

tere zekerheid zou hebben ten aanzien van de steriliteit van de door hem af te leveren, niet door zelfproductie verkregen, produkten.

Wat de taak van het Staatstoezicht betreft het volgende: Degene die een farmaceutisch produkt in de handel brengt, is primair voor dat produkt verantwoordelijk. Indien na aflevering blijkt dat een bepaalde charge niet aan de gestelde kwaliteitseisen voldoet, dient de charge uit de handel te worden teruggetrokken.

Van een ernstige klacht over een afgeleverd farmaceutisch produkt moet terstond schriftelijk kennis worden gegeven aan de Hoofdinspecteur voor de geneesmiddelen. Dit opent voor het Staatstoezicht de mogelijkheid een onderzoek in te stellen waarbij een belangrijke rol speelt of de door de fabrikant of zijn vertegenwoordiger getroffen maatregelen om de charge te blokkeren en de afnemers te informeren, adequaat worden geacht. In het geval van de fentanyl-injectievloeistof zijn de door de fabrikant eind december 1977 genomen maatregelen door de Inspectie als afdoende aanvaard, terwijl achteraf helaas is gebleken, dat de berichtgeving van de importeur — door menselijke tekortkomingen — niet alle afnemers heeft bereikt. Toen dit in april 1978 bekend werd is, in overleg met de Inspectie, een nieuw schriftelijk bericht aan *alle* gevestigde apothekers en ziekenhuizen verzonden. Wanneer blijkt dat de fabrikant of zijn vertegenwoordiger niet bereid is de aanwijzingen van de Inspectie op te volgen, zal het Staatstoezicht met maatregelen ingrijpen.

Tenslotte nog een enkele opmerking over de toelating van industrieel bereide geneesmiddelvormen. Indien het nieuwe produkten betreft is de door BORGHANS e.a. gemaakte opmerking over het beoordelen door de Overheid, i.c. het College ter beoordeling van geneesmiddelen, van een protocol van controle-procedures van de fabrikant juist. Fentanyl-injectievloeistof (RVG 04748) is echter een oude, nog niet definitief beoordeelde farmaceutische specialité, die in het kader van het overgangsbeleid is toegelaten. Bij het onderzoek dat door de Inspectie werd ingesteld, werd ook aan de in het desbetreffende registratiedossier neergelegde kwaliteitseisen grote aandacht besteed.

Literatuur: BANES, D. (1978) *J. par. Drug Ass.* 32, 199.
— HUIZINGA, T. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1713.

Groningen, oktober 1979

T. HUIZINGA

ELISA

Wij mogen de schrijvers VAN LOON en VAN DER VEEN (1979) erkentelijk zijn voor hun Commentaar over de plaats van ELISA in het serologisch onderzoek. Ondanks alle beloften die ELISA inhoudt, is het van belang te wijzen op de problemen bij de praktische uitvoering. Tijdens ELISA-onderzoek in ons laboratorium bleek eveneens de hechting van antigenen aan kunststofkommetjes veel problemen te geven. Hierdoor bleek een ELISA voor antistreptolysinebepaling niet reproduceerbaar.

Het algemene probleem van de schrijvers tenslotte kan men op de door hen aangegeven wijze nauwelijks oplossen. Voor de met ELISA vergelijkbare radio-immuno-assay (RIA) bestaan al jaren voortreffelijke kant en klaar uitrustingen door sommige industrieën vervaardigd, ook ten behoeve van de serologische diagnostiek. Met name is voor de bepaling van hepatitisantigenen en -antistoffen door de industrie baanbrekend werk verricht. Ook een door de in-

dustrie ontwikkelde ELISA-bepaling voor HBsAg ziet er veelbelovend uit. Het zou onverstandig zijn om deze kant en klaar uitrustingen als „aanvulling” op de ontwikkelingshulp naar laboratoria in de ontwikkelingslanden te verwijzen. Waarom hebben bijv. laboratoria in de ontwikkelingslanden per definitie weinig faciliteiten? Om vervolgens de algemene laboratoria te vragen zelf de methoden van ELISA te ontwikkelen gaat ons te ver en het is niet in het belang van de kwaliteitsbewaking. Het kwaliteitscontrole-onderzoek in een aantal Nederlandse laboratoria voor microbiologie en serologie heeft aangetoond dat juist de eigen ontwikkelde methoden nogal wat verschillen in titerbepaling van antistoffen te zien gaven. Jammer dat de schrijvers dit aspect niet in hun beschouwingen hebben betrokken. Bovendien ontbreekt het in de algemene laboratoria meestal aan tijd, mankracht en financiën om de benodigde antigenen, antisera of conjugaten zelf te bereiden. Deze bereiding zou eveneens kostenverhogend werken op de gezondheidszorg. In vele gevallen kan men na een goed opgezet, vergelijkend kwaliteitscontrole-onderzoek uitstekend gebruik maken van door de industrie bereide antigenen, antisera of conjugaten en zelfs van kant en klaar uitrustingen. In de Verenigde Staten bestaat sinds jaren een vergelijkend kwaliteitscontrole-onderzoek van door de industrie bereide produkten voor serologisch onderzoek onder supervisie van de Food and Drug Administration.

Wil het routine-onderzoek met name ook voor ELISA veelbelovend zijn, dan dient aan een aantal voorwaarden te worden voldaan:

- uitwisseling van onderzoekstechnieken tussen de algemene laboratoria, zo mogelijk gebaseerd op de richtlijnen in de *Manual of clinical immunology* van ROSE e.a. (1976);
- uitwisseling van standaard-antigenen en -(anti)sera onder meer in goed opgezette kwaliteitscontroleprogramma's. Het RIV en de goed uitgeruste universiteitslaboratoria kunnen hierbij als referentie of zelfs als supervisor dienen;
- centralisatie van weinig aangevraagde serologische bepalingen (histoplasmose) of zeer bewerkelijke onderzoeken in laboratoria die daarvoor de ervaring en de uitrusting hebben;
- kwaliteitscontrole en registratie van commercieel bereide serologische produkten voor toepassing in algemene laboratoria.

Het lijkt ons dat een juiste kwaliteitsbewaking met deze voorwaarden gediend is.

Literatuur: LOON, A. VAN en J. VAN DER VEEN (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1607. — ROSE, W. R. en H. FRIEDMAN (1976) *Manual of clinical immunology*. American Society of Microbiology.

Breda, september 1979

F. TH. C. WILLEMS

Ook ons is bekend dat door enkele industrieën goede kant en klaar uitrustingen voor serologisch onderzoek worden vervaardigd, in het bijzonder voor de bepaling van hepatitis-antigeen en -antistoffen. Dit hebben wij zeker niet willen ontkennen; integendeel, onze eigen ervaringen bevestigen dit. Waar het ons echter wel om gaat, is dat laboratoria die deze produkten gebruiken, in staat moeten zijn — zowel qua kennis als uitrusting — zich een volledig beeld te vormen van de kwaliteiten van deze produkten ten einde een juiste interpretatie te kunnen geven aan de ermee verkregen resultaten. Zeker indien het een relatief kwetsbare, recente techniek als ELISA betreft. Met het bijgevoegde gebruikersvoorschrift kan veelal niet worden volstaan. Wij achten het dan ook noodzakelijk dat labora-

toria zelf ontwikkelingsonderzoek van de toegepaste methode doen, zonder dat we daarbij direct het gebruik van commerciële producten zouden willen afwijzen.

Zolang echter in Nederland niet een soortgelijk instituut als de Food and Drug Administration bestaat, zullen de laboratoria zelf de kwaliteiten van de door hen gebruikte producten moeten testen, bij voorkeur in goed onderling overleg. Wat dit betreft kunnen we het alleen maar eens zijn met de voorwaarden die collega WILLEMS noemt voor toepassing van ELISA – eigenlijk elke serologische bepaling – in het routine-onderzoek. Maar is collega WILLEMS het eigenlijk niet met ons eens als hij opmerkt dat er een kwaliteitscontrole en registratie van commercieel bereide serologische producten zou moeten komen?

Nijmegen, oktober 1979

A. M. VAN LOON
J. VAN DER VEEN

Voorlopige klinische ervaringen met een botvervangingsmateriaal, gesinterd tricalciumfosfaat

In hun artikel schrijven SWART e.a. (1979): „Geconserveerd homoloog bot bezit helaas niet de kwaliteiten van vers autoloog bot, zodat het gebruik ervan geen bevredigende oplossing biedt. Het heeft dan ook zin te zoeken naar een kunstmatig vervangingsmiddel voor bot.”

Ik ben het met de collegae volledig eens, dat het zinvol is om naar nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde te zoeken. Ten onrechte wordt hier echter het geconserveerde homologe bot in een ongunstig daglicht gesteld. Het gebruik van homologe diepvriesbottransplantaten geeft wel degelijk bevredigende klinische resultaten.

Reeds in 1953 begonnen VERBEEK en KINGMA (1973) een homologe bottenbank in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam. Er werd praktisch uitsluitend gebruik gemaakt van homologe corticale botspanen, verkregen bij steriele sectie. Deze werden hoofdzakelijk gebruikt als „biologische fixatie” bij fracturen, pseudartrosen, artroses of bij het overbruggen van defecten in lange beenderen. Een tweede indicatie was het opvullen van holtes en defecten ontstaan door botkystes, goedaardige tumoren of fibreuse dysplasie.

In Nederland werden goede klinische resultaten beschreven met het gebruik van homologe diepvries-corticale botspanen (COHEN 1961; VAN DER EIJKEN 1973; VERBEEK en KINGMA 1973; LINCLAU en TONINO 1974; TONINO en LINCLAU 1974; LINCLAU en HOLOLTCHIEFF 1975; LINCLAU en TONINO 1975). Ook de histologische bevindingen waren bevredigend (VAN DEN HOEFF en STEENDIJK 1973; KROON 1974).

KROON onderzocht kwantitatief-histologisch de incorporatie en ombouw van verschillende typen corticale bottransplantaten, aangebracht in experimentele defecten in het femur van het konijn. Zijn resultaten formuleerde hij in de volgende stelling: „De keuze voor autoloog materiaal in het geval van bottransplantatie lijkt eerder op emotionele dan op rationele grond te zijn gebaseerd.”

Door de nieuwste ontwikkelingen in de osteosynthesetechnieken, waarbij grote waarde wordt toegekend aan „compressie” en „oefenstabiele osteosynthese”, raakt het gebruik van de botspanen als fixatiemateriaal op de achtergrond. Toch blijven er indicaties bestaan voor het gebruik van bottransplantaten. De hoofdfunctie is niet meer de fixatie, maar het opvullen of overbruggen van defecten en

het stimuleren van de osteogenese (botinductie). Hiervoor wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van spongieus bot dat een sterkere osteogenetische prikkel geeft dan corticaal bot. Het wordt ook sneller gerevasculariseerd en in het gastheer-bot geïncorporeerd. In hoeverre het transplantaat zelf bij de snelle incorporatie een actieve rol speelt, is nog steeds omstreden. Voorstanders van autologe bottransplantaten wijzen hierbij op een mogelijke, althans gedeeltelijke overleving van de cellen uit het transplantaat, maar HAM en HARRIS (1956) betwijfelen dit. Ook wordt een inductieve functie toegekend aan de botmatrix, zowel bij autologe als bij homologe bottransplantaten, waarbij weefsel-specifieke proteïnen van de matrix de botinducerende factor vormen, door URIST en STRATES (1971) beschreven als „bone morphogenetic protein”. In het anorganische gesinterd tricalciumfosfaat komen deze botinducerende proteïnen niet voor, zodat reeds op theoretische gronden kan worden verondersteld, dat dit transplantaat voor zijn incorporatie volledig is aangewezen op het transplantatiebed van de gastheer.

Tegenover het klinische gebruik van homologe spongiosa heeft men lange tijd huiverig gestaan wegens de sterke antigene eigenschappen van spongieus bot. HEIPLE e.a. (1963) hadden evenwel met dierexperimenten aangetoond, dat homologe diepvriesspongiosa nagenoeg gelijkwaardig is aan verse autologe spongiosa om defecten te herstellen in de cortex en in het spongieuze bot. In 1975 publiceerden MARTI en SPRING over het gebruik van verse homologe spongiosa als bottransplantaat. HEIPLE e.a. (1963) achten dit minder geschikt op grond van mogelijke afstotingsreacties.

Beter is het om geconserveerde homologe spongiosa te gebruiken. Door behandeling van dit bot met eenvoudige fysische en chemische middelen (zoals koken, diepvriezen, bevriezen en dehydrateren, bestralen, enz.) vermindert aanzienlijk de capaciteit om als transplantatie-antigeen te fungeren. Onlangs is in de neurochirurgische literatuur melding gemaakt van het gebruik van diepvries homologe spongiosa voor de voorste cervicale spondylodese (RISH e.a. 1976; SCHNEIDER en BRIGHT 1976; MALININ e.a. 1977). De conclusie was dat uit klinisch oogpunt autologe spongiosa weinig voordelen biedt boven homologe spongiosa.

Zelf hebben we van juni 1976 tot mei 1979 in het Slotervaartziekenhuis te Amsterdam 80 homologe spongiosoplastieken uitgevoerd voor bijna alle indicaties in de orthopedie en traumatologie voor een spongiosatransplantaat. Het resultaat was goed in 96% van de gevallen en gelijkwaardig aan dat van autologe spongiosa in soortgelijke gevallen. Complicaties of klinisch waarneembare immunologische reacties deden zich niet voor.

Het gebruik van gesinterd tricalciumfosfaat is ongetwijfeld een interessante ontwikkeling, maar daarom niet automatisch beter dan geconserveerd homoloog bot.

Literatuur: COHEN, S. A. (1961) *Arch. chir. neerl.* 13, 233. — EIJKEN, J. W. VAN DER (1973) *De spondylodese posterior met toevoeging van homogeen beenbankbot bij de behandeling van de scoliose*. Proefschrift Amsterdam. — HAM, A. W. en W. R. HARRIS (1956) In: G. H. BOURNE, *The biochemistry and physiology of bone*, bl. 475. Academic Press, New York. — HEIPLE, K. G. e.a. (1963) *J. Bone Jt Surg.* 54 A, 1593. — HOEFF, A. VAN DEN en R. STEENDIJK (1973) In: *Reconstructive surgery of the long bones with autogenous and homogenous bone grafts*. Stenfert Kroese, Leiden. — KROON, F. H. M. (1974) *Een kwantitatief-histologische studie van bottransplantaten*. Proefschrift Amsterdam. — LINCLAU, L. A. en I. J. HOLOLTCHIEFF (1975)