



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu

*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Het amnionmembraan

Een verkenning

RIVM Briefrapport 2018-0136
C. de Vries | H.M. Braakhuis



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Het amnionmembraan

Een verkenning

RIVM Briefrapport 2018-0136
C. de Vries | H.M. Braakhuis

Colofon

© RIVM 2018

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2018-0136

C. de Vries (auteur), RIVM
H.M. Braakhuis (auteur), RIVM

Contact:
Claudette de Vries
RIVM-GZB
claudette.de.vries@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van IGJ, in het kader van Programma 8

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Het amnionmembraan – een verkenning

Het RIVM heeft een verkenning uitgevoerd naar nieuwe ontwikkelingen en mogelijke risico's rondom het gebruik van het zogeheten amnionmembraan, zowel in Nederland als daarbuiten. Het membraan wordt al decennia als transplantaat gebruikt in de oogheelkunde om beschadigd hoornvlies te laten herstellen. Het amnionmembraan is een zeer dun vlies dat uit een placenta wordt gehaald. In Nederland wordt het in beperkte mate gebruikt.

Vooraf in de internationale literatuur zijn nieuwe ontwikkelingen rondom het amnionmembraan beschreven. Zo wordt onderzocht of beschadigde weefsels kunnen herstellen door stamcellen uit gezond vergelijkbaar weefsel te halen en op amnionmembraan te laten groeien. Het membraan kan daarna met stamcellen in het beschadigde weefsel worden geplaatst. Een andere ontwikkeling die wordt onderzocht is of stamcellen uit het amnionmembraan kunnen worden gebruikt om beschadigingen in verschillende weefsels te herstellen, zoals in spieren. In Nederland wordt het amnionmembraan voornamelijk ingezet om schade aan het hoornvlies van het oog te bedekken.

In de literatuur zijn een beperkt aantal risico's bij het gebruik van het amnionmembraan beschreven, zoals pijn. Voor zover bekend zijn er in Nederland geen complicaties gemeld bij behandelingen met het amnionmembraan.

Kernwoorden: amnionmembraan, trend, regeneratief

Synopsis

The amniotic membrane – an exploratory study

The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) has carried out an exploratory study into new developments and possible risks associated with the use of the so-called amniotic membrane, both in the Netherlands and elsewhere. For decades, the membrane has been used in ophthalmology as a graft to allow damaged corneas to heal. The amniotic membrane is a very thin membrane that is taken from the placenta. Its use is limited in the Netherlands.

New developments concerning the amniotic membrane have mainly been described in the international literature. Research has been carried out into repairing damaged tissues by using stem cells obtained from comparable healthy tissue and growing them on amniotic membrane. The membrane with stem cells can then be placed on the damaged tissue. Another development currently being researched is the possibility of using stem cells from the amniotic membrane to repair damage to other tissues, such as muscles. In the Netherlands, amniotic membrane is mainly used to cover damage to the cornea of the eye.

The literature reports only a limited number of risks, such as pain, associated with the use of amniotic membrane. As far as is known, in the Netherlands no complications have been reported concerning treatment with amniotic membrane.

Keywords: amniotic membrane, trend, regenerative

Inhoudsopgave

1	Inleiding — 9
1.1	Doel — 9
2	Methode — 11
3	Resultaten — 13
3.1	Literatuuronderzoek — 13
3.2	Interviews — 16
4	Discussie & Conclusie — 19
	Literatuur — 21
	Afkortingen — 25
	Bijlage 1. Vragen voor interviews — 27

1 Inleiding

Door technologische ontwikkelingen is er steeds meer mogelijk met lichaamsmaterialen. Zo zijn er de afgelopen decennia steeds meer onderzoeken gestart met stamcellen [1]. Ook binnen de tissue engineering vinden vele ontwikkelingen plaats, zoals het maken van synthetische weefsels, biodegradeerbare weefsels, en decellulariseren van weefsels [2]. Een weefsel dat al decennia lang wordt gebruikt in de oogheelkunde met name voor herstel van het hoornvlies en voor reconstructie van de huid is het amnionmembraan (AM). Het AM zit aan de binnenzijde van de placenta. Omdat de placenta na de bevalling meestal wordt weggegooid, is het doneren ervan eenvoudiger dan bijvoorbeeld orgaandonaties waarbij ethische of religieuze vraagstukken een rol spelen [3]. Bovendien zorgen de elasticiteit en eenvoudige structuur van het AM ervoor dat het materiaal interessant is om te gebruiken als dragermateriaal voor stamcellen voor celtherapie en tissue engineering [4, 5].

1.1 Doel

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) volgt ontwikkelingen en risico's op het terrein van lichaamsmateriaal in opdracht van de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Om inzicht te krijgen in het gebruik van het AM is deze verkenning uitgevoerd.

Naast een algemeen beeld over het verkrijgen, toepassen en risico's van het AM, nationaal en internationaal, is specifiek onderzocht of er nieuwe ontwikkelingen en potentiële risico's zijn rondom het gebruik van het AM.

2 Methode

Dit onderzoek is uitgevoerd in twee stappen. De eerste stap was de uitvoering van een beperkt literatuuronderzoek naar het AM. Vervolgens zijn twee Nederlandse weefselinstellingen benaderd die een vergunning hebben om AM producten aan te bieden. Deze instellingen zijn benaderd omdat zij kennis hebben over door wie en waarvoor AM wordt gebruikt.

Literatuuronderzoek

Wetenschappelijke literatuur is gezocht in PubMed in de periode 2015-mei 2018. Hiervoor zijn de volgende zoektermen gebruikt: amniotic membrane, donation, procurement, isolation, preparation, storage, preservation, stem cells, clinical application. Voornamelijk overzichtspublicaties in het Engels zijn geselecteerd. Uit deze publicaties is informatie verzameld over: isolatie methode(n), bewerking stappen, opslag, werkingsmechanisme, risico's en huidige en nieuwe toepassingen. De resultaten van het beperkte literatuuronderzoek staan in paragraaf 3.1.

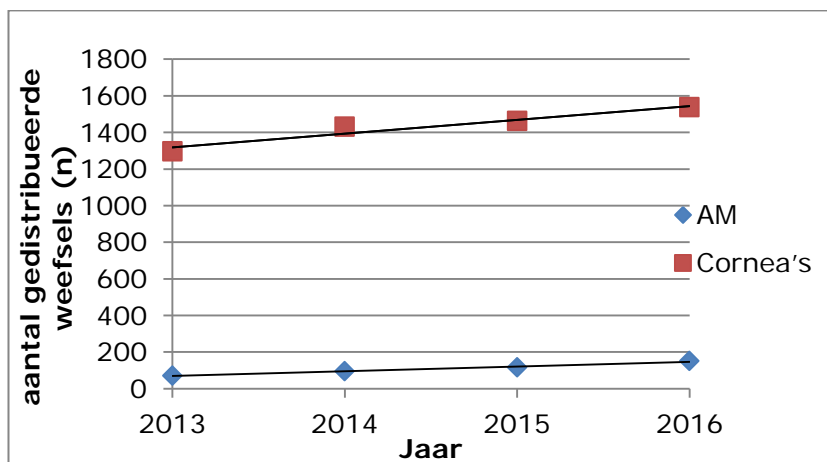
Interviews

Op basis van de informatie uit de literatuur zijn vragen geformuleerd ten behoeve van de interviews. Zie bijlage 1. Resultaten uit de interviews zijn verwerkt in paragraaf 3.2.

3 Resultaten

3.1 Literatuuronderzoek

In Nederland zijn er drie instellingen met een erkenning voor distributie van het amnionmembraan ¹. Het aantal gedistribueerde AM weefsels in Nederland is de laatste jaren licht gestegen. Maar de hoeveelheden zijn beperkt wanneer het wordt vergeleken met andere weefsels, bijvoorbeeld cornea's (Figuur 1).



Figuur 1. Distributie van het amnionmembraan en cornea weefsels in 2013 tot en met 2016 (Bron: TRIPnet.nl, 2018 [6-9])

Begin 20ste eeuw is er voor het eerst gepubliceerd over het mogelijke gebruik van het AM bij huidtransplantaties [10]. Het AM is de binnenlaag van de placenta. De afgelopen jaren zijn er internationale onderzoeken gepubliceerd waarin het AM gebruikt voor klinische toepassingen in de geneeskunde bij de behandeling van huid- en hoornvliesafwijkingen. Maar ook bij vaginale reconstructieve chirurgie, de reparatie van abdominale hernia, en bij de preventie van chirurgische verklevingen wordt het amnionmembraan gebruikt. In recente publicaties staat beschreven dat stamcellen uit het amnionmembraan en cellen uit de amnionvloeistof (het vruchtwater) gebruikt worden voor ontwikkelingen binnen de regeneratieve geneeskunde [4, 5].

Structuur en functie

Het AM is semi-transparant en tussen de 0,02-0,05 mm dik en zit aan de binnenzijde van de placenta. De placenta is essentieel voor de embryonale ontwikkeling en speelt een belangrijke rol bij o.a. de bescherming van de foetus, evenals bij de ademhaling, voeding en uitscheiding [4]. Het AM bestaat uit drie lagen, een epitheel laag, een monolaag van kubusvormige cellen met microvilli, en stroma [3]. Het membraan is zeer sterk en elastisch, waardoor het mee rekt met het groeiende embryo en plotselinge drukveranderingen kan opvangen [4]. Het AM functioneert als transport membraan van water en oplosbare

¹ <https://www.farmatec.nl/documenten/publicaties/2016/07/01/internetoverzicht-wvkl-vergunningen-afgegeven-vanaf-1-juni-2007-30-januari-2018>

stofjes, synthese van groeifactoren, peptiden, cytokines en regulatie van de pH van de amnionvloeistof [11].

Verkrijgen

Donatie van de placenta is makkelijker dan donatie van andere lichaamsmaterialen, omdat de placenta na de bevalling in de meeste gevallen wordt weggegooid [3]. Wel is van belang dat er controlestappen worden uitgevoerd, zoals serologische en microbiologische screening.

Het AM wordt verkregen uit gedoneerd placenta materiaal. De donor moet voorafgaand aan de donatie geïnformeerd worden en moet toestemming geven voor de donatie alvorens de placenta gebruikt mag worden. Vervolgens wordt er een donorscreening uitgevoerd met een vragenlijst/anamnese waarin gevraagd wordt naar de medische en sociale achtergrond van de donor, zoals het voorkomen van genetische aandoeningen of drugsgebruik. Naast de vragenlijst worden de donoren ook serologisch getest op aanwezigheid van HIV, Hep B, C, en syfilis [3, 11, 12]. Afhankelijk van nationale wetgeving wordt ook getest op andere infecties zoals HTLV en CMV [3]. Wanneer alle testen negatief zijn, mag de placenta gebruikt worden. Vervolgens is het van belang dat de placenta door een medische zorgverlener onder schone condities en omstandigheden wordt verkregen [3, 12]. De placenta kan verkregen worden via de natuurlijke bevalling of via een keizersnee. Omdat een placenta via de natuurlijke bevalling veel bacteriën bevat gaat de voorkeur echter uit naar het verkrijgen van de placenta onder aseptische omstandigheden via een keizersnee [3]. De verkregen placenta wordt opgeslagen in een steriele container en getransporteerd naar een weefselbank voor preparatie en decontaminatie van het AM [3].

Preparatie

De placenta wordt gedecontamineerd om pathogenen op de buitenzijde te verwijderen. Hierbij wordt de placenta gewassen in een fysiologische zoutoplossing met antibiotica of een combinatie van antibiotica/antimycotica. Daarna wordt het amnionmembraan geprepareerd onder aseptische condities. Van belang is dat tijdens de preparatie het amnionmembraan nat gehouden wordt.

In de literatuur zijn beschrijvingen dat het AM gesteriliseerd kan worden door het te bestralen met gamma straling, hiervoor wordt vaak een dosis van 25kGy gehanteerd [3]. Nadeel van deze manier van steriliseren is dat de structuur van het amnionmembraan wordt aangetast. Dit gaat ten koste van de elasticiteit en zorgt voor chromatine condensatie, het krimpen van de celkernen [3, 13].

Ook zijn er onderzoeken gepubliceerd waarin de cellulaire componenten uit het AM gehaald (decellularizatie) zijn, voor therapeutisch gebruik bij wondgenezing. Een protocol dat vaak wordt gebruikt voor decellularizatie is het AM blootstellen aan een hyponisch buffer met sodium dodecyl sulfide (SDS) en nucleases. Voordeel van dit proces is dat de collageen vezels niet worden aangetast [14].

Preservatie en opslag

In veel gevallen wordt het amnionmembraan na preparatie op een drager materiaal gebracht, zoals nitrocellulose papier met de epitheellaag naar boven gericht. Het membraan wordt in stukjes gesneden in verschillende dimensies, variërend van 2 x 2 cm tot 10 x 10 cm [3].

In de literatuur zijn drie mogelijke opslag methoden beschreven [3, 11]:

1. Cryopreservatie bij $< -80^{\circ}\text{C}$ (bewaartermijn 1-2 jaar)
2. Glycerolisering bij 4°C (bewaartermijn 1 jaar)
3. Lyofilisatie (droge vorm) bij kamertemperatuur (bewaartermijn 1 jaar)

Al deze methoden kunnen een beperkte nadelige invloed op de mechanische en biologische eigenschappen van het AM hebben. Zo kan het AM dunner of zelfs breekbaarder worden door de preservatieprocessen.

Toepassing

In de literatuur zijn diverse toepassingen gevonden van het AM. Zoals het reconstrueren van vaginaweefsel, het herstellen van een breuk in de buik en het voorkomen van verkleving van de pericardiumsluiting na een operatie. Ook lopen er onderzoeken naar het gebruik van AM producten, voor tissue engineering van bloedvaten, in de orthopedie, sportgeneeskunde, en voor behandeling van lever ziekten [4, 11, 15-18]. Het AM wordt het meest toegepast voor de genezing van wonden en ogen.

Wond genezing

Het AM wordt voornamelijk voor de behandeling van oppervlakkige wonden toegepast. AM weefsel is een ideaal materiaal voor wonden van de onderste ledematen. Dit komt door de aanwezigheid van groeifactoren en eiwitmatrix in het AM [19]. In studieverband is onderzocht of AM ook toepasbaar is bij diepe niet-genezende wonden bijvoorbeeld bij diabetes patiënten. Uit deze onderzoeken blijkt dat de wondgenezing met AM aanzienlijk lijkt te verbeteren [19, 20]. Het AM zou de genezing van een wond stimuleren, door processen zoals het reguleren van cellulaire migratie, versnelde herinrichting van het weefsel en de versteviging van het functioneel weefsel [21].

Oogheelkunde

In de oogheelkunde wordt het AM gebruikt voor behandeling van diverse oogandoeningen, zoals beschadigingen van het hoornvlies of bij reconstructie na verwijderen van een tumor uit het oog [3, 22-25]. Het AM wordt op verschillende manieren gebruikt. Het AM wordt als een transplantaat gebruikt, bij de behandeling van een ontstoken gebied in het oog. Het AM dient in dit geval als een biologische matrix dat in het oog blijft zitten en waarop nieuwe epitheelcellen kunnen groeien. Na verloop van tijd wordt het AM afgebroken door het lichaam [26, 27]. Het AM kan ook gebruikt worden als een medisch verband voor het beschadigde deel van het hoornvlies. Het membraan wordt dan verwijderd na verloop van tijd [3].

Weer een andere toepassing van het AM is de behandeling van de oogandoening limbale stamceldeficiëntie (LSCD). Limbale stamcellen

zitten in het gebied tussen het hoornvlies en de sclera. De stamcellen maken continu nieuwe epitheelcellen aan. Dit is belangrijk voor het functioneren van het oog. Bij LSCD is het aantal limbale cellen beperkt, met als gevolg dat het hoornvlies troebel wordt en het oog beschadigd kan raken. De ernstige vorm van LSCD kan behandeld worden met limbale stamcel transplantatie. Stamcellen worden uit een gezond donor oog gehaald en opgekweekt op het AM. Vervolgens wordt het AM samen met de stamcellen in het aangetaste oog geplaatst [26, 28]. Nadelen van het gebruiken van AM zijn het risico op contaminatie, beperkte transparantie van het materiaal, variaties in kwaliteit, en beperkte mechanische sterkte [29]. Daarom zijn er verschillende alternatieve biologische of synthetische materialen als drager voor limbale stamcellen ontwikkeld zoals fibrine en silicone hydrogel contact lenzen [26, 29].

Ook is onderzoek gedaan naar het gebruik van AM in combinatie met plaatjes rijk plasma (PRP) voor de behandeling van hoornvliesontsteking [30]. Uit recent onderzoek lijkt de vaste vorm van PRP² zonder AM ook te werken als behandeling voor hoornvliesontsteking [31].

Nieuwe ontwikkelingen

Uit het AM kunnen (stam)cellen worden gehaald. In verschillende gepubliceerde onderzoeken blijken getransplanteerde humane amnion cellen in diermodellen een positief effect te hebben op weefselherstel en regeneratie van weefsels, zoals lever, kraakbeen, longen, spieren en hersenen [32]. Amnionstamcellen worden inmiddels in klinische fase I en II studies getest voor behandeling van immuun gerelateerde ziekten [32], maar bijvoorbeeld ook voor diabetes [33].

Risico's

In de literatuur zijn enkele complicaties genoemd, die gerelateerd zijn aan besmetting van het amnion met bacteriën. Een studie uit 2017 heeft 203 donoren van AM getest op microbiologische status. In 18 gevallen werden er bacteriën gevonden in het AM [34]. Nadelen van het AM zijn de nare geur en dat het gehecht moet worden om op zijn plaats te blijven. Dit heeft tot gevolg dat er bloedingen en pijn kunnen ontstaan als het AM wordt verwijderd [35]. Andere complicaties genoemd in een systematisch review van Clearfield zijn het ontstaan van een granuloma, toename intra-oculaire druk, oog minder ver kunnen bewegen, en verklevingen [36].

3.2 Interviews

Twee van drie Nederlandse weefselinstellingen met een vergunning om AM producten aan te bieden zijn geïnterviewd. De weefselinstellingen werken onafhankelijk van elkaar en volgen eigen procedures. De ene weefselinstelling (weefselbank A) voert zelf de weefselbewerking uit om vanuit placenta's AM te verkrijgen. De andere weefselinstelling (weefselbank B) is distributeur van AM. Deskundigen van beide

² Vaste vorm PRP: bloed wordt afgenomen en gecentrifugeerd. In een laminair air flow kast wordt vervolgens het PRP uit de laag boven de rode bloedcellen gehaald. Er mogen geen lymfocyten in het PRP zitten, om ontstekingsreactie te voorkomen. PRP wordt samen calcium chloride oplossing (10%) onder zachtjes schudden wordt geïncubeerd bij 37 graden Celsius voor een half uur (Arnalich et al 2016).

instellingen zijn geïnterviewd over het gebruik van AM in Nederland. De gebruikte vragenlijst staat in bijlage 1.

Bewerking, distributie en kwaliteit

Weefselbank A heeft een contract met een ziekenhuis uit de regio waar placenta's worden gedoneerd voor het verkrijgen van AM. De weefselbewerking tot stukjes AM vindt plaats bij de weefselbank die het vervolgens opslaat en distribueert. De weefselbewerking vindt plaats zoals hieronder beschreven. In het kort houdt dit in dat na donorscreening de placenta's aseptisch zijn uitgenomen tijdens een geplande keizersnede. De placenta's worden gespoeld in een oplossing met antibiotica waarna het AM wordt losgehaald en nogmaals wordt gespoeld in een oplossing met antibiotica. Gedurende deze spoelstappen worden monsters genomen voor microbiologische analyse. Het AM wordt op een gaasje doordrenkt met antibiotica gelegd. Daarna wordt het AM samen met het gaasje in stukken geknipt, variërend van 1x 1 cm tot 6x6 cm en in steriele potjes gedaan. Vervolgens worden de stukjes AM ingevroren bij -40°C, waar ze tot 2 jaar bewaard kunnen blijven. Na ontdooien moet het AM binnen een week gebruikt worden. Per jaar wordt er 1 á 2 keer een placenta geogst waar vervolgens AM stukken van verschillende grootte uit worden verkregen. Vanuit één placenta kunnen op deze manier verschillende patiënten worden geholpen.

Weefselbank B verzorgt de distributie van AM, dat wordt verkregen vanuit een weefselbank in Europa met jarenlange ervaring op het gebied van AM. Donorscreening en controle stappen op contaminatie bij de bewerking van het materiaal vindt plaats in het land waar het materiaal wordt verkregen. Per batch AM wordt een certificaat geleverd. Het AM is afkomstig van placenta's die zijn verkregen na een keizersnede. Het AM wordt gevriesdroogd op nitrocellulose papier geleverd en kan maximaal 5 jaar bij kamertemperatuur worden bewaard.

Gebruik en risico's van AM

Beide weefselbanken geven aan dat AM vooral wordt aangevraagd en gebruikt door oogartsen binnen Nederland, slechts een klein percentage wordt naar het buitenland gestuurd. Het is de verantwoordelijkheid van de arts om het gebruik van het AM te registeren, zodat het AM traceerbaar blijft. De toepassing door oogartsen is voornamelijk voor de behandeling van beschadigingen van het hoornvlies. Artsen hebben de mogelijkheid om een stukje AM op maat te knippen en eventueel voor meerdere patiënten te gebruiken. Dit moet dan wel in één behandeling gebeuren.

De vraag naar AM is klein in vergelijking met de vraag naar hoornvliesen voor de behandeling van oogaandoeningen.

Er zijn geen meldingen van bijwerkingen bekend van AM. Transport van AM is een kritisch punt. Als het transport niet goed verloopt, dan kan het AM loskomen van het gaasje waardoor het moeilijker te transplanteren is.

Toekomstig gebruik AM

Toekomstige ontwikkelingen van het gebruik van AM gaan volgens beide weefselbanken in de richting van het ontwikkelen van AM als drager om cellen te kunnen transplanteren in het oog, zoals endotheelcellen.

Weefselbank B merkt dat er meer vraag is voor grotere formaten AM. AM kan voor de behandeling van (brand)wonden van de huid gebruikt worden. Het AM kan hierbij dienen om te beschermen tegen vuil en pijn, en genezing te bevorderen. Beide weefselinstellingen leveren AM alleen voor ogen. Er is weinig bekend over de effectiviteit van AM, met name hoe het materiaal werkt. Er zijn alternatieven in ontwikkeling voor AM; zoals voor het oog een gel gecombineerd met een contactlens en voor de huid een donorhuid zonder cellen (Glyaderm®).

Wetgeving AM

Beide weefselbanken hebben bewerking en distributie van AM geregistreerd binnen de wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (WVKL).

4 Discussie & Conclusie

Amnionmembraan in Nederland

Het gebruik van het AM is beperkt in Nederland, het is geen grote markt. De hoeveelheid gedistribueerd AM is de afgelopen jaren licht gestegen, maar de verwachting is dat de markt niet exponentieel zal toenemen in de toekomst. Naast het gebruik van het amnionmembraan zijn er synthetische alternatieven in ontwikkeling in Nederland. Het is echter nog te vroeg om te bepalen of deze alternatieven een grote rol gaan spelen naast of als vervanging van het amnionmembraan.

Verder blijkt uit de gesprekken met twee weefselinstellingen dat in het totale proces van verkrijgen, opwerken tot en met transport en gebruik van het AM in Nederland veel aandacht is voor veiligheid en kwaliteit. Zo worden altijd virologische testen uitgevoerd tijdens de donorscreening. Worden er alleen placenta's verkregen op een aseptische manier via een keizersnee. En bij het opwerken van AM wordt herhaaldelijk de microbiologische kwaliteit getest. Opslag en transport wordt uitgevoerd onder geconditioneerde omstandigheden. Het AM wordt in Nederland in de praktijk vooral gebruikt in de oogheelkunde.

Risico's amnionmembraan

De risico's van het AM zijn beperkt. In de literatuur zijn enkele complicaties genoemd, zoals besmetting van het amnion met bacteriën, pijn, toename van de oogdruk en bloedingen [34-36]. Complicaties na amnionmembraan transplantaties lijken relatief beperkt blijkt uit een groot systematische review van Clearfield (2017). In deze review werd de incidentie ratio van complicaties na AM transplantatie bij 887 ogen vergeleken met een andere behandeling, namelijk de autotransplantatie van bindvlies uit het oog bij 858 ogen. Voor AM lag de incidentie ratio van complicaties tussen de 3-9.1% en voor de bindvliestransplantatie tussen de 4.3- 16.7%. Uit de studie bleek wel dat met de autotransplantatie van bindvlies uit het oog betere resultaten waren behaald wat betreft effectiviteit. Er zijn verder weinig onderzoeken gevonden in de literatuur waar naar de effectiviteit van AM is gekeken. De studies die zijn gevonden laten in ieder geval voor oogheelkunde en wondgenezing positieve resultaten zien. In Nederland zijn er voor zover bekend in het publieke domein geen complicaties gemeld over het AM.

Nieuwe ontwikkelingen

Uit de internationale literatuur blijkt dat er ook andere toepassingen in onderzoek zijn, zoals reconstructie van weefsels in het lichaam, of het gebruik van AM als dragermateriaal voor stamcellen [4, 11, 16, 37]. Ontwikkelingen voor het AM liggen vooral in het gebruik als dragermateriaal voor stamcellen, maar ook als bron voor (stam) cellen. Internationaal zijn er enkele klinische onderzoeken, fase I en II, met (stam) cellen uit het amnionmembraan voor verschillende aandoeningen uitgevoerd. Deze onderzoeken zijn vooral gericht op weefselregeneratie. Het aantal patiënten geïncludeerd in en deze onderzoeken is laag (<50). Er is vooral gekeken naar de veiligheid van de stamcellen [32]. Recent, zijn er enkele grotere klinische fase III studies gestart waarin stamcellen uit het amnionmembraan worden toegepast in spierweefsel [38, 39]. In

deze studies wordt naar de regeneratieve eigenschappen van de cellen gekeken. Ook wordt naar de effecten van ontstekingsremmende stoffen die uitgescheiden worden door de cellen gekeken. Het zal nog jaren duren voordat het werkingsmechanisme van deze cellen is ontcijferd en de cellen gebruikt kunnen worden voor de behandeling waarvoor ze zijn uitgetest in de dagelijkse praktijk [1].

Literatuur

1. Colombo, F., et al., *Regenerative medicine: Clinical applications and future perspectives*. Journal of Microscopy and Ultrastructure, 2017. **5**(1): p. 1-8.
2. Garreta, E., et al., *Tissue engineering by decellularization and 3D bioprinting*. Materials Today, 2017. **20**(4): p. 166-178.
3. Jirsova, K. and G.L.A. Jones, *Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting-a review*. Cell Tissue Bank, 2017. **18**(2): p. 193-204.
4. Favaron, P.O., et al., *The Amniotic Membrane: Development and Potential Applications - A Review*. Reprod Domest Anim, 2015. **50**(6): p. 881-92.
5. Tseng, S.C., *HC-HA/PTX3 Purified From Amniotic Membrane as Novel Regenerative Matrix: Insight Into Relationship Between Inflammation and Regeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016. **57**(5): p. ORSFh1-8.
6. TRIP, *TRIP rapport 2013: Biovigilantie*. https://www.tripnet.nl/pages/nl/documents/TRIP2013Biovigilantie_rapport.Erratum290415.pdf, 2013.
7. TRIP, *TRIP rapport 2014: Biovigilantie*. https://www.tripnet.nl/pages/nl/documents/TRIP2014Biovigilantie_e.pdf, 2014.
8. TRIP, *TRIP Rapport 2015: Biovigilantie*. <https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2017/07/Trip.Biovigilantie.DEF-met-hyperlinks.14122016.pdf>, 2015.
9. TRIP, *TRIP rapport 2016: Biovigilantie*. https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2018/07/Trip.Biovigilantie-2016.9-1-18kl_def-met-links.03072018.pdf, 2016.
10. Davis, J.S., *Skin transplantation with a review of 550 cases at the John Hopkins Hospital*. John Hopkins Medical report., 1910. **XV**: p. 307.
11. Riboh, J.C., et al., *Human Amniotic Membrane-Derived Products in Sports Medicine: Basic Science, Early Results, and Potential Clinical Applications*. Am J Sports Med, 2016. **44**(9): p. 2425-34.
12. EC, *RICHTLIJN 2004/23/EG VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen*. Publicatieblad van de Europese Unie, 2004. **L102**: p. 48-58.
13. Harrell, C.R., et al., *Risks of Using Sterilization by Gamma Radiation: The Other Side of the Coin*. Int J Med Sci, 2018. **15**(3): p. 274-279.
14. Ilic, D., et al., *Human amniotic membrane grafts in therapy of chronic non-healing wounds*. Br Med Bull, 2016. **117**(1): p. 59-67.

15. Kakavand, M., et al., *Blood compatibility of human amniotic membrane compared with heparin-coated ePTFE for vascular tissue engineering*. J Tissue Eng Regen Med, 2017. **11**(6): p. 1701-1709.
16. Guerra, S., et al., *Liver diseases: what is known so far about the therapy with human amniotic membrane?* Cell Tissue Bank, 2016. **17**(4): p. 653-663.
17. Gholipourmalekabadi, M., et al., *Development of a Cost-Effective and Simple Protocol for Decellularization and Preservation of Human Amniotic Membrane as a Soft Tissue Replacement and Delivery System for Bone Marrow Stromal Cells*. Adv Healthc Mater, 2015. **4**(6): p. 918-26.
18. Go, Y.Y., et al., *Differential effects of amnion and chorion membrane extracts on osteoblast-like cells due to the different growth factor composition of the extracts*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0182716.
19. McKenna, B. and N.J. Summers, *Amnion: The Ideal Scaffold for Treating Full-Thickness Wounds of the Lower Extremity*. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery, 2018. **35**(1): p. 1-9.
20. Laurent, I., et al., *Efficacy and Time Sensitivity of Amniotic Membrane treatment in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis*. Diabetes Therapy, 2017. **8**(5): p. 967-979.
21. Brigido, S.A., S.C. Carrington, and N.M. Protzman, *The Use of Decellularized Human Placenta in Full-Thickness Wound Repair and Periarticular Soft Tissue Reconstruction: An Update on Regenerative Healing*. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery, 2018. **35**(1): p. 95-104.
22. Goktas, S.E., et al., *Surgical amniotic membrane transplantation after conjunctival and limbal tumor excision*. Arq Bras Oftalmol, 2017. **80**(4): p. 242-246.
23. Lužnik, Z., et al., *Ocular surface reconstruction in limbal stem cell deficiency: current treatment options and perspectives*. Expert Review of Ophthalmology, 2017. **12**(1): p. 43-56.
24. Gheorghe, A., et al., *New clinical application of amniotic membrane transplant for ocular surface disease*. J Med Life, 2016. **9**(2): p. 177-9.
25. HPV, *Amnionmembraan*. <https://oogvooru.nl/amnionmembraan/>, 2018.
26. Nguyen, K.N., et al., *Native and synthetic scaffolds for limbal epithelial stem cell transplantation*. Acta Biomaterialia, 2018. **65**: p. 21-35.
27. Ma, K.N., et al., *A Novel Technique for Amniotic Membrane Transplantation in Patients with Acute Stevens-Johnson Syndrome*. Ocul Surf, 2016. **14**(1): p. 31-6.
28. Zhao, Y. and L. Ma, *Systematic review and meta-analysis on transplantation of ex vivo cultivated limbal epithelial stem cell on amniotic membrane in limbal stem cell deficiency*. Cornea, 2015. **34**(5): p. 592-600.
29. Feng, Y., et al., *Review of alternative carrier materials for ocular surface reconstruction*. Curr Eye Res, 2014. **39**(6): p. 541-52.
30. Alio, J.L., et al., *Use of Autologous Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Dormant Corneal Ulcers*. Ophthalmology, 2007. **114**(7): p. 1286-1293.e1.

31. Arnalich, F., et al., *Solid Platelet Rich Plasma in Corneal Surgery*. *Ophthalmology and Therapy*, 2016. **5**(1): p. 31-45.
32. Silini, A.R., et al., *Is Immune Modulation the Mechanism Underlying the Beneficial Effects of Amniotic Cells and Their Derivatives in Regenerative Medicine?* *Cell Transplant*, 2017. **26**(4): p. 531-539.
33. Liu, Y., L.B. Guo, and J.K. Xu, *Amniotic stem cell transplantation therapy for type 2 diabetes: 3 years' follow-up report*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016. **20**(18): p. 3877-3885.
34. Kitala, D., et al., *Infections in the tissue material and their impact on the loss of transplants in the Laboratory of in vitro Cell and Tissue Culture with Tissue Bank in the years 2011–2015*. *Cell and tissue banking*, 2017. **18**(1): p. 61-68.
35. Momeni, M., et al., *In vitro and in vivo investigation of a novel amniotic - based chitosan dressing for wound healing*. *Wound Repair and Regeneration*, 2018. **26**(1): p. 87-101.
36. Clearfield, E., B.S. Hawkins, and I.C. Kuo, *Conjunctival Autograft Versus Amniotic Membrane Transplantation for Treatment of Pterygium: Findings From a Cochrane Systematic Review*. *Am J Ophthalmol*, 2017. **182**: p. 8-17.
37. Kakabadze, Z., et al., *Clinical application of decellularized and lyophilized human amnion/chorion membrane grafts for closing post-laryngectomy pharyngocutaneous fistulas*. *J Surg Oncol*, 2016. **113**(5): p. 538-43.
38. McIntyre, J.A., et al., *The Placenta: Applications in Orthopaedic Sports Medicine*. *Am J Sports Med*, 2018. **46**(1): p. 234-247.
39. Teofili, L., et al., *Incorporating placental tissue in cord blood banking for stem cell transplantation*. *Expert Review of Hematology*, 2018. **11**(8): p. 649-661.

Afkortingen

AM – Amnionmembraan

IGJ –Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

LSCD- Limbale StamCelDeficiëntie

PRP - Plaatjes Rijk Plasma

RIVM –Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

WVKL – Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal

Bijlage 1. Vragen voor interviews

Distributie:

- Wordt het amnionmembraan (AM) uit het buitenland geïmporteerd?
- Welke organisaties in Nederland gebruiken AM transplantaten?

Huidige stand van zaken, kansen en risico's

- Wat kunt u vertellen over het verkrijgen van amnionmembraan:
- t.a.v. opwerken van AM uit placenta
- Wat kunt u vertellen opslag/preservatie van AM:
 - vers gebruikt (4 graden),
 - cryopreserved,
 - freeze dried
- Zitten er levende cellen in het membraan, of is het een scaffold, zonder metabole cellen? Wordt materiaal gedecellulariseerd?
- Wordt een AM bij binnenkomst nog verder behandeld (sterilisatie, schoonmaken, andere processen?)
- Welke doeleinden wordt AM gebruikt in NL, zijn hier nieuwe ontwikkelingen in?

Kwaliteit en veiligheid:

- Welke afspraken zijn er op het gebied van kwaliteit en veiligheid (donorscreening: welke serologische testen moeten worden zijn gedaan, window periode in acht genomen)?
- Welke controle stappen zijn er nog meer wanneer AM binnenkomen
- Hoe wordt AM aangeleverd (opslag, transportatie)? Droog (op welke manier?) of in vloeistof (wat voor vloeistof?)
- Worden behandelingen gevolgd (effectiviteit)? Hoe effectief zijn deze transplantaties?
- Wat zijn risico's? (infectie, opslag problemen, kwaliteit?)

Huidige en toekomstige ontwikkelingen?

- Amnionmembraan als bron voor stamcellen?
- Welke toekomstige ontwikkelingen worden verwacht?
- Wet- en regelgeving?

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag