

# Plaatjesrijk plasma

Aan: de minister voor Medische Zorg en Sport  
Nr. 2019/01, Den Haag 18 februari 2019

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>03 Juridisch en bestuurlijk kader</b>	<b>16</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>5</b>	3.1 PRP als product: Europese en nationale wetgeving	17
1.1 Aanleiding	6	3.2 Autologe PRP-behandeling als medische verrichting	20
1.2 Adviesvraag	6	3.3 Conclusie	22
1.3 Aanpak	6	<b>04 Advies</b>	<b>24</b>
1.4 Leeswijzer	7	<b>Literatuur</b>	<b>26</b>
<b>02 Kwaliteit en veiligheid van PRP</b>	<b>8</b>		
2.1 PRP: nadere begripsbepaling en afbakening	9		
2.2 Autoloog PRP: een veelheid aan producten	9		
2.3 Toepassingsgebieden: effectiviteit en veiligheid	10		
2.5 Conclusie	14		



# samenvatting

Vooraf in de cosmetische geneeskunde en in de sportgeneeskunde wordt gebruikgemaakt van behandeling met plaatjesrijk plasma, gemaakt van bloed van de patiënt (autoloog PRP). De behandeling wordt toegepast voor een breed en zich uitbreidend palet aan indicaties, waarbij het doel niet altijd precies is omschreven. Naar aanleiding van berichten in de media over onverantwoord gebruik is de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) handhavend opgetreden. De minister voor Medische Zorg en Sport heeft de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de veiligheid en de kwaliteit van PRP-behandeling. Ook vraagt hij de raad te bezien of het wettelijk kader voldoende waarborgen biedt voor een veilige toepassing. Voor de beantwoording van deze vragen is de Commissie Kwaliteit en veiligheid van plaatjesrijk plasma ingesteld.

## **Effectiviteit en veiligheid niet bewezen**

De commissie constateert dat er voor de meeste toepassingen van PRP vooralsnog weinig tot geen bewijs bestaat voor effectiviteit. Wel zijn er aanwijzingen voor een positief effect bij behandeling van een tenniselleboog, van chronische wonden en binnen de kaakchirurgie. Over het algemeen zijn de studies waarop deze aanwijzingen zijn gebaseerd echter klein en is het bewijs grotendeels van matige of slechte kwaliteit. Bovendien kent PRP veel bereidingswijzen en is er geen sprake van een uniform product waarvan de kwaliteit en veiligheid voor de patiënt gegarandeerd zijn. In de praktijk lijken er geen grote complicaties verbonden aan behandeling met PRP. Gedegen systematisch onderzoek naar bijwerkingen ontbreekt echter. Zeker gezien de beperkte effectiviteit van PRP-behandeling is bewijs voor de veiligheid volgens de commissie van groot belang.

## **Lacunes in wettelijk kader**

De wettelijke status van PRP-behandeling verschilt tussen EU-landen door verschillen in de nationale implementatie en toepassing van Europese richtlijnen en verordeningen. In Nederland valt autologe PRP-behandeling buiten diverse wet- en regelgeving omdat de aard van het product niet of niet geheel voldoet aan de gehanteerde definities. Zo valt PRP als product niet onder de regelgeving voor de kwaliteit en veiligheid van lichaamsmaterialen en bloedproducten. Mogelijk kan PRP beschouwd worden als zogenoemd *special need*-geneesmiddel, dat is toegestaan na goedkeuring door de IGJ; de handhaving van deze regelgeving is complex. Als medische verrichting is de PRP-behandeling momenteel ondergebracht bij de Wet bijzondere medische verrichtingen. De commissie acht deze constructie echter niet passend, omdat bloedplaatjes geen cellen zijn en PRP-toediening daarom niet onder de definitie van celtransplantatie valt. De Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) kan mogelijk houvast bieden om de kwaliteit en veiligheid



van PRP-behandeling te waarborgen. Dit vereist gedegen richtlijnen en veldnormen waarin wordt vastgelegd wat kwalitatief goede zorg is. Op dit moment zijn degelijke richtlijnen en normen er voor deze behandeling niet.

### **Advies**

De commissie adviseert te stimuleren dat er gedegen wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen komen voor toepassing van PRP, zodat toezicht op de kwaliteit kan plaatsvinden onder de Wkkgz. Verder beveelt zij aan te onderzoeken in hoeverre de Geneesmiddelenwet mogelijkheden biedt tot toezicht op verantwoord gebruik van PRP. Ook beveelt zij aan de lacunes in wet- en regelgeving op Europees niveau te agenderen.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

Plaatjesrijk plasma (PRP) wordt bereid uit bloed, afgenomen van een of meer donoren of van de patiënt zelf. Zoals de naam suggereert, is het bloedplasma dat een hogere concentratie aan bloedplaatjes heeft dan volbloed. Als PRP wordt toegediend aan de patiënt bij wie het bloed tevens is afgenomen, is er sprake van autologe toediening. Als PRP wordt toegediend aan een andere patiënt dan van wie het bloed is afgenomen, is er sprake van allogene toediening. Autologe behandeling met PRP wordt toegepast voor een breed en zich uitbreidend palet aan indicaties. Het doel kan wondgenezing zijn of beïnvloeding van chronische ontstekingsprocessen, maar vaak is het doel niet precies omschreven. Vooral in de sportgeneeskunde en de cosmetische geneeskunde wordt de autologe behandeling veel toegepast.<sup>1</sup> Verhalen in de media over onverantwoord gebruik, waaronder injecties in geslachtsorganen, hebben geleid tot handhavingsactiviteiten door de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) bij enkele particuliere klinieken. De IGJ heeft geconstateerd dat deze klinieken geen vergunning hadden voor behandeling van patiënten met PRP. Op grond van de Wet op de bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) zou dat volgens de inspectie wel moeten, omdat PRP-behandeling een vorm van celtherapie is.

## 1.2 Adviesvraag

De minister voor Medische Zorg en Sport vraagt de Gezondheidsraad om te oordelen over veiligheid en kwaliteit van PRP-bereiding en -toediening:

wat zijn de risico's voor de patiënt bij autologe en allogene toediening, en waarin zijn deze risico's gelegen? Verder vraagt de minister of de huidige wetgeving en veldnormen voldoende waarborgen bieden voor de veilige toepassing van PRP-behandeling.

## 1.3 Aanpak

Om de adviesvraag te kunnen beantwoorden, heeft de Gezondheidsraad een commissie van deskundigen samengesteld, onder voorzitterschap van prof.dr. W.A. van Gool. Deze Commissie Kwaliteit en veiligheid van plaatjesrijk plasma heeft eenmaal vergaderd en heeft een hoorzitting gehouden waarbij betrokken veldpartijen hun ervaringen en standpunten met betrekking tot PRP-behandeling naar voren konden brengen. Commissieleden gaven schriftelijk commentaar op voorbereidende notities en conceptadviezen.

Kwaliteit van zorg is in de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg omschreven als zorg die veilig, doeltreffend, en doelmatig is. Daarnaast zijn er nog criteria voor hoe kwalitatief goed zorg in de praktijk geleverd dient te worden. (Wkkgz, artikel 2). Het gaat dan om een brede opvatting van het begrip kwaliteit. De commissie, in lijn met de primaire taak te adviseren volgens de stand van de wetenschap, beperkt zich in dit advies tot veiligheid en effectiviteit. Voordat er sprake kan zijn van kwalitatief goede zorg, moet voldaan zijn aan deze basisbegrippen van “evidence-based medicine”.



De commissie richt zich in dit advies voornamelijk op autologe toediening van PRP. Allogene toediening, waarbij PRP wordt toegediend gewonnen uit bloed van andere donoren, gebeurt in Nederland al sinds lange tijd intraveneus bij patiënten met een tekort aan bloedplaatjes of met functionele bloedplaatjes en hieraan gerelateerde bloedingscomplicaties of risico's daarop. Kwaliteit en veiligheid van allogene plaatjesproducten worden gewaarborgd door de Wet inzake bloedvoorziening (Wibv), waarin Sanquin verantwoordelijk wordt gesteld voor de productie en distributie hiervan. Voor deze verantwoorde klinische toepassing bestaan wetenschappelijke richtlijnen.<sup>2</sup> Daarom blijft allogene toepassing van PRP in het kader van dit advies buiten beschouwing. Commerciële, met een machinaal productieproces bereide PRP-preparaten (in Nederland niet in gebruik), vallen onder de Geneesmiddelenwet. Ook die vorm blijft hier buiten beschouwing.

Met deze uitgangspunten is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de veiligheid en effectiviteit van PRP-behandeling.

Het conceptadvies is getoetst door de Beraadsgroep Gezondheidszorg. Dit advies is op 18 februari 2019 aangeboden aan de minister voor Medische Zorg en Sport. De adviesaanvraag en de aanbiedingsbrief staan op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

#### 1.4 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 behandelt de kwaliteit en veiligheid van PRP. Dit is grotendeels gebaseerd op het literatuuronderzoek, aangevuld met inzichten van de commissieleden en elementen uit de bijdragen aan de hoorzitting. De tekst geeft een samenvatting van de belangrijkste bevindingen. Een meer gedetailleerd verslag van het literatuuronderzoek is te vinden in het bijbehorende achtergronddocument 'Bereiding, effectiviteit en veiligheid van PRP'. In hoofdstuk 3 gaat de commissie in op het juridische en bestuurlijke kader: welke regelgeving is van toepassing op de behandeling met autoloog PRP, welke bestuurlijke middelen zijn er om kwaliteit en veiligheid te waarborgen en biedt de huidige wet- en regelgeving voldoende houvast? Hoofdstuk 4 geeft in een samenvattende conclusie antwoord op de adviesvraag.



# 02 kwaliteit en veiligheid van PRP





Voor de meeste toepassingen van PRP bestaat weinig bewijs voor effectiviteit. Er lijken, voor zover te beoordelen, ook geen grote complicaties verbonden te zijn aan de behandeling. Systematisch onderzoek naar dergelijke complicaties is echter slechts voor een klein aantal indicaties gedaan. Vanwege de enorme variatie in producten en toepassingen van PRP vallen de uitkomsten niet te generaliseren naar andere PRP-indicaties. Omdat er veel verschillende bereidingswijzen zijn, is er tevens geen sprake van een uniform product waarvan de kwaliteit en veiligheid voor de patiënt gegarandeerd is.

### 2.1 PRP: nadere begripsbepaling en afbakening

PRP wordt gewonnen uit bloed van een of meer donoren, of uit het bloed van de patiënt (of cliënt bij cosmetische ingrepen) zelf. Het heeft per definitie een hogere concentratie bloedplaatjes dan plasma in volbloed. In dit advies gaat het vooral om behandeling met autoloog PRP, waarbij de patiënt zelf de donor is. Zoals in de inleiding aangegeven blijft allogene PRP, waarbij de concentraten van bloedplaatjes worden gewonnen uit bloed van andere donoren, buiten beschouwing. Er zijn ook producten die op vergelijkbare wijze uit plasma bereid worden, en die strikt genomen niet aan de definitie voldoen van plasma met een hogere concentratie bloedplaatjes dan in volbloed.<sup>3</sup> Dat is in het bijzonder het geval wanneer plaatjesrijk fibrine wordt bereid, waarbij het 'product' bestaat uit een fibrinestelsel rijk aan bloedplaatjes (zie achtergronddocument Bereiding, effectiviteit en veiligheid van PRP). Omdat het hierbij om zeer vergelijk-

bare procedures en indicaties gaat als bij PRP, waarbij het doel is om lokaal een grote hoeveelheid bloedplaatjes toe te dienen, heeft het advies op deze producten wel betrekking.

### 2.2 Autoloog PRP: een veelheid aan producten

Voor toediening van autoloog PRP is de patiënt zelf donor. Het praktische voordeel hiervan is dat dit in één sessie bereid kan worden uit van de patiënt afgenomen bloed. Toediening gebeurt dan onder verantwoordelijkheid van één zorgverlener. Na bloedafname (meestal uit een ader in de elleboogsplooi) wordt dit bloed doorgaans onstolbaar gemaakt door toevoeging van een anticoagulans zoals citraat. Van dit ontstolde bloed wordt vervolgens in een aantal stappen PRP bereid. Er is een groot aantal verschillende manieren van bereiding ontwikkeld, wat bijdraagt aan de grote variëteit aan PRP-producten.<sup>3</sup> Er wordt gebruikgemaakt van tientallen verschillende systemen, al dan niet gepatenteerd en voor PRP-bereiding ontworpen, waarvan sommige volledige geautomatiseerd (en gesloten) zijn, en andere meer of minder handmatig uit te voeren stappen vergen.

Een essentiële stap in de bereiding van PRP is het centrifugeren van het bloed, direct na afname. Hierdoor worden de zwaardere elementen, in het bijzonder de cellen in het bloed, gescheiden van de lichtere componenten. Zo ontstaan er meerdere lagen, met onderin de rode bloedcellen, bovenin het (plaatjesarm) plasma, en daartussenin de zogenoemde *buffy coat*. Het



PRP wordt bereid uit deze *buffy coat*, die het merendeel van de bloedplaatjes bevat en daarnaast ook nog veel witte bloedcellen. Omdat deze witte bloedcellen bijwerkingen kunnen geven, moeten deze grotendeels verwijderd worden, bijvoorbeeld door filtratie. De productiewijze verschilt op diverse punten:

- wel of geen toevoeging van een anticoagulans bij afname
- het type toegevoegde anticoagulans
- de centrifugeersnelheid/-kracht en hieraan gerelateerd de benodigde productietijd
- de mate waarin leukocyten worden verwijderd
- het al dan niet toevoegen van een stollingsactivator (calcium of trombine) om de plaatjes te activeren en tot uitstoot van moleculen aan te zetten
- de wijze en timing van de activatie.

Deze variëteit aan productiemethoden kan leiden tot belangrijke verschillen in het eindproduct:

- restaanwezigheid van contaminerende witte en rode bloedcellen
- de mate waarin sprake is van functieverlies van en schade aan de bloedplaatjes
- risico's op besmetting/vervuiling van PRP, afhankelijk van hoe gesloten het systeem is
- de aanwezigheid en concentratie van de door de bloedplaatjes geproduceerde mediators (zoals groeifactoren)

- de mate waarin de plasmatische stolling geactiveerd is, met meer of minder gevormd fibrine en een dichter of minder dicht fibrinenetwerk

Deze bronnen van variatie verklaren de verschillen die in de praktijk worden gevonden. Zo vergeleken Fitzpatrick e.a. vier commerciële PRP-methodes, waarin zij een grote verscheidenheid aantreffen in concentratie van bloedplaatjes, rode en witte bloedcellen. Zo was de concentratie van witte bloedcellen bij de ene methode tot 22 maal vermindert ten opzichte van het perifeer afgenomen bloed en bij de andere methode was de concentratie juist tot 6 maal hoger dan het perifeer afgenomen bloed.<sup>4</sup> Ook in fibrinerijk plasma zijn belangrijke verschillen gevonden bij analyse van producten die op diverse wijzen waren bereid.<sup>5</sup>

Naast de grote variatie in samenstelling van PRP is er ook een grote diversiteit in de wijze en frequentie van toediening en in de dosering. Zo kan PRP inwendig worden toegediend, bijvoorbeeld door middel van een injectie, maar ook lokaal uitwendig aangebracht worden.

### 2.3 Toepassingsgebieden: effectiviteit en veiligheid

De indicaties voor bestrijding en preventie van bloedingen door het toedienen van allogene plaatjesconcentraten zijn goed onderzocht en berusten op stevig wetenschappelijk bewijs.<sup>2</sup> Deze toepassingen staan hier niet ter discussie en worden niet verder besproken. De niet-intraveneuze en lokale toediening van (autoloog) PRP voor andere indicaties is



echter niet onomstreden. Daarbij breidt het aantal indicaties zich uit zonder gedegen wetenschappelijk onderzoek als grondslag.

De motivatie om PRP lokaal toe te dienen komt voort uit de fysiologische rol van bloedplaatjes in de bloedstolling en wondgenezing. Bij een bloeding ontstaat een 'prop' van bloedplaatjes die de beschadigde vaatwand afdekken. Deze prop raakt vervolgens verstevigd door een keten van eiwitreacties, waarbij fibrinogeen uit plasma wordt omgezet in fibrine en een web van fibrinedraden ontstaat. Als onderdeel van dat proces en in meer of mindere interactie met nog aanwezige witte bloedcellen raken de bloedplaatjes 'geactiveerd' en stoten ze tientallen verschillende moleculen uit, waaronder zogenoemde groeifactoren. Deze groeifactoren zijn onder andere betrokken bij het weefselherstel en de consolidatie die optreden na de fase van de bloedstolling. Door toediening van PRP zouden de groeifactoren en/of de gevormde matrix van fibrinedraden mogelijk de wondgenezing kunnen bevorderen of andere gunstige effecten kunnen hebben op het herstel en/of verbetering van weefsel. Een goed omschreven werkingmechanisme van PRP ontbreekt echter. Daarmee samenhangend is het ook niet altijd duidelijk welk effect precies beoogd wordt met de toediening.

Desalniettemin, of mede juist daardoor, is het scala van PRP-toepassingen breed. Een gemeenschappelijke noemer is wellicht 'regeneratieve' geneeskunde: behandeling van artrose en chronische ontstekingen,

ondersteuning van de wondgenezing, bevorderen van botgroei, huidverjonging en tegengaan van haaruitval en impotentie. Een literatuuronderzoek uitgevoerd door het Zorginstituut Nederland (ZiN) in 2015 liet zien dat er 37 indicatiegebieden voor autologe PRP-behandeling waren, waarvan de publicatie van minimaal één gerandomiseerd onderzoek met controlegroep (RCT) beschikbaar was.<sup>6</sup> De commissie vat hier globaal de bevindingen samen voor de indicaties waarvoor voldoende gegevens aanwezig waren voor (gepubliceerde) meta-analyses en/of systematische reviews. Een uitgebreider verslag van het literatuuronderzoek is te vinden in het achtergronddocument.

#### *Kaakchirurgie*

Een van de eerste toepassingen van PRP betrof de kaakchirurgie, waarbij PRP werd toegepast ter ondersteuning van de opvulling van grote botdefecten door bottransplantaten, zoals bij sinusliftprocedures. Een Cochranereview uit 2010 vond geen bewijs voor effectiviteit van PRP bij deze indicatie en zag ook geen verschil in de complicatiegraad tussen de behandelingen door toevoegen van PRP.<sup>7</sup> Een recentere review van Hou uit 2016, over het toevoegen van PRP aan de behandeling van botdefecten van de kaak, liet zien dat PRP positief kan bijdragen aan de *clinical attachment level*, een belangrijke marker voor de ziekte-ernst van parodontitis.<sup>8</sup> Dit was echter niet bij alle soorten behandelingen het geval. Bovendien werd voor iedere RCT die in dit overzicht werd opgenomen geoordeeld dat de kans op *bias* (vertekening) op zijn minst 'matig' was.



Deze *bias* betrof dan met name het niet blinderen van de PRP-behandeling voor patiënt en of onderzoekers, onduidelijkheid over de geheimhouding van de toewijzing (*concealment of allocation*) en het risico op meten van placebo-effecten.

### Botbreuken

In de behandeling van botbreuken is er ervaring met het gebruik van PRP bij slecht helende (*non-union of delayed-union*) botbreuken. Een systematische review uit 2017 includeerde 19 klinische studies, waaronder 9 RCT's.<sup>9</sup> PRP werd daarbij lokaal toegediend op de plek van de breuk gedurende de operatie, of door middel van een injectie door de huid. De auteurs van deze klinische review concludeerden dat het bewijs van erg lage kwaliteit was (case series met kleine aantallen) en met veel heterogeniteit (wisselende anatomische plaatsen van de breuken) waardoor er weinig te zeggen viel over het effect van PRP op de botgenezing. Een RCT in 2016 naar het effect van PRP op de genezingsduur van *non-union* breuken in lange pijpbeenderen liet zien dat applicatie van PRP op de plek van de fractuur tijdens chirurgie gerelateerd was aan een kortere genezingstijd ten opzichte van placebo.<sup>10</sup>

### Peesontstekingen

De behandeling met PRP is erg populair geworden in de sportgeneeskunde en de orthopedie. PRP wordt onder andere gebruikt voor de behandeling van spierblessures, peesontstekingen, tenniselleboog (laterale

epicondylaire tendinopathie, niet alleen ten gevolge van sport) en de zogenoemde *jumpers knee*. ZiN heeft de behandeling van de tenniselleboog onder de loep genomen met de onderliggende vraag of PRP-behandeling moet worden opgenomen in het verzekerde pakket.<sup>6</sup> Volgens geraadpleegde experts was de tenniselleboog de meest veelbelovende indicatie, reden waarom het rapport van het ZiN die indicatie nader heeft uitgewerkt op grond van een literatuuronderzoek. ZiN concludeerde dat er onvoldoende gegevens beschikbaar waren om te concluderen dat PRP-injecties een effectieve behandeling vormen en dat er op grond van deze indicatie geen reden was om de behandeling in het verzekerde pakket op te nemen. PRP-behandeling werd daarbij ook geen kandidaat voor voorwaardelijke toelating, omdat het niet beschouwd werd als een veelbelovende behandeling. Een recentere systematische review liet naast een grote heterogeniteit tussen de (kleine) studies, toch een klinisch significant pijnstillend effect zien ( $0,57$  Mean Standard Difference op een Visual Analogue Scale voor pijn) van PRP op de tenniselleboog.<sup>11</sup> De deelnemers aan vijf van de zestien, en de onderzoekers bij elf van de zestien geïnccludeerde studies van deze review, werden echter mogelijk onvoldoende geblindeerd, wat ten koste gaat van de bewijskracht. Een Cochranereview naar PRP-therapie als primaire therapie en PRP-behandeling aanvullend op chirurgische therapie, voor onder andere peesblessures van elleboog, knieschijf, achillespees en peesrupturen liet vrijwel op alle eindpunten geen significante verschillen met de controlegroep zien, met als uitzondering een licht gunstig effect op pijn op de korte termijn



(drie maanden).<sup>12</sup> De belangrijkste constatering van die review was dat de kwaliteit van het bewijs voor alle uitkomstmaten slecht was. Wel lijkt de behandeling van PRP veilig te zijn: er werden weinig complicaties gemeld tijdens de follow-up.

### *Cosmetische geneeskunde*

Naast de sportgeneeskunde is er ook veel belangstelling voor PRP in de cosmetische geneeskunde. PRP wordt toegepast bij kaalheid, tegen huidveroudering en als ondersteuning bij vettransplantaten en bij gezichtschiurgie. Frautschi e.a. konden geen systematische review uitvoeren, omdat de resultaten van de studies sterk contextafhankelijk waren en de mate van inconsistentie in zowel de productie als de toepassing van PRP zo groot was dat een meta-analyse geen betekenis kon hebben.<sup>13</sup> Voor toepassingen van PRP bij kaalheid kwamen Kramer e.a. tot een vergelijkbare conclusie.<sup>14</sup> Een recente publicatie over een RCT naar PRP toegevend voor verjonging van de gezichtshuid liet geen voordeel zien van PRP op objectief door de onderzoekers gemeten eindpunten, maar wel op enkele subjectieve eindpunten.<sup>15</sup> In deze RCT, tot dusver de enige voor deze indicatie, werd bij de deelnemers de ene helft van het gezicht behandeld met PRP-injecties, en de andere helft met injecties van zoutoplossing. De gezichtshelften van de deelnemers werden geblindeerd toegewezen en de beoordelaars waren geblindeerd voor de toewijzing. Van de 27 geïnccludeerden konden 19 deelnemers worden geanalyseerd. Er werden lichte bijwerkingen gezien zoals roodheid, zwelling en jeuk, maar deze waren

gelijk in aantal als voor de huid die werd behandeld met de controle behandeling (zoutoplossing). Er werden een jaar na de behandeling geen complicaties gerapporteerd door de deelnemers.

Cosmetische artsen uit het veld melden dat er weinig risico's zijn en dat zij slechts kleine complicaties zien, zoals geringe bloeditstoringen. Echter, voor evaluatie van toepassingen in de genitaliën en ter verbetering van seksuele functies, beperkt het onderzoek zich tot kleine, slecht opgezette studies, waarbij tevens over weinig complicaties wordt gerapporteerd. Theoretisch zijn er in dit gebied echter wel complicaties denkbaar, zoals excessieve verbindweefseling, ontstekingsreacties en/of bloeditstoringen. Deze bijwerkingen zouden, met name in de geslachtsorganen, tot hinderlijke functionele gevolgen kunnen leiden. Dat maakt de onzekerheid over de veiligheid volgens de commissie des te relevanter, ook omdat er geen bewezen effectiviteit tegenover staat.

### *Wondgenezing*

PRP wordt ook toegepast bij de behandeling van acute en chronische wonden. Theoretisch zou dat laatste een rationele toepassing kunnen zijn gezien de fysiologische functies van bloedplaatjes. Er is een Cochranereview uit 2012, herzien en aangevuld in 2015, die het effect van autologe PRP op diverse chronische wonden vergelijkt met placebo of andere topische therapieën. Conclusie is dat het bewijs erg schaars is of van zeer slechte kwaliteit.<sup>16</sup> De review suggereerde tevens dat PRP de wondgene-





zing van diabetische ulcera (huidzweren) mogelijk kon verbeteren, maar deze conclusie was gebaseerd op schaars wetenschappelijk bewijs van slechte kwaliteit. Er werden geen duidelijke verschillen in frequentie van complicaties gezien tussen de behandeling met placebo of andere topische therapieën en PRP. De complicaties werden echter bij sommige geïnccludeerde studies niet of onduidelijk gerapporteerd, waardoor het risico op *bias* groot is en er niet met zekerheid kan worden gesteld dat de behandeling veilig is. Een recentere klinische trial naar het effect van PRP-behandeling van veneuze ulcera ('open been') liet een significante verbetering zien in de wondgenezing en pijnreductie ten opzichte van de standaardbehandeling.<sup>17</sup> Het ging om een goed opgezette studie onder 58 patiënten met in totaal 102 ulcera, die na randomisatie behandeld werden met PRP of standaardmethoden en waarbij de mate van wondgenezing op gestandaardiseerde wijze werd gemeten.

## 2.5 Conclusie

Er is weinig overtuigend bewijs voor de effectiviteit van PRP-behandeling. Hoogstens zijn er aanwijzingen voor een gunstig effect bij enkele indicaties met name tenniselleboog, binnen de kaakchirurgie, en bij chronische wonden. Deze zijn echter voornamelijk gebaseerd op bewijs van een matige tot slechte kwaliteit of te kleine studies. De commissie concludeert daarom dat er op dit moment onvoldoende bewijs is dat PRP-behandeling effectief is. Zij verwacht niet dat PRP een grote bijdrage gaat leveren aan de gezondheidszorg. Tegelijk kan niet worden uitgesloten dat PRP voor

sommige indicaties meerwaarde kan hebben. Dat valt vooralsnog moeilijk te bewijzen door de inconsistentie in de samenstelling van de producten en doordat goed opgezette gerandomiseerde studies ontbreken, of ten minste studies met objective uitkomstmaten wanneer randomisatie om ethische redenen niet mogelijk is.

Door de verscheidenheid aan bereidingswijzen is er geen sprake van een uniform, duidelijk gedefinieerd 'product'. Het is meestal niet duidelijk wat precies wordt toegediend bij een behandeling. Er worden aanzienlijke hoeveelheden bloedplaatjes en moleculen uit bloedplaatjes toegediend op plaatsen waar van nature geen hoge concentraties plaatjes aanwezig zijn. Theoretisch kan de groeibevorderende werking op bijvoorbeeld aanwezige tumoren gevaarlijk zijn. Dat geldt ook voor ectopische weefselvorming (bijvoorbeeld bindweefsel). Ten slotte zijn er de mogelijk ongewenste effecten die niet direct met toediening van het product (PRP) te maken hebben, als wel met schade door de wijze van toediening, zoals bloedingstoringen en andere vormen van weefselschade. Het belang van complicaties en bijwerkingen - ook al zijn deze van lage frequentie en tot dusverre van beperkt klinisch belang - wordt volgens de commissie echter relevanter bij toenemend gebruik en bij ontbreken van bewezen effectiviteit als tegenwicht.

Het beschikbare onderzoek en de praktijkervaringen suggereren dat zich weinig complicaties voordoen met PRP. Kleinschalig onderzoek is echter



ongeschikt om uitspraken te doen over veiligheid. Er zijn geen voorbeelden van langlopende, grootschalige studies waarin op systematische wijze is gezocht naar bijwerkingen. Onderrapportage van bijwerkingen is denkbaar, zeker bij toepassingen in de geslachtsorganen, waar schaamtegevoelens melding in de weg kunnen staan. Ook de concurrentie tussen aanbieders van cosmetische en esthetische behandelingen staan openheid over het rapporteren van complicaties en bijwerkingen mogelijk in de weg. De commissie concludeert dan ook dat niet met zekerheid kan worden gezegd dat PRP-behandelingen veilig zijn.



# 03 juridisch en bestuurlijk kader





PRP als product valt niet onder de regelgeving voor de kwaliteit en veiligheid van lichaamsmaterialen en bloedproducten. Mogelijk kan PRP beschouwd worden als geneesmiddel; de handhaving van de regelgeving daarvoor is complex. PRP-behandeling valt als medische verrichting niet onder de Wet bijzondere medische verrichtingen, omdat bloedplaatjes geen cellen zijn. De Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg kan houvast bieden om de kwaliteit en veiligheid van PRP-behandeling te waarborgen. Dit vereist echter gedegen richtlijnen en veldnormen waarin wordt vastgelegd wat kwalitatief goede zorg is. Vooralsnog ontbreken deze.

### 3.1 PRP als product: Europese en nationale wetgeving

Leidend zijn drie Europese richtlijnen en enkele daaraan voorafgaande nationale wetten.

#### *Bloedproducten*

In Nederland is sinds 1998 de Wet inzake bloedvoorziening van kracht (Wibv, Stb. 645, 1997).<sup>18</sup> Volgens deze wet is Sanquin Bloedvoorziening landelijk verantwoordelijk voor de kwaliteit, veiligheid en beschikbaarheid van bloed en bloedproducten. Dit omvat het inzamelen van bloed, bereiden van bloedproducten en bewaren, verpakken, etiketteren, vervoeren en afleveren daarvan, alles op doeltreffende en doelmatige wijze, gericht op optimale kwaliteit en veiligheid. Volgens deze wet is het verboden kort houdbare bloedproducten af te leveren door andere organisaties dan Sanquin Bloedvoorziening, ziekenhuizen en door de minister

van VWS aangewezen andere (rechts)personen. Het is echter niet verboden aan anderen dan Sanquin om bloed in te zamelen ten behoeve van de geneeskundige behandeling van een bepaalde andere persoon (*named patient*, een bij name genoemde patiënt), bijvoorbeeld ten behoeve van de geneeskundige behandeling van de donor zelf (autoloog gebruik). Dit geldt ook voor de uit dat bloed bereide producten.

Vanaf 2003 is op Europees niveau de 'Bloedrichtlijn' (EU-richtlijn 2002/98/EG; januari 2003) boven de Wibv gekomen, ofwel de Richtlijn tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van menselijk bloed en bloedbestanddelen. Hieruit zijn drie 'dochterrichtlijnen' voortgekomen. Dit stelsel van richtlijnen is in 2005 in de nationale regelgeving geïmplementeerd als de Regeling voorschriften bloedvoorziening (Stb. 2005, 25) en het Besluit kwaliteitseisen ziekenhuisbloedbanken (Stb. 2005, 33), als uitvoeringsbesluit bij de Kwaliteitswet zorginstellingen, die inmiddels vervangen is door de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz).

Deze regelingen zijn zonder meer van toepassing op allogene toediening van PRP. Omdat het bij autologe toediening echter gaat om een product van het bloed van de patiënt zelf, dat in één sessie wordt afgenomen, bewerkt en weer toegediend, is de Wibv niet van toepassing.



*PRP als lichaamsmateriaal*

Een tweede in principe relevante Europese richtlijn is de Richtlijn tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen (EU-richtlijn 2004/23/EG). In Nederland is deze in 2007 geïmplementeerd als een wijziging van de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). In verband hiermee is tevens het op de deze wet gebaseerde Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 (Stb. 2007, 57 en 58) vastgesteld. Ook instellingen of bedrijven die lichaamsmateriaal bewerken of autoloog lichaamsmateriaal bewaren, en donor-testlaboratoria vallen eronder. De Wvkl is van toepassing op alle handelingen met lichaamsmateriaal (zowel pre- als postmortaal). Er zijn echter uitzonderingen. Zo is de wet niet van toepassing op bloed afgenomen in het kader van de Wibv. Stamcellen (zoals hematopoëtische stamcellen) die worden gewonnen op dezelfde wijze als andere bloedcellen, vallen niet onder de Wibv, maar onder de Wvkl. Ook is de Wvkl niet van toepassing op lichaamsmateriaal dat in een en dezelfde operatie wordt weggenomen en teruggeplaatst bij dezelfde persoon, en dus niet op autologe PRP-behandelingen die in één en dezelfde sessie worden verricht.

*Geneesmiddelenwetgeving*

Aandacht verdient ook de Richtlijn 2001/83/EG betreffende geneesmiddelen (medicinal product) voor menselijk gebruik. In deze richtlijn wordt een geneesmiddel in artikel 1 gedefinieerd als:

*a elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens; of*

*b elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen.*

Deze definitie is – zij het in iets andere bewoordingen – overgenomen in de Geneesmiddelenwet. In het geval van autologe PRP-toediening worden de producten inderdaad gepresenteerd ('aangediend') als hebbende therapeutische eigenschappen met betrekking tot ziekten en is het doel inderdaad om fysiologische functies te herstellen of te verbeteren, door het nastreven van een metabolisch effect. Daarmee gaat het dus om een geneesmiddel. Onder meer Spanje en Duitsland hanteren ten aanzien van PRP deze interpretatie.

De Europese geneesmiddelenwetgeving gaat uit van een vergunningstelsel. Als hoofdregel is voor het in de handel brengen van geneesmiddelen een handelsvergunning of registratie vereist (art. 6 Richtlijn 2001/83 en art. 3 Verordening 726/2004; vgl. art. 40 lid 1 en lid 2 Geneesmiddelenwet). Voor het bereiden en afleveren van een geneesmiddel is een fabrikantenvergunning vereist (art. 40 Richtlijn 2001/83; vgl. art. 18 lid 1 Geneesmiddelenwet). Het is verboden om deze activiteiten te ondernemen zonder te beschikken over de daarvoor vereiste vergunningen.



De richtlijn geeft in artikel 3 en artikel 5 echter beperkte uitzonderingen op deze hoofdregel, waardoor bepaalde soorten geneesmiddelen niet hoeven te voldoen aan de strenge vereisten die gelden voor overige geneesmiddelen. Ten eerste is, volgens artikel 3 punt 6, de richtlijn niet van toepassing op volledig bloed, plasma of bloedcellen van menselijke oorsprong met uitzondering van plasma dat door middel van een industrieel procédé wordt vervaardigd. Ten tweede laat artikel 5 lid 1 toe:

*Een lidstaat mag, overeenkomstig de van kracht zijnde wetgeving en om te voorzien in speciale behoeften, de bepalingen van de onderhavige richtlijn buiten toepassing verklaren op geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief van een officieel erkend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en die worden bereid volgens zijn specificaties en bestemd zijn voor gebruik door patiënten die onder zijn rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid vallen.*

Deze clausule komt neer op een uitzondering van de richtlijn voor bereiding of verstrekking op verzoek van een officieel erkend beroepsbeoefenaar, vanwege een *special need* van zijn patiënt. Deze richtlijnbevestiging is in de Nederlandse Geneesmiddelenwet geïmplementeerd in artikel 40 lid 3 onder c. Dergelijke geneesmiddelen mogen alleen worden bereid en afgeleverd na vooraf verkregen toestemming van de IGJ en mits is voldaan aan de overige voorwaarden van artikel 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet, zoals een artsenverklaring. Voor de bereiding en aflevering van ongeregistreerde immunologische geneesmiddelen en bloedproducten geldt een enigszins afwijkende regeling (art. 3.17 lid 2 Regeling

Geneesmiddelenwet), maar ook in die gevallen is voorafgaande toestemming van de IGJ vereist.

Ten slotte wordt in artikel 3, punt 7 van de richtlijn een uitzondering gemaakt voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP's) bereid op individuele basis, de zogenoemde *hospital exemption*. De regeling voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (*advanced therapy medicinal products* (ATMP's)), die onder andere vormen van celtherapie omvat, is niet toepasbaar op PRP. PRP voldoet niet aan de definitie van ATMP uit Verordening 1394/2007.<sup>19</sup> Wat in de praktijk wel of geen ATMP is wordt veelal bepaald door de European Medicines Agency (EMA). De EMA heeft PRP-producten niet aangemerkt als ATMP, en daarvan zelfs uitgesloten op grond van de overweging dat bloedplaatjes geen (kernhoudende) cellen zijn.<sup>20,21</sup> De uitzondering van artikel 1 lid 2 onder a en b van de Regeling aanwijzing bijzondere medische verrichtingen is dus niet van toepassing.

#### *Het gebruik van een medical device bij PRP-bereiding*

Bij de bereiding van PRP wordt vrijwel altijd gebruik gemaakt van centrifuges en daaraan verbonden of gekoppelde apparatuur. Vanuit dat oogpunt kunnen de regelingen voor *medical devices* (medische hulpmiddelen) relevant zijn. De apparaten die voor bereiding gebruikt worden, dienen in ieder geval voorzien te zijn van een CE-markering. Vanaf 26 mei 2020 worden nieuwe Europese regels voor medische hulpmiddelen van



kracht, die dan vervolgens nationaal uitgevoerd moeten worden. Welke consequenties dit zal hebben is nog niet helemaal duidelijk. Zo valt nog te bezien of de regels ook gaan gelden voor producten die al tot de markt zijn toegelaten. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat de fabrikant ook verantwoordelijk zal zijn voor de toepassingen van het (PRP) product. Het PRP zelf valt overigens niet onder de definitie van medisch hulpmiddel.

### 3.2 Autologe PRP-behandeling als medische verrichting

Voor PRP als medische verrichting zijn twee wetten van belang: de Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv), en de Wkkgz.

#### *Wbmv*

Op dit moment gaan IGJ en het ministerie van VWS uit van het standpunt dat toediening van autoloog PRP een vorm van celtransplantatie is, en als zodanig vergunningplichtig is op grond van de Regeling celtherapie en Regeling aanwijzing bijzondere medische verrichtingen die onderdeel uitmaken van de Wbmv. Het gaat daarbij om artikel 1d van de regeling: ‘celtransplantatie, inhoudende het in- of aanbrengen van menselijke cellen bij patiënten om hun gezondheidstoestand te verbeteren’.

Onderbrenging onder deze definitie in de Wbmv acht de commissie echter niet passend. Om te beginnen is de interpretatie dat met PRP cellen zouden worden aan- of ingebracht niet in overeenstemming met wetenschappelijke inzichten. Zo hebben bloedplaatjes geen kern, waarmee ze

ook het vermogen missen zich te kunnen delen. Bij celtransplantatie (celtherapie) gaat het juist bij uitstek om zulke ceileigenschappen. De definitie van celtherapie van de Centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO) spreekt expliciet over kernhoudende cellen. Ook volgens een oordeel van de EMA zijn bloedplaatjes geen cellen.<sup>21</sup>

Onderbrengen onder de Wbmv zou zo een wijziging van de definitie vergen. Het is echter de vraag of de Wbmv grond biedt om autologe PRP-behandeling daarin onder te brengen. De Wbmv is in 1997 ingevoerd. Artikel 2, dat een vergunningsplicht regelt voor daartoe aangewezen ‘bijzondere’ verrichtingen, was een voortzetting van artikel 18 van de eerdere Wet ziekenhuisvoorzieningen dat als oogmerk had ‘topklinische zorg’ te reguleren (MvT, Kamerstukken II 1995/1996, 24 788, nr. 3). In lijn daarmee was het doel van dit onderdeel van de wet om een beheerste introductie (in omvang en aantal locaties) mogelijk te maken van medische verrichtingen die als bijzonder werden aangemerkt (Kamerstukken II, 2001/2002 28 480, nr. 1).

Vanaf het begin heeft invoering van de Wbmv geleid tot discussies over wat als ‘bijzondere verrichting’ beschouwd mag worden, wat precies het doel is van de wet en welke criteria bepalen of iets wel of niet onder de wet valt. Deze onduidelijkheden zijn ook nadrukkelijk naar voren gekomen in de periodieke evaluaties van de wet.<sup>22,23</sup> Toepassing van artikel 2 (vergunningenstelsel) is volgens het wetsartikel gerechtvaardigd wanneer



er 'gewichtige belangen' in het spel zijn. PRP-behandeling voldoet niet aan de criteria die in 2006 door toenmalig minister Klink in een brief aan de Kamer zijn genoemd (Kamerstukken II, 2006/2007 30 800 XVI en 29 214, nr. 150). Onderbrenging in een vergunningstelsel van een behandeling die niet nieuw is en waarvan geen grote doorbraken worden verwacht, lijkt niet voor de hand liggend.

Ten slotte is onderbrenging van een verrichting onder de Wbmv bedoeld als een tijdelijke maatregel. Het is niet duidelijk wanneer bij PRP-behandeling de tijdelijkheid zou eindigen, of op basis van welke criteria beoordeeld wordt of een vergunning afgegeven kan worden. Dit vereist solide richtlijnen met een afbakening van indicaties en goed onderbouwde protocollen voor bereiding en toediening.

#### *Wkkgz*

De Wkkgz is er om te garanderen dat gezondheidszorg voldoet aan eisen van kwaliteit en veiligheid. De IGJ houdt daarop toezicht. Richtlijnen en veldnormen van de beroepsgroepen (gebaseerd op het best mogelijke bewijs) vormen de criteria om te bepalen wat kwalitatief goede zorg is. Voor PRP-behandeling zijn dergelijke richtlijnen op dit moment niet beschikbaar. Hoewel de Nederlandse Vereniging Cosmetische Geneeskunde een veldnorm autologe PRP heeft opgesteld, voldoet deze in de ogen van de commissie niet aan de eisen die aan richtlijnen van medische beroepsgroepen tegenwoordig gesteld mogen worden. Zo is het een

monodisciplinaire richtlijn en zijn er geen methodologische experts betrokken geweest bij het opstellen ervan. Bovendien heeft deze veldnorm slechts betrekking op cosmetische toepassingen van PRP in het gezicht, hals en decolleté, handen en hoofdhuid (haren). Cosmetische toepassingen in de geslachtsorganen, en toepassingen bij de wondgenezing worden niet behandeld.

#### *Wet BIG en de Overeenkomst inzake geneeskundige behandeling*

Vanzelfsprekend dient de PRP-behandelaar bevoegd te zijn in de zin van de Wet BIG. De bepalingen inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst uit het Burgerlijke Wetboek stellen verder de eis dat de hulpverlener de patiënt "op duidelijke wijze, en desgevraagd schriftelijk" inlicht "over het voorgenomen onderzoek en de voorgestelde behandeling en over de ontwikkelingen omtrent het onderzoek, de behandeling en de gezondheidstoestand van de patiënt". Zeker als het om een medisch niet-noodzakelijke behandeling gaat, geldt er een verzwaarde plicht om de patiënt goed voor te lichten over effectiviteit, risico's en behandelalternatieven. De KNMG richtlijn De arts en niet-reguliere behandelwijzen: gedragsregel stelt dat de arts naar de patiënt toe een duidelijk onderscheid maakt tussen reguliere- en niet-reguliere behandelwijzen, en dat de arts de patiënt erover informeert als er op grond van de stand van de wetenschap geen uitspraken gedaan kunnen worden over de effectiviteit en (neven)effecten van een behandelwijze.





### 3.3 Conclusie

PRP-behandeling heeft in diverse EU-landen een andere wettelijke status door verschillen in de nationale implementatie en toepassing van Europese richtlijnen en verordeningen.<sup>24,25</sup>











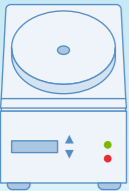




In Nederland scheert autologe PRP-behandeling langs diverse wet- en regelgeving omdat de aard van het product niet of niet geheel voldoet aan de gehanteerde definities. Het valt niet onder de regels voor bloedproducten. En hoewel PRP-producten zouden kunnen voldoen aan de definitie van geneesmiddel, is handhaving volgens die regelgeving complex. Toepassing zou slechts mogelijk zijn als *special need*- geneesmiddel en er zou voorafgaande toestemming van de IGJ nodig zijn voor PRP-behandelingen. Of de nieuwe regelgeving voor medische hulpmiddelen, die in 2020 ingaat, belangrijke consequenties zal hebben voor de PRP-behandeling is niet duidelijk.

Autologe PRP-toediening is een medische handeling met slechts beperkte (of geen) effectiviteit en waarvan bewijs voor de veiligheid ervan ontbreekt. Dit maakt additionele maatregelen om kwaliteit en veiligheid te waarborgen begrijpelijk. Als zodanig is de behandeling ondergebracht bij de Wbmv. Deze constructie, waarbij de Wbmv fungeert als vangnet (*measure of last resort*) acht de commissie echter niet passend, omdat bloedplaatjes geen cellen zijn en daarmee niet onder de definitie van de wet vallen. Daarbij komt dat er geen gewichtige belangen spelen en het niet gaat om een tijdelijke maatregel. Meer houvast biedt de Wkkgz, die de kwaliteit en veiligheid van medisch handelen moet garanderen, en in

de nabije toekomst mogelijk de regelgeving voor medische hulpmiddelen. Essentieel bij de toepassing van de Wkkgz is echter dat er duidelijke, op solide *evidence* gebaseerde, richtlijnen en veldnormen zijn geformuleerd waarin is vastgelegd wat verantwoorde en kwalitatief goede zorg is. Deze veldnormen zouden ook een afbakening van indicaties moeten bevatten. Buiten deze indicaties zou grondig wetenschappelijk onderzoek moeten plaatsvinden. Voor vele en met name de cosmetische indicaties, ontbreekt dit momenteel.



Schematische samenvatting: overzicht wet- en regelgeving PRP

Wetgeving rondom PRP als product								
	PRP als lichaamsmateriaal ↓ EU-richtlijn 2004/23/EG & Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl)	PRP als bloedproduct ↓ EU-richtlijn 2002/98/EG & Wet inzake Bloedvoorziening (Wibv)	PRP als geneesmiddel ↓ EU Richtlijn 2001/83 EG, Verordening (EG) 726/2004 & Geneesmiddelenwet	PRP als Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) ↓ EU Verordening (EG) 1394/2007 & Richtlijn (EG) 2001/83				
Wetgeving rondom PRP als medische verrichting								
	Celtransplantatie: het inbrengen van menselijke cellen bij patiënten om hun gezondheidstoestand te verbeteren ↓ Wet bijzondere medische verrichtingen (Wbmv)	Richtlijnen en veldnormen aan beroepsgroepen vormen criteria. Richtlijnen nu onvoldoende. ↓ Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voorbehouden handeling</li> <li>• Bekwaamheid en bevoegdheid van zorgverlener</li> </ul> ↓ Wet op beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG)	Plicht van de zorgverlener om de patiënt goed voor te lichten, onder andere over effectiviteit, risico's en alternatieve behandelingen. ↓ Burgerlijk wetboek boek 7, afdeling 5: Overeenkomst inzake geneeskundige behandeling				
Wetgeving rondom <i>medical devices</i> die PRP produceren								
	Apparaten dienen voorzien te zijn van CE-markering	Nieuwe (strengere) Europese regels voor medische hulpmiddelen vanaf 26 mei 2020						
								
						 van toepassing  niet van toepassing  onduidelijk		



# 04 advies





De commissie is van oordeel dat op grond van de huidige stand van de wetenschap PRP niet veel bijdraagt aan de gezondheidszorg, gezien het ontbreken van solide *evidence* voor de effectiviteit van het product.

Onderzoek en praktijk suggereren dat PRP-behandeling weinig complicaties kent. Kleinschalig onderzoek is echter niet geschikt om uitspraken te genereren over de veiligheid en op grond van de beschikbare gegevens kunnen complicaties die met een lage frequentie of op langere termijn optreden niet worden uitgesloten. Risico's zijn verder gelegen in de grote diversiteit aan bereidingswijzen en behandelmethoden die niet ingekaderd worden door richtlijnen.

De huidige speciale wet- en regelgeving biedt slechts zeer beperkt houvast om de kwaliteit en veiligheid van autologe PRP-behandeling te waarborgen. De Wibv en de Wbmv zijn niet van toepassing. Wel zou de Geneesmiddelenwet mogelijkheden kunnen bieden voor toezicht op verantwoord gebruik en handhaving. De commissie beveelt aan deze te onderzoeken.

In principe zou de algemene wetgeving die de veiligheid en kwaliteit van al het medisch handelen waarborgt, in het bijzonder de Wkkgz, voldoende houvast moeten bieden om verantwoord gebruik van PRP te waarborgen. Dit is echter alleen het geval als er goed onderbouwde richtlijnen zijn. Deze ontbreken vooralsnog op het gebied van autologe PRP-behandeling. De commissie adviseert daarom te stimuleren dat er gedegen weten-

schappelijk onderbouwde richtlijnen voor gebruik en toepassing van PRP ontwikkeld worden, waarbij niet alleen inhoudelijke experts maar ook goed onderlegde methodologen betrokken worden. In navolging van de overweging gemaakt door de Spaanse overheid zouden de richtlijnen in ieder geval het volgende moeten omvatten.<sup>26</sup>

- Garantie op de kwaliteit en veiligheid, en controle op de aard van het product. Dit houdt ook in dat er eisen worden gesteld aan de controleerbaarheid van de samenstelling en staat van het product.
- Bewijsvoering voor de effectiviteit, met een scherpe afbakening van geaccepteerde indicaties.
- De verplichting voor elke indicatie gedegen wetenschappelijk onderzoek te verrichten.
- Eisen aan de informatie die aan patiënten voorafgaand en tijdens de behandeling wordt gegeven, waarbij behandelalternatieven aan bod komen.
- Een systeem voor rapportage van bijwerkingen.

Ten slotte beveelt de commissie aan om de lacunes in de wet- en regelgeving met betrekking tot autologe PRP-behandeling ook op Europees niveau te agenderen. Het doel van de regelgeving op Europees niveau was om uniforme regelgeving te bewerkstelligen tussen de lidstaten. PRP blijkt echter door lacunes en uitzonderingen in de EU-regelgeving in een niche terechtgekomen te zijn, wat leidt tot aanzienlijke verschillen in de status van PRP-behandeling tussen landen in Europa.



# literatuur



- <sup>1</sup> RIVM. *Cosmetic application of human tissue derived products. An exploratory study 2017.*
- <sup>2</sup> CBO. *Richtlijn bloedtransfusie.* CBO, 2011.
- <sup>3</sup> Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, e.a. *In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes.* Curr Pharm Biotechnol 2012; 13(7): 1131-7.
- <sup>4</sup> Fitzpatrick J, Bulsara MK, McCrory PR, Richardson MD, Zheng MH. *Analysis of Platelet-Rich Plasma Extraction: Variations in Platelet and Blood Components Between 4 Common Commercial Kits.* Orthopaedic Journal of Sports Medicine 2017; 5(1): 2325967116675272.
- <sup>5</sup> Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jimenez P, Corso MD, Kang BS, e.a. *The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane.* Platelets 2018; 29(2): 171-84.
- <sup>6</sup> ZIN. *Plaatjesrijk plasma injectie(s) bij laterale epicondylaire tendinopathie.* Volgnummer 2015044450. Diemen, 21 mei 2015.
- <sup>7</sup> Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, e.a. *Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review.* Eur J Oral Implantol 2010; 3(1): 7-26.
- <sup>8</sup> Hou X, Yuan J, Aisaiti A, Liu Y, Zhao J. *The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis.* BMC Oral Health 2016; 16(1): 71.
- <sup>9</sup> Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, Kon E, Filardo G. *Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review.* Int Orthop 2017; 41(2): 221-37.
- <sup>10</sup> Ghaffarpasand F, Shahrezaei M, Dehghankhalili M. *Effects of Platelet Rich Plasma on Healing Rate of Long Bone Non-union Fractures: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial.* Bull Emerg Trauma 2016; 4(3): 134-40.
- <sup>11</sup> Miller LE, Parrish WR, Roides B, Bhattacharyya S. *Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials.* BMJ Open Sport Exerc Med 2017; 3(1): e000237.
- <sup>12</sup> Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. *Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries.* Cochrane Database Syst Rev 2014; (4): CD010071.
- <sup>13</sup> Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE. *Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review.* Aesthet Surg J 2017; 37(3): 353-62.



- <sup>14</sup> Kramer ME, Keaney TC. *Systematic review of platelet-rich plasma (PRP) preparation and composition for the treatment of androgenetic alopecia*. J Cosmet Dermatol 2018; 17(5): 666-71.
- <sup>15</sup> Alam M, Hughart R, Champlain A, Geisler A, Paghdal K, Whiting D, e.a. *Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatol 2018.
- <sup>16</sup> Martinez-Zapata. *Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; (5): CD006899.
- <sup>17</sup> Escamilla Cardenosa M, Dominguez-Maldonado G, Cordoba-Fernandez A. *Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers*. J Tissue Viability 2017; 26(2): 138-134.
- <sup>18</sup> Bos L DJ, Boxum C, Winter H. *Derde evaluatie Wet inzake bloedvoorziening*. Den Haag: ZonMW, 2018.
- <sup>19</sup> Wetgeving EU. *ATMP*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?qid=1541495269120&uri=CELEX:02007R1394-20071230>  
Geraadpleegd op 12 februari 2019.
- <sup>20</sup> IGJ. *Geneesmiddelen*. <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/geavanceerde-therapie-atmp>. Geraadpleegd op 12 februari 2019.
- <sup>21</sup> Agency EM. *Scientific recommendation classification advanced therapy medicinal products vitro derived platelets*. [https://www.ema.europa.eu/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-vitro-derived-platelets\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-vitro-derived-platelets_en.pdf).  
Geraadpleegd op 12 februari 2019.
- <sup>22</sup> ZonMW. *Evaluatie Wet op bijzondere medische verrichtingen*. Den Haag, 2001.
- <sup>23</sup> SIGNIFICANT. *Evaluatie van de WBMV. Een onderzoek naar de effecten en doeltreffendheid van de WBMV*. 2012.
- <sup>24</sup> Fiorentino S, Roffi A, Filardo G, Marcacci M, Kon E. *European definitions, current use, and EMA stance of platelet-rich plasma in sports medicine*. J Knee Surg 2015; 28(1): 51-4.
- <sup>25</sup> Anitua E, Prado R, Orive G. *Closing regulatory gaps: New ground rules for platelet-rich plasma*. Trends in Biotechnology 2015; 33(9): 492-5.
- <sup>26</sup> Devices SAoMaM. *Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas [Report of the Spanish Agency of Medicines and Health Care Products on the use of Platelet-Rich Plasma]*. Report /V1/23052013., 2013. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>.  
Geraadpleegd op 12 februari 2019.



## Commissie en belanghebbenden

### Samenstelling Commissie Kwaliteit en veiligheid van plaatjesrijk plasma:

- prof. dr. W. A. van Gool, Gezondheidsraad, Den Haag, *voorzitter*
- mr. K. van Lessen Kloeke, jurist, Leijnse Artz, Rotterdam
- prof. dr. Y.B. de Rijke, klinisch chemicus, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.M. Rovers, epidemioloog, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.J. Zwaginga, hoogleraar Klinische Transfusiegeneeskunde, LUMC, Leiden

### Waarnemer:

- C. Bos-de Jager, VWS, Den Haag (tot 01 december 2018)
- drs. N.G. Zuidema MA, VWS, Den Haag (vanaf 01 januari 2019)

### Secretarissen:

- F. Dusseldorp, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. P.M. Engelfriet, Gezondheidsraad, Den Haag

### Hoorzitting:

Als onderdeel van het commissieproces voor het advies *Plaatjesrijk plasma* heeft de commissie op 15 oktober 2018 een hoorzitting georganiseerd. Vertegenwoordigers van de volgende organisaties waren bij deze hoorzitting aanwezig:

- De Nederlandse Vereniging Cosmetische Geneeskunde
- RIVM
- IGJ
- De Nederlandse Vereniging Voor Cosmetische Chirurgie
- De Nederlandse Orthopedische Vereniging.



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 en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Plaatjesrijk plasma.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/01.

Infographics: Joris Fiselier

Auteursrecht voorbehouden

