kwantiteit van allogene stamceltransplantaties bij kinderen

---





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies  
Uw kenmerk : CZ/IZ/2580592  
Ons kenmerk : U 863/PB/iv  
Bijlagen : 1  
Datum : 24 augustus 2005

Mijnheer de minister,

Op uw verzoek, vervat in de adviesaanvraag van 27 april 2005, bied ik u hierbij een advies aan over het minimumaantal allogene transplantaties bij kinderen, waar een behandelingscentrum vanuit het oogpunt van kwaliteit, ervaring en doelmatigheid aan dient te voldoen. Het is opgesteld na consultatie van leden van een eerder door mij geformeerde commissie van de raad, die heeft geadviseerd over hematopoietische stamceltransplantaties. Het advies is beoordeeld door de Beraadsgroep Geneeskunde.

De commissie wijst erop dat de risico's op mortaliteit en morbiditeit bij deze interventie hoog zijn en licht de nadelen toe van kleine aantallen behandelingen. De commissie adviseert het eerder door de raad aanbevolen minimumaantal van 20 per jaar voor allogene stamceltransplantaties bij kinderen te handhaven.

Ik onderschrijf de aanbeveling van de commissie.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

---

Bezoekadres  
rnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 7717  
E-mail: pa.bolhuis@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl

---

# **Kwaliteit en kwantiteit van allogene stamceltransplantaties bij kinderen**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 2005/12, Den Haag, 24 augustus 2005

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Kwaliteit en kwantiteit van allogene stamceltransplantaties bij kinderen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/12.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Quality and quantity of allogenic stem cell transplants in children. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/12.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 90-5549-574-3

---

---

# Inhoud

---

---

Samenvatting 7

---

Summary 10

---

1 Inleiding 13

1.1 Vraagstelling 13

1.2 Werkwijze 14

1.3 Opbouw van het advies 15

---

2 Aantal en kwaliteit van medische interventies 16

2.1 Onderzoeksgegevens 16

2.2 Statistisch en oorzakelijk verband 17

---

3 Aantal en kwaliteit van stamceltransplantaties 19

3.1 Onderzoeksgegevens 19

3.2 Internationale aanbevelingen 21

---

4 Verdunningseffecten 23

---

5 Aantal stamceltransplantaties en doelmatigheid 25

5.1 Doelmatig door volume 25

5.2 Doelmatig door link met onderzoek 26

---

---

6 Conclusies 27

---

Literatuur 29

---

Bijlagen 32

A De Adviesaanvraag 33

B Kwaliteitscriteria voor centra voor stamceltransplantaties (advies 2003) 34

---

# Samenvatting

---

## Adviesvraag

Stamceltransplantaties worden gedaan om de aanmaak van bloedcellen in het beenmerg te herstellen of te verbeteren. Als de stamcellen afkomstig zijn uit bloed of beenmerg van een donor, spreekt men van een allogene stamceltransplantatie. Dit is een risicovolle interventie, die bij kinderen wordt verricht bij bepaalde bloedziektes, zoals leukemie, en bij enkele stofwisselingsziektes.

Eerder adviseerde de Gezondheidsraad om als kwaliteitscriterium voor deze interventies bij kinderen onder meer een minimumaantal van 20 verrichtingen per jaar per centrum te hanteren. De vraag is of er op dit moment redenen zijn om dat getal te verlagen als het gaat om allogene stamceltransplantaties bij kinderen.

## Verband tussen kwantiteit en kwaliteit

Door onderzoek naar de uitkomst van behandelingen is aangetoond dat in veel gevallen een samenhang bestaat tussen kwaliteit en kwantiteit. Gemiddeld zijn de uitkomsten slechter bij een kleiner aantal verrichtingen. Dit verband is gevonden bij allerlei medische behandelingen, maar is het duidelijkst bij gecompliceerde interventies waaraan veel risico is verbonden. Ook van allogene stamceltransplantaties is aangetoond dat gemiddeld de mortaliteit en morbiditeit groter zijn bij kleine patiënt aantallen.

---

De samenhang tussen kwaliteit en kwantiteit is gevonden door analyse van zeer vele aantallen uitkomsten. Het is een statistisch verband, geen bewijs dat een klein aantal altijd een slecht resultaat oplevert. De verklaring voor de relatie tussen grotere aantallen en een betere uitkomst is waarschijnlijk dat de behandelaren meer ervaring opdoen bij grote aantallen en meer in de gelegenheid zijn zich kennis eigen te maken. Verder kan er bij grote aantallen meer ruimte zijn voor infrastructurele voorzieningen. Maar ook kan een rol spelen dat patiënten worden verwezen naar centra waar goede resultaten worden geboekt of dat men in een groter centrum door meer ervaring beter in staat is patiënten te selecteren die baat hebben van de interventie.

### Minimumaantal stamceltransplantaties bij kinderen

Wat betekent dit verband tussen kwaliteit en kwantiteit voor het minimumaantal stamceltransplantaties bij kinderen dat per centrum per jaar verricht zou moeten worden? Of een wijziging in het eerder aanbevolen minimum van 20 geboden is, hangt onder meer af van eventuele veranderingen in de risico's en de complexiteit van de interventies.

Allogene stamceltransplantaties zijn risicovol. De mortaliteit bedraagt bij deze interventies gemiddeld 10 tot 40 procent (afhankelijk van de aard en het stadium van de betreffende ziektes en verschillen in het immuunsysteem tussen donor en ontvanger). Een belangrijke en ernstige complicatie is graft-versus-host disease (die ontstaat door immunoreacties van stamcellen van de donor tegen cellen of weefsel van de patiënt). De incidentie van deze complicatie is niet verminderd.

Ook de complexiteit van een verrichting is voor het stellen van een minimumaantal van belang. Expertise kan immers sneller worden opgebouwd bij minder complexe interventies. Allogene stamceltransplantaties bij kinderen zijn onder meer complex omdat zij worden verricht bij uiteenlopende zeldzame aandoeningen (immundeficiënties, inborn errors) die veelal een specifieke benadering vragen. De interventies zijn in de loop van de tijd complexer geworden door de toepassing van nieuwe behandelingsmethodes, zoals donor-lymfocyten-infusies en T-celdepletie.

De risico's en de complexiteit geven daarom geen aanleiding het eerdere advies om een minimumaantal te hanteren van 20 verrichtingen per jaar per centrum te herzien. Dat aantal is overigens iets lager dan het aanbevolen minimumaantal van 25 voor allogene stamceltransplantaties bij volwassenen.



Een te klein aantal patiënten is niet slechts ongewenst met het oog op de kwaliteit van de behandeling en de veiligheid van de patiënt. Ook de doelmatigheid van de relatief kostbare verrichtingen is van belang. In veel gevallen zijn de kosten per interventie immers lager bij grotere aantallen. Verder bemoeilijkt een klein aantal het voeren van een kwaliteitsbeleid, omdat statistische analyse van de uitkomsten minder oplevert. Het is bovendien niet bevorderlijk voor wetenschappelijk onderzoek, terwijl daaraan juist behoefte bestaat als het gaat om allo-gene stamceltransplantaties bij kinderen.

---

## Summary

Health Council of the Netherlands. Quality and quantity of allogenic stem cell transplants in children. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/12.

---

### Request for advice

Stem cell transplants are performed to restore or improve production of blood cells in bone marrow. The term allogenic stem cell transplant is used when the stem cells are taken from the blood or bone marrow of a donor. The intervention involves risks and is carried out on children who have certain blood diseases, such as leukaemia, and those with various metabolic diseases.

One of the quality criteria that the Health Council previously recommended for these interventions in children was that a minimum of 20 operations per year, per centre should be performed. The question arises of whether there are now reasons for reducing that number in the case of allogenic stem cell transplants for children.

### Link between quantity and quality

Research into treatment results has demonstrated that there is a link between quality and quantity in many cases. The results are on average poorer for centres that only perform a small number of a certain operation. The link has been found for all kinds of medical treatments but is most prominent for complicated interventions that involve high risks. For allogenic stem cell transplants it has also been demonstrated that the average mortality and morbidity rate is higher for small patient numbers.

---

The link between quality and quantity was discovered by analysing large numbers of results. It is a statistical link rather than proof that a small number always leads to a poor result. The relationship between large numbers and a better result is probably explained by the fact that practitioners gain more experience through performing large numbers of operations and have a better opportunity to master the required knowledge. Furthermore, more space may be available for infrastructural facilities when patient numbers are large. However, it may also play a role that patients are referred to centres that achieve good results or that practitioners in large centres are more capable of selecting patients who would benefit from intervention.

### Recommended minimum number of stem cell transplants in the case of children

What does this link between quality and quantity mean for the required minimum number of stem cell transplants that should be performed per centre, per year on children? Whether the previously recommended minimum of 20 should be changed depends on whether there has been any change in the associated risks and the complexity of the interventions.

Allogenic stem cell transplants involve risks. The average mortality rate for interventions of this kind is 10 to 40 percent (depending on the nature and stage of the disease concerned and differences in the immune system of the donor and recipient). An important and severe complication is graft-versus-host disease (which arises because of immune reactions of the donor's stem cells to the patient's cells or tissue). The incidence of this complication has not decreased.

The complexity of an operation is also an important factor in stipulating a minimum number. After all, expertise can be gained more rapidly with less complex interventions. Allogenic stem cell transplants in children are complex because, among other reasons, they are performed for a wide range of rare disorders (immune deficiencies, inborn errors), which often require a specific approach. Interventions have also become more complex owing to the use of new treatment methods, such as donor-lymphocyte infusions and T-cell depletion.

The risks and complexity therefore do not provide grounds for revising previous advice to stipulate the minimum number of 20 operations per year, per centre. This number is slightly lower than the recommended minimum number of 25 allogenic stem cell transplants for adults.

Too small a number of patients is not only inadvisable in terms of the quality of treatment and patient safety; the efficiency of the relatively expensive operations is also important, because in many cases the costs per intervention are lower

with large numbers. Moreover, a small number makes it more difficult to pursue a quality policy, since statistical analysis of the results will produce less information. It is also not conducive to medical research, whereas this is precisely what is required with regard to allogenic stem cell transplants in children.

---

# Inleiding

---

## 1.1 Vraagstelling

### Aanvullend advies gevraagd

Op 27 april 2005 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport advies gevraagd over het minimale aantal allogene stamceltransplantaties bij kinderen dat in een instelling jaarlijks verricht moet worden om 'kwaliteit, ervaring en doelmatigheid' te waarborgen (bijlage A). Deze vraag is gesteld in vervolg op een advies over stamceltransplantaties (GR03). In eerdere adviezen, werd een minimumaantal van 20 stamceltransplantaties voor kinderen geadviseerd (GR94). Is dat getal nog steeds de geadviseerde ondergrens?

Stamceltransplantatie bestaat uit het toedienen van stamcellen uit beenmerg of bloed (eventueel navelstrengbloed). Bij allogene transplantaties zijn de cellen afkomstig van een donor. De stamcellen dienen de functie van beenmergcellen van de patiënt over te nemen. Stamceltransplantaties zijn belangrijke, maar niet ongevaarlijke behandelingen, die bijvoorbeeld toegepast worden na een chemotherapie waarbij het eigen beenmerg geheel of gedeeltelijk is vernietigd. De kwaliteit van die behandeling verdient dan ook veel aandacht.

## Eerdere adviezen

De Gezondheidsraad heeft verscheidene malen advies uitgebracht over deze risicovolle interventies (GR87, GR94, GR01a, GR03). In 1994 heeft de Gezondheidsraad bepleit om uit het oogpunt van kwaliteit en doelmatigheid voor centra voor allogene stamceltransplantaties uit te gaan van een minimumaantal van 25 transplantaties per jaar voor volwassenen en 20 voor kinderen (GR94).

De raad zag in 2001 en 2003 geen redenen om van dit criterium af te wijken (GR01a, GR03). De bijzondere aandacht voor de kwaliteit hangt samen met het riskante karakter van de interventies: de mortaliteit en de morbiditeit zijn hoog en het aantal mislukte ingrepen is aanzienlijk. De complexiteit van allogene stamceltransplantaties is in de loop der jaren bovendien nog toegenomen, doordat er meer met cellen van onverwante donors wordt getransplanteerd, door verbreding van de indicatiestelling voor zeldzame aandoeningen, door de toepassing van meer verschillende methodes, en door gebruik van stamcellen uit verschillende bronnen (beenmerg, perifeer bloed, navelstrengbloed; GR03).

De raad heeft ook de doelmatigheid van allogene stamceltransplantaties in zijn beschouwingen over het minimumaantal patiënten betrokken, gezien de hoge kosten die gemoeid zijn met het in stand houden van een infrastructuur voor deze transplantaties (GR94, GR01a).

In het advies van de Gezondheidsraad over de toepassingen van hematopoïetische stamcellen is over de te verwachten aantallen allogene transplantaties opgemerkt dat er door een ruimere indicatiestelling waarschijnlijk een toename zal zijn, maar dat die toename in de nabije toekomst niet groot zal zijn, mede als gevolg van het donortekort (GR03). Ook voor de aantallen transplantaties bij kinderen lag een sterke toename niet in de lijn der verwachting. Het aantal centra voor allogene stamceltransplantaties werd dan ook vooralsnog voldoende geacht (GR03).

---

## 1.2 Werkwijze

De huidige adviesaanvraag richt zich op de vraag welk minimumaantal allogene stamceltransplantaties bij kinderen voor een transplantatiecentrum aangehouden moet worden, om voldoende kwaliteit, ervaring en doelmatigheid te waarborgen. Ter beantwoording van deze vraag is nagegaan of zich recent ontwikkelingen hebben voorgedaan die een wijziging in de aanbeveling over het minimumaantal rechtvaardigen. Met name is onderzocht of de complexiteit van de verrichting is afgenomen, waardoor expertise sneller kan worden opgebouwd, en of de veiligheid van de verrichting is toegenomen, waardoor een kleiner minimumaantal van

---

de eisen zou kunnen worden overwogen. Verder is beoordeeld of er een redelijke verhouding bestaat tussen de eis een minimumaantal te hanteren en andere voorzorgsmaatregelen.

Daartoe is wetenschappelijke literatuur geraadpleegd en is advies ingewonnen bij de volgende deskundigen (voormalige leden van de commissie Hematopoietische stamcellen; GR03) : prof. dr JJ Sixma, emeritushoogleraar hematologie (UMC), dr M Bierings, kinderarts (UMC-WKZ), prof. dr WE Fibbe, hoogleraar hematologie (LUMC), prof. dr B Löwenberg, hoogleraar hematologie (EUR) en prof dr AJP Veerman, hoogleraar kindergeneeskunde (VUMC). Zij hebben tevens een concept van het voorliggende advies beoordeeld. Het advies is voorbereid door dr PA Bolhuis, stafmedewerker van de Gezondheidsraad en vastgesteld door de voorzitter van de raad. Het advies is ter toetsing voorgelegd aan de Beraadsgroep Geneeskunde van de raad.

---

### **1.3 Opbouw van het advies**

In hoofdstuk 2 wordt nagegaan wat de relatie is tussen het aantal en de kwaliteit van medische interventies in het algemeen. In hoofdstuk 3 spitst die vraag zich toe op allogene stamceltransplantaties bij kinderen: zijn er nieuwe inzichten die tot andere conclusies leiden over het verband tussen kwantiteit en kwaliteit? Hoofdstuk 4 is gewijd aan de vraag welke consequenties een geconstateerd verband tussen kwaliteit en kwantiteit moet hebben, uitgaande van het principe van voorzorg. In hoofdstuk 5 komt de doelmatigheid aan bod. Naast kwaliteit is dit het tweede criterium in het adviseren over een minimumaantal verrichtingen. In hoofdstuk 6 wordt ten slotte gewogen wat dit alles betekent voor het geadviseerde minimumaantal allogene stamceltransplantaties bij kinderen, en geeft de raad zijn aanbeveling.

---

## Aantal en kwaliteit van medische interventies

---

### 2.1 Onderzoeksgegevens

In de wetenschappelijke literatuur is veel onderzoek beschreven naar een mogelijk verband tussen het aantal verrichtingen dat in een centrum of door een arts wordt gedaan en de uitkomst van die verrichtingen.

Al ruim 25 jaar geleden bleek de mortaliteit van operaties die in een ziekenhuis per jaar 200 maal of vaker werden uitgevoerd, 25 tot 41 procent lager te zijn dan in ziekenhuizen waar minder vaak werd geopereerd (Luf79). Die empirisch vastgestelde relatie betrof 12 verschillende operaties in 1498 ziekenhuizen. De onderzoekers merkten daarbij op dat de sterke verlaging van de mortaliteit een direct effect van het volume kan zijn, maar dat ook andere factoren een rol kunnen spelen, zoals de grotere ervaring van de behandelaars, meer verwijzingen naar ziekenhuizen met betere resultaten, en het selecteren van patiënten (Luf79). Het directe verband tussen volume en uitkomst werd ook gevonden in een vergelijking van ziekenhuisvolume en het aantal verrichtingen per behandelend arts; in beide gevallen leverde een groter aantal een beter resultaat (onderzoek van operaties bij 503 662 patiënten; Hug87).

Een meta-analyse van onderzoeken naar 34 verschillende diagnoses en interventies liet zien dat het relatieve sterfterisico in ziekenhuizen en bij behandelaars met een groot volume 0,87 was in vergelijking met kleine volumes (95-procents betrouwbaarheidsinterval voor ziekenhuizen 0,85-0,89 en voor artsen 0,81-0,94;



Gan03). Uit de analyse bleek het effect vooral op te treden bij gecompliceerde interventies. Een voorbeeld is de operatie bij heupfracturen: het sterfterisico bij 16 operaties of meer per jaar was 25 procent lager dan bij kleinere aantallen (onderzoek bij 26 005 patiënten).

Onderzoekers hebben op basis van gegevens over het verband tussen aantal en kwaliteit geconcludeerd dat het concentreren van interventies met een hoog risico in de VS duizenden levens per jaar kan besparen (Wei04). Gewezen wordt bijvoorbeeld op de operaties bij colonkanker, waar de mortaliteit 4,7 procent is bij minder dan 40 patiënten per jaar en 3,0 procent bij een groter volume, en op de mortaliteit bij pancreatetectomie, die afneemt van 16 tot 4 procent bij toenemende aantallen. Als verklaring wordt aangevoerd dat er meer ervaring en meer kennis is bij teams die veel patiënten behandelen (de onderzoekers noemen onder meer het pre-operatieve onderzoek). Maar ook andere factoren kunnen een rol spelen, zoals selectie van patiënten door de arts of omgekeerd.

Deze onderzoeksresultaten hebben geleid tot aanbevelingen over het volume. Een voorbeeld is de aanbeveling van het American College of Cardiology en de American Heart Association, die voor percutane coronaire interventies een minimum van 400 gevallen per jaar voorstellen (Smi01).

In Nederland is in het Nationaal Programma Kankerbestrijding gesteld (NPK04) dat concentratie van de (nadere) diagnostiek en behandeling van zeldzame tumoren en complexe, multidisciplinaire oncologische zorg de kwaliteit van deze zorg ten goede komt.

---

## **2.2 Statistisch en oorzakelijk verband**

---

### **2.2.1 Bewijskracht**

Zoals vermeld door verscheidene onderzoekers, is aangetoond dat er verband bestaat tussen kwaliteit en kwantiteit (2.1). In veel gevallen is dat het meest duidelijk bij gecompliceerde interventies, in de vorm van een aanzienlijk hogere mortaliteit in centra met kleine aantallen patiënten. Het bestaan van dat statistische verband bewijst echter niet dat een kleiner aantal patiënten noodzakelijkerwijs tot een hogere sterfte leidt. In de eerste plaats is het denkbaar dat in een klein centrum een arts met veel ervaring, opgedaan in grotere centra, aanwezig is en dat hij of zij alle mogelijke maatregelen neemt om tot een optimaal resultaat te komen. In de tweede plaats is het mogelijk dat een mindere kwaliteit van de behandelingen als gevolg heeft dat er minder patiënten naar het betreffende centrum worden verwezen. Dat effect kan optreden als gegevens over de uitkomsten van behandelingen publiek bekend zijn, maar ook als alleen de beroepsgroep op

---

de hoogte is. Een centrum met een hoog volume kan daardoor in de loop van de tijd het aantal patiënten zien dalen. De hogere sterfte in kleine centra die uit onderzoek naar voren komt treedt dus niet noodzakelijkerwijs in alle gevallen op. Toch is dat wel het universele beeld. Welke verklaring is daarvoor te geven?

---

### 2.2.2 *Verklaring van betere resultaten*

Van de verklaringen voor het verband tussen kwaliteit en kwantiteit is de meest voor de hand liggende dat de deskundigheid van de behandelende artsen is toegenomen door de ervaring met de betreffende interventie. Die deskundigheid betreft zowel theoretische aspecten (kennis over techniek en resultaten, selectieprocedure) als praktische aspecten (vaardigheid) van de therapie. Het idee dat ervaring leidt tot betere resultaten wordt ondersteund door het gegeven dat het verband tussen een hoger aantal en een betere uitkomst ook wordt gevonden bij onderzoek naar het aantal patiënten per behandelend arts en niet alleen per centrum (Gan03, Lob05).

Een tweede mogelijkheid is dat de ervaring zich vertaalt in een betere aanpak van het behandelend team als geheel, waartoe ook de peri- en postoperatieve zorg behoren. Er zijn echter te weinig onderzoeksgegevens om onderscheid te maken tussen behandelend arts en behandelend team. Voor de vraag naar een minimumaantal per centrum is dat van ondergeschikt belang.

Het verband tussen lagere mortaliteit en hogere volumes is zoals vermeld sterker bij gecompliceerde interventies (Gan03). Dit zou erop wijzen dat voor relatief eenvoudige ingrepen een standaardopleiding voldoende is om goede resultaten te behalen, maar dat het bij ingrepen waaraan veel risico's zijn verbonden nodig is over ruime ervaring te beschikken (Luf79, Wei04). In dit verband wordt wel gesproken van een leercurve.

---

## Aantal en kwaliteit van stamceltransplantaties

---

### 3.1 Onderzoeksgegevens

---

#### 3.1.1 Aantallen en uitkomsten

Het verband tussen kwaliteit en kwantiteit is voor verrichtingen in het algemeen uitgebreid gedocumenteerd, zo bleek in het vorige hoofdstuk. Wat is bekend als het gaat om dit verband bij een complexe verrichting als een stamceltransplantatie?

De relatie tussen het aantal stamceltransplantaties en de uitkomst is diverse malen onderzocht. Uit gegevens van de International Bone Marrow Transplant Registry over 1313 leukemiepatiënten waarbij een transplantatie met stamcellen van een HLA-identieke broer of zus werd gedaan, bleek in 1992 de mortaliteit in centra met 6 of minder transplantaties per jaar ruim 1,5 maal hoger dan in grotere centra (Hor92). Ook bij transplantaties met stamcellen van niet-gerelateerde donors was de overleving significant lager in kleinere centra (How93). In Japan is onderzocht wat het verband was tussen de overleving van ruim drieduizend patiënten bij wie allogene stamceltransplantaties waren verricht tussen 1991 en 1997 en het aantal behandelingen in het betreffende centrum (Mat00). Drie groepen patiënten werden onderscheiden: laag volume per centrum (<26), matig volume (26-75) en hoog volume (>75). De kans binnen 100 dagen te overlijden was in de eerste twee groepen 40 respectievelijk 20 procent hoger dan in de

---

groep met een hoog volume (95-procents betrouwbaarheidsinterval 1,08-1,80 resp. 0,96-1,51).

In Europa is het volume-effect eveneens vastgesteld en vergeleken met het effect op de mortaliteit van andere factoren, zoals de leeftijd van de patiënt (allogene stamceltransplantaties bij 522 patiënten met acute myeloïde leukemie; Fra00). Het volume bleek de meest significante parameter ( $p=0,001$ ). Het relatieve risico om te overlijden was 0,5 in centra met een groot volume (gedefinieerd als 352 of meer transplantaties in 8 jaar; Fra00). De bevindingen zijn samengevat: het verband tussen een groter volume en een betere uitkomst is reproduceerbaar; die uitkomst betreft de mortaliteit, het falen van de behandeling en de overleving op termijn; over andere factoren die de uitkomst beïnvloeden is weinig bekend, terwijl die wel kunnen samenhangen met het volume (Lob03). Ook bij transplantaties met stamcellen uit navelstrengbloed bij kinderen met acute lymfatische leukemie bleek het aantal een belangrijke factor (Glu04).

Uit een overzicht van de resultaten in 163 centra in de VS bleek dat patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergingen bij een volume per behandelend arts van meer dan 20 patiënten per jaar, de kans te overlijden binnen 100 dagen 33 procent lager was dan in centra met een lager volume (Lob05). De onderzoekers wijzen erop dat de volumes voor pediatrische stamceltransplantaties over het algemeen laag zijn.

In discussies over kwaliteitsindicatoren voor transplantatieprogramma's wordt uiteraard gewezen op het belang van andere factoren dan volume, zoals een goede training van de behandelende artsen (LeM05, Lob05). Ook wordt het belang van accreditatie genoemd (hoewel geen verband tussen accrediteren en overleving kon worden gevonden; Lob05). Voorts wordt er gewezen op de grote variatie in uitkomst die optreedt bij kleine aantallen patiënten. Het is daardoor moeilijk significante relaties vast te stellen op grond waarvan een kwaliteitsbeleid kan worden gevoerd (zie 4.2).

---

### 3.1.2 *Ernst en complexiteit*

Allogene stamceltransplantaties zijn risicovolle interventies. Een overzicht van de mortaliteit in 183 centra in de Verenigde Staten waar volwassen patiënten deze behandeling ontvingen, geeft gemiddelde sterftcijfers van tien tot veertig procent (Lob05). De cijfers variëren met de aard en het stadium van de ziekte (de onderzoekers onderscheiden patiëntengroepen met een hoog en een laag risico). Ook bij kinderen met de meest frequent voorkomende indicatie voor een allogene stamceltransplantatie (acute lymfatische leukemie) bedraagt de mortaliteit tientallen procenten (Kli04, Afi05, Red05). De ernst van de complicaties is in de

---

afgelopen jaren niet afgenomen (Pet05a). Graft-versus-host disease (immuunreacties van getransplanteerde cellen tegen weefsels van de patiënt) is nog steeds een levensbedreigende complicatie die bij veel patiënten optreedt (Var05). Naar de oorzaken van die reacties wordt nog veel onderzoek gedaan (Pet05b).

De complexiteit van allogene stamceltransplantaties en de daarbij te verwachten problemen zijn bij kinderen niet veel anders dan bij volwassenen. Ook is die complexiteit in de loop van de tijd niet verminderd. Aan de behandelingsmogelijkheden zijn methodes toegevoegd om immuunreacties tegen te gaan, zoals T-celdepletie, waarbij een bepaalde fractie van de donorcellen wordt verminderd, en donor-lymfocyten-infusies, waarbij cellen van de donor worden gebruikt om immuunreacties tegen tumorcellen te verkrijgen of te versterken (GR03). Voorts is het indicatiegebied verruimd, met onder meer ernstige, zeldzame stofwisselingsziektes waarvoor specifieke kennis vereist is. Bij kleine aantallen per diagnose moet een centrum over langjarige ervaring beschikken om voor elk van de betreffende aandoeningen voldoende expertise op te bouwen. Het doorlopen van een leercurve is een noodzakelijke voorwaarde voor het bereiken van resultaten die de toets der kritiek kunnen doorstaan (GR01a).

---

## 3.2 Internationale aanbevelingen

Vanwege het verband tussen kwantiteit en kwaliteit zijn internationaal aanbevelingen gedaan voor minimumaantallen stamceltransplantaties, of worden uit oogpunt van kwaliteit en doelmatigheid bepaalde regels gehanteerd. In de VS zijn weliswaar geen aanbevelingen gepubliceerd voor allogene stamceltransplantaties, maar zijn er wel regels die in de dichter bevolkte gebieden concentratie van transplantatieprogramma's bevorderen. Om een licentie te verkrijgen dient er bijvoorbeeld één 'program director' te zijn:

A clinical program that includes non-contiguous institutions in the same metropolitan area shall have a single Program Director, common protocols, staff training, quality assessment systems, review of clinical results and evidence of frequent, regular interaction by all members of the multidisciplinary team (LICENSURE REGULATIONS: HEMATOPOIETIC PROGENITOR/STEM CELL TRANSPLANTATION PROGRAM <http://www.mass.gov/dph/dhcq/pdfs/bmtfin.pdf>).

Het noemen van een bepaald aantal zou betekenen dat in dunbevolkte gebieden de afstand tot een centrum onaanvaardbaar hoog kan worden (Bir03).

In Europa is door het JACIE (The Joint Accreditation Committee of ISCT-EBMT) voor accreditatie als eis gesteld dat in het voorafgaande jaar transplantaties zijn gedaan bij minimaal 10 nieuwe patiënten (of bij 4 volwassenen en 4 kin-

---

deren in geval van gecombineerde programma's; JAC03). Het voldoen aan de getalscriteria betekent niet dat automatisch accreditatie volgt. Daarvoor worden bepaalde kwaliteitseisen gesteld waarop vanuit het JACIE een inspectie plaatsvindt. Zes Nederlandse centra zijn bij het JACIE geaccrediteerd.

Het verlagen van het eerder door de Gezondheidsraad aanbevolen minimumaantal van 20 voor allogene stamceltransplantaties bij kinderen tot het JACIE-minimum van 10 opent de mogelijkheid om het aantal centra voor allogene stamceltransplantaties bij kinderen uit te breiden tot vijf of meer. De door het JACIE genoemde combinatie van transplantaties bij 4 volwassenen en 4 kinderen maakt nog meer uitbreiding mogelijk.

Deze ontwikkeling heeft echter weinig voordelen, en een aantal belangrijke nadelen. De aan een verlaging van het minimumaantal tot bijvoorbeeld 10 verbonden bezwaren worden toegelicht in hoofdstuk 4 en 5. Een voordeel is de verkorting van de afstand tussen patiënt en ziekenhuis, omdat de verrichting op basis van de JACIE-aantallen in vrijwel alle academische ziekenhuizen mogelijk zou worden.

---

## Verdunningseffecten

---

De samenhang tussen een hogere sterfte en lagere patiëntenaantallen is weliswaar bewezen, maar dat wil niet zeggen dat lagere aantallen *altijd* tot meer sterfte leiden. Dat roept de vraag op of het geconstateerde verband de eis van een minimumaantal wel kan rechtvaardigen.

Eisen ter bescherming van de veiligheid van burgers vindt men op velerlei gebied. Om voedselveiligheid te bevorderen wordt bijvoorbeeld het gebruik van bepaalde producten verboden of slechts voorwaardelijk toegestaan als er aanwijzingen zijn voor besmettingsgevaar, ook als een juiste bereidingswijze dat gevaar zou ondervangen. Verkeersregels worden veelal verordonneerd in de verwachting dat het aantal verkeersongelukken afneemt, ook als een correct verkeersgedrag deze maatregelen overbodig zou maken. Een voorbeeld uit de gezondheidszorg is de regel dat bloedtransfusies niet worden gedaan met bloed van een donor die na 1985 een bloedtransfusie heeft ontvangen (destijds aanbevolen door de Gezondheidsraad; GR01b).

Om dergelijke eisen te rechtvaardigen, dient er sprake te zijn van aanzienlijke risico's en moeten de maatregelen in een redelijke verhouding staan tot de ernst en ook tot andere maatregelen. Voorts moeten de er aan gerelateerde kosten en baten in overweging worden genomen (de doelmatigheid; zie hoofdstuk 5).

Het risicovolle karakter is in het geval van allogene stamceltransplantaties onomstreden: het gaat om een interventie met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Ook is uit de onderzoeksgegevens aannemelijk dat aan kleinere aantallen

---

allogene stamceltransplantaties per centrum hogere risico's verbonden zijn (zie 3.1).

De meest directe vergelijking ter beoordeling van de redelijke verhouding tot andere regels is te maken door de kwaliteitscriteria voor allogene stamceltransplantaties bij volwassenen te bezien. De Gezondheidsraad heeft aanbevolen om daar het minimumaantal van 25 per jaar per centrum te hanteren (GR94, GR01a). Gezien de overeenkomst in risico's en de complexiteit van stamceltransplantaties bij kinderen en volwassenen strookt het aantal van 20 voor kinderen met die aanbeveling.

Een verlaging van dat aantal heeft verschillende zogenaamde verdunningseffecten die de veiligheid negatief kunnen beïnvloeden. Verdunning leidt in de eerste plaats tot vermindering van de expertise van het behandelend team. Dat effect treedt direct op doordat minder ervaring wordt opgedaan, en indirect doordat meer aandacht en tijd aan andere onderwerpen besteed zal moeten worden (zoals aan bijscholing en overleg met collega's over andere zaken dan de bewuste interventie). Dat effect speelt des te meer omdat zoals eerder vermeld (3.1.2) de allogene stamceltransplantaties bij kinderen een heterogeen karakter hebben. Er zijn uiteenlopende indicaties die veelal een specifieke aanpak vergen. Sommige indicaties komen zo weinig voor dat te overwegen is om de uitvoering tot één centrum te beperken.

In de tweede plaats heeft verdunning consequenties voor het kwaliteitsbeleid. Voor het voeren van dat beleid is inzicht nodig in de factoren die de uitkomsten van interventies bepalen. Bij kleine aantallen leveren statistische analyses van die factoren relatief weinig op (eventuele relaties tussen bepaalde factoren en ongunstige uitkomsten bereiken geen statistische significantie en zijn dan niet te onderscheiden van toevalstreffers). Ook in geval van stamceltransplantaties nemen de betrouwbaarheidsintervallen snel toe bij kleine aantallen (LeM05). In een centrum met kleine aantallen interventies wijzen statistische analyses dus niet of minder snel uit wat de oorzakelijke omstandigheden van slechte uitkomsten zijn.



---

## **Aantal stamceltransplantaties en doelmatigheid**

---

### **5.1 Doelmatig door volume**

Kwaliteit is uiteraard een belangrijk criterium bij advisering over een minimum-aantal stamceltransplantaties bij kinderen per centrum. Maar ook doelmatigheid is een overweging.

Beoordeling van de doelmatigheid in de zin van kosteneffectiviteit vergt de vergelijking van de kosten en baten van twee (of meer) methodes, bijvoorbeeld medicijn versus placebo, of chemotherapie versus bestraling (of versus beide). In het geval van een minimumaantal interventies gaat het om de vergelijking van twee aantallen of van een bepaald aantal met het ontbreken van een minimum.

Het ontbreekt echter aan getalsmatige gegevens die nodig zijn voor een kwantitatieve analyse van de doelmatigheid van verschillende aantallen stamceltransplantaties (dat betreft niet alleen de lopende personele en materiële kosten, maar ook de kosten en baten gerelateerd aan voor kwaliteit gecorrigeerde gewonen levensjaren). Wel is een kwalitatieve analyse mogelijk.

De voorzieningen die nodig zijn voor stamceltransplantaties zijn duur (hoog opgeleid personeel, 24-uursdiensten, laboratoriumfaciliteiten, zie ook bijlage B). De inzet van deze voorzieningen is minder efficiënt als er periodes zijn waarin zij niet gebruikt worden. Dit kan ertoe leiden dat de kosten per verrichting dalen bij hogere aantallen. Ook overheadkosten zijn veelal lager bij verdeling over meer verrichtingen.

---

Voor het beoordelen van de doelmatigheid van allogene stamceltransplantaties is van belang dat de morbiditeit en mortaliteit relatief hoog zijn. Daardoor zal verbetering van de uitkomst de doelmatigheid relatief sterk doen stijgen (de eerder genoemde verschillen tussen centra met een hoog en een laag volume corresponderen met een aanzienlijk verschil in gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven). Zowel wat de kosten als de baten betreft is de doelmatigheid van allogene stamceltransplantaties dus gebaat bij een hoog volume.

---

## **5.2 Doelmatig door link met onderzoek**

De kwaliteit en doelmatigheid van gecompliceerde interventies zullen in veel gevallen toenemen als deelgenomen wordt aan wetenschappelijk onderzoek. De behandelaars leveren een bijdrage aan dat onderzoek, en daarmee aan meer inzicht in de problemen rond de interventie in kwestie en aan eventuele verbeteringen van de toegepaste methodes. Het gaat onder meer om onderzoek naar de invloed van verschillen in immuunsysteem tussen donor en ontvanger, de snelheid waarmee stamcellen ‘aanslaan’, de incidentie van graft-versus-host disease, en de overlevingsduur (GR01a, Pet05a).

Ook leidt deelname aan wetenschappelijk onderzoek ertoe dat nieuwe inzichten de behandelaar/onderzoeker snel bereiken (bijvoorbeeld door overleg met andere onderzoekers). Voor het doen van onderzoek naar een gecompliceerde interventie is van belang dat het aantal verrichtingen waar de onderzoeker bij betrokken is niet te laag is. Voor de onderbouwing van wetenschappelijke uitspraken is immers onder meer de reproduceerbaarheid van de te publiceren gegevens van belang.

De deelname aan onderzoek verhoogt dus veelal de doelmatigheid van de gecompliceerde interventies, en omgekeerd verhoogt een groter aantal verrichtingen de doelmatigheid van het wetenschappelijk onderzoek.

---

## Conclusies

---

Voor de beoordeling van een minimaantal als kwaliteitscriterium voor centra waar allogene stamceltransplantaties worden verricht zijn verschillende onderzoeksgegevens van belang. Uit onderzoek naar deze transplantaties zijn de volgende conclusies te trekken:

- 1 bij allogene stamceltransplantaties treedt een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit op; het zijn risicovolle interventies, zowel bij volwassenen als bij kinderen
- 2 uit onderzoek blijkt een statistisch verband tussen kwantiteit en kwaliteit; een kleiner aantal verrichtingen gaat samen met een hogere morbiditeit en mortaliteit
- 3 er zijn geen nieuwe ontwikkelingen op grond waarvan de risico's van de interventies zijn afgenomen
- 4 de complexiteit van de verrichtingen is juist toegenomen.

Een minimaantal blijft dus een belangrijk kwaliteitscriterium. Wat is uit het oogpunt van kwaliteit dan het aantal stamceltransplantaties bij kinderen dat per centrum minimaal verricht moet worden? Zijn er redenen om het eerder geadviseerde getal van 20 te verlagen?

De ernst van de complicaties bij allogene stamceltransplantaties bij kinderen is in de afgelopen jaren niet afgenomen. Er is wat dat betreft dan ook geen reden om het aanbevolen minimaantal verrichtingen per jaar per centrum te verla-

---

gen. De complexiteit is eerder toegenomen dan verminderd. Ook dat geeft dus geen reden om aan een lager getal te denken.

Een scherpe getalsmatige normering is echter moeilijk te geven (GR01a). Uit oogpunt van veiligheid en kwaliteit ligt het getal 25 dat voor volwassenen wordt aanbevolen in de rede; er is echter geen bewijs voorhanden dat bijvoorbeeld het getal 20 onaanvaardbare gevolgen zou hebben. Ook is er geen bewijs dat het getal 30 tot nog betere resultaten zou leiden. De in hoofdstuk 2 en 3 besproken toename in mortaliteit en morbiditeit bij kleiner wordende aantallen nodigt echter niet uit tot verlaging van het getalscriterium. Ook is uit inventariserend onderzoek gebleken dat de resultaten van centra met minder dan 20 stamceltransplantaties per jaar sterk fluctueren. Die schommelingen bemoeilijken het kwaliteitsbeleid, hetgeen ook een argument is om het minimumaantal niet te verlagen.

Voor de beoordeling van het aantal dat door het JACIE gehanteerd wordt om voor accreditatie in aanmerking te komen, is van belang dat er in Europa, evenals in de Verenigde Staten (zie 3.2), ook in dunbevolkte gebieden centra voor stamceltransplantaties zijn. Een hoger aantal zou ertoe leiden dat de zorg daar in sommige gebieden vrijwel onbereikbaar wordt. In Nederland heeft het hanteren van een minimumaantal van 20 echter niet tot gevolg dat de afstand tussen patiënt en behandelingscentrum onaanvaardbaar hoog wordt. Daarbij zij aangetekend dat stamceltransplantaties geen spoedeisende interventies zijn. Het door het JACIE gehanteerde lagere aantal biedt dus weinig voordeel, maar wel nadelen, in het bijzonder vermindering in ervaring per centrum. Overigens memoreert de raad nadrukkelijk het belang van de andere aanbevolen criteria voor centra waar allogene stamceltransplantaties worden verricht (zie bijlage B).

#### Slotconclusie

Met het oog op de inperking van risico's voor de patiënt, maar ook op de bevordering van doelmatigheid van de relatief kostbare verrichtingen, de betere perspectieven voor wetenschappelijk onderzoek en de ruimere mogelijkheid een kwaliteitsbeleid te voeren, beveelt de raad aan om het minimumaantal allogene stamceltransplantaties bij kinderen per jaar per centrum te handhaven op 20.

---

# Literatuur

---

- 
- Afi05 Afify Z, Hunt L, Green A, Guttridge M, Cornish J, Oakhill A. Factors affecting the outcome of stem cell transplantation from unrelated donors for childhood acute lymphoblastic leukemia in third remission. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35(11): 1041-7.
- Bir03 Birkmeyer JD, Siewers AE, Marth NJ, Goodman DC. Regionalization of high-risk surgery and implications for patient travel times. *JAMA.* 2003; 290(20): 2703-8.
- Fra00 Frassoni F, Labopin M, Powles R, Mary JY, Arcese W, Bacigalupo A, Bunjes D, Gluckman E, Ruutu T, Schaefer UW, Sierra J, Vernant JP, Willemze R, de Witte T, Gorin NC. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet.* 2000; 355(9213): 1393-8.
- Gan03 Gandjour A, Bannenberg A, Lauterbach KW. Threshold volumes associated with higher survival in health care: a systematic review. *Med Care.* 2003; 41(10): 1129-41.
- Glu04 Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation for children with acute leukaemia: a Eurocord registry analysis. *Blood Cells Mol Dis.* 2004 Nov-Dec;33(3): 271-3.
- GR87 Gezondheidsraad 1987. Advies inzake beenmergtransplantatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1987.
- GR94 Gezondheidsraad 1994. Allogene beenmergtransplantatie. Een behoefteeraming tot het jaar 2000. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
- GR01a Gezondheidsraad 2001a. Kanttekeningen bij ontwerp-planningsbesluit hemopoëtische stamceltransplantatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/15.
- GR01b Gezondheidsraad. Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en bloedtransfusie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001b; publicatie nr 2001/02.
- GR02 Gezondheidsraad 2002. Stamcellen voor weefselherstel: Onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/09.
-

- GR03 Gezondheidsraad 2003. Hematopoietische stamcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003. publicatie nr 2003/17.
- Hor92 Horowitz MM, Przepiorka D, Champlin RE, Gale RP, Gratwohl A, Herzig RH, Prentice HG, Rimm AA, Ringden O, Bortin MM. Should HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia be restricted to large centers? *Blood*. 1992; 79(10): 2771-4.
- How93 Hows J, Bradley BA, Gore S, Downie T, Howard M, Gluckman E. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. The International Marrow Unrelated Search and Transplant (IMUST) Study. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 12(4): 371-80.
- Hug87 Hughes RG, Hunt SS, Luft HS. Effects of surgeon volume and hospital volume on quality of care in hospitals. *Med Care*. 1987; 25(6): 489-503.
- JAC03 JACIE. Standards for haematopoietic progenitor cell collection, processing & transplantation. The Joint Accreditation Committee of ISCT-EBMT. Second edition, 2003.
- Kli04 Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, Bader P, Niethammer D. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood Rev*. 2004 Sep; 18(3): 181-92.
- LeM05 LeMaistre CF, Loberiza FR Jr. What is quality in a transplant program? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11(4): 241-6.
- Lob03 Loberiza FR Jr, Serna DS, Horowitz MM, Rizzo JD. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know? *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31(6): 417-21.
- Lob05 Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Lee SJ, Klein JP, LeMaistre CF, Serna DS, Eapen M, Bredeson CN, Horowitz MM, Rizzo JD. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood*. 2005; 105(7): 2979-87.
- Luf79 Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med*. 1979; 301(25): 1364-9.
- Mat00 Matsuo K, Hamajima N, Morishima Y, Harada M. Hospital capacity and post-transplant survival after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26(10): 1061-7.
- NPK04 Nationaal Programma Kankerbestrijding. Deel I. Visie en samenvatting. NPK 2005-2010, Den Haag 2004.
- Pet01a Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Sary J, Yaniv I, Gadner H, Klingebiel T; BFM Study Group, the IBFM-Study Group and the Paediatric Disease Working Party of the EBMT. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35 Suppl 1: S9-11.
- Pet01b Petersdorf EW, Malkki M. Human leukocyte antigen matching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol*. 2005 Apr; 42(2): 76-84.
- Red05 Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005; 14(1): 53-62.
-

- Smi01 Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty); Society for Cardiac Angiography and Interventions. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001; 103(24): 3019-41.
- Var05 Vargas-Diez E, Garcia-Diez A, Marin A, Fernandez-Herrera J. Life-threatening graft-vs-host disease. *Clin Dermatol*. 2005; 23(3): 285-300.
- Wei04 Weitz J, Koch M, Friess H, Buchler MW. Impact of volume and specialization for cancer surgery. *Dig Surg*. 2004; 21(4): 253-61.

---

A De adviesaanvraag

---

B Kwaliteitscriteria voor centra voor stamceltransplantaties (advies 2003)

---

## **Bijlagen**



---

## **De Adviesaanvraag**

---

Op 27 april 2005 richtte de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport zich tot de Voorzitter van de Gezondheidsraad met het volgende verzoek om advies (briefkenmerk CZ/IZ/2580592):

In september 2003 bracht u het advies Haematopoietische stamcellen uit. Dit advies heeft mede een rol gespeeld bij de behandeling van de vergunningaanvraag van het UMC St. Radboud voor het verrichten van allogene stamceltransplantaties bij kinderen. Na mijn besluit tot afwijzing van de vergunning diende het UMC St. Radboud op 20 juli 2004 een bezwaarschrift in. Op advies van de VWS-commissie bezwaarschriften Awb heb ik besloten om mijn besluit in heroverweging te nemen. Ik heb het UMC St. Radboud schriftelijk daarvan in kennis (zie bijgaande brief).

Bij de heroverweging van mijn besluit zal ik me beperken tot de vraag of het UMC St. Radboud voldoet aan de minimum omvang van het aantal allogene stamceltransplantaties bij kinderen. In het verlengde daarvan vraag ik u een aanvullend advies uit te brengen over het minimum aantal allogene transplantaties bij kinderen, waar een centrum vanuit het oogpunt van kwaliteit, ervaring en doelmatigheid aan dient te voldoen. Ik verzoek u daarbij ook de normen van het JACIE te betrekken bij uw studie naar de (internationale) stand van de wetenschap.

Ik verzoek u mij te berichten over de termijn waarbinnen uw advies zal zijn uitgebracht.

Hoogachtend,  
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

---

---

## **Kwaliteitscriteria voor centra voor stamceltransplantaties (advies 2003)**

---

De Gezondheidsraad heeft in 1987 een advies over beenmergtransplantatie uitgebracht waarin eisen zijn geformuleerd waaraan transplantatie-centra dienen te voldoen (GR87). In de adviezen van 1994 en 1995 zijn deze eisen overgenomen (GR94, GR95).

De commissie acht die criteria nog steeds van toepassing, met de volgende aanvullingen. Waar gesproken werd over beenmergtransplantaties dient nu stamceltransplantaties te worden gelezen. Behalve internisten-hematoloog, zouden ook internisten-oncoloog met transplantatie-ervaring de beschikbaarheidseis kunnen vervullen in geval van autologe transplantaties. Voorts dient de mogelijkheid te bestaan longartsen te consulteren. Ook acht de commissie de aanwezigheid van laboratoria voor moleculaire diagnostiek en immunofenotypering een aanvullend vereiste.

De lijst van criteria luidt derhalve:

- Beschikbaarheid van vier internisten-hematoloog en/of internisten-oncoloog (centrum voor volwassen patiënten)
- Beschikbaarheid van vier kinderartsen-hematoloog en/of kinderartsen-oncoloog (kinder-stamceltransplantatiecentrum)
- 24-uursdienst hematologen en/of oncologen
- Intensieve ondersteuning door medisch-microbiologen met ervaring in problemen door gestoorde afweer

- Routine- en research-laboratoriumfaciliteiten (bacteriologie, virologie, mycologie, parasitologie)
- Speciale aandacht voor de epidemiologie van ziekenhuisinfecties en beleid inzake hygiëne en therapie
- Afdeling radiotherapie met mogelijkheid van lichaamsbestraling; onderzoeksfaciliteiten voor radiobiologie en -fysica
- Faciliteiten voor cytaferese, bestraling van bloedproducten en bereiding van speciële bloedproducten in de directe nabijheid
- Aanwezigheid van laboratoria voor: pathologie/immunologie, immunohematologie en -fenotypering, cytogenetica en moleculaire diagnostiek, beenmergkweken en het bewerken van beenmerg, en transplantatie-serologie
- Ziekenhuisapothek gespecialiseerd in kinetiek van cytostatica en antibiotica-beleid
- In transplantatie gespecialiseerde verpleegkundigen
- Beschermende isolatie-verpleging
- Diëtisten (steriele /bacterie-arme voeding)
- Neurologen en longartsen (consultatief)
- Psychosociale begeleiding patiënten
- Systeem voor kwaliteitscontrole
- Continue evaluatie van de klinische resultaten van stamceltransplantatie in landelijk verband.