

TRACTATENBLAD

VAN HET

KONINKRIJK DER NEDERLANDEN

JAARGANG 1985 Nr. 105

A. TITEL

Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia voor weefseltypering, met Protocol; Straatsburg, 17 september 1974

B. TEKST

De tekst van de Overeenkomst, met Protocol, is geplaatst in *Trb.* 1977, 153.

Voor ondertekeningen zie ook *Trb.* 1978, 85.

De Overeenkomst is in overeenstemming met artikel 7, eerste lid, voorts nog ondertekend voor:

Portugal ¹⁾	6 oktober 1978
het Verenigd Koninkrijk van Groot-Brittannië en Noord-Ierland ²⁾ ³⁾	8 februari 1979
Turkije ¹⁾	13 oktober 1980
Liechtenstein ¹⁾	22 oktober 1982
Ierland ²⁾	18 januari 1984

¹⁾ Onder voorbehoud van bekrachtiging of aanvaarding.

²⁾ Zonder voorbehoud van bekrachtiging of aanvaarding.

³⁾ Onder de mededeling dat het eiland Man en de Kanaaleilanden niet zijn begrepen in de ondertekening.

De tekst van het bij de Overeenkomst behorende Protocol zoals gewijzigd op 7 april 1978 is geplaatst in *Trb.* 1978, 85.

Het bij de Overeenkomst behorende Protocol is op de voet van artikel 4 van de Overeenkomst wederom gewijzigd, en wel bij een door de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa op 28 maart 1985 opgesteld Proces-verbaal. De tekst van het Protocol luidt als volgt:

Protocol to the European Agreement on the Exchange of Tissue-Typing Reagents

GENERAL PROVISIONS

1. Specificity

A. Tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes

These reagents must, when used according to the technique recommended by the producer, react with all lymphocytes known to contain the antigen(s) corresponding to the specificity(ies) mentioned on the label. They must not react with any cell known not to contain this antigen (these antigens). If a sole reagent does not satisfy these conditions, a combination of four sera of the same specificity must be used together. In this case, at least three sera must react with each lymphocyte sample containing the corresponding antigen and, inversely, not more than one should react with cells not containing this antigen.

When these reagents are used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any interfering serological phenomena such as:

- a. prozone effects,
- b. anticomplementarity.

B. Tissue-typing reagents for use in a complement fixation technique on platelets

These reagents must, when used according to the technique recommended by the producer, give complement fixation with all platelets known to contain the antigen(s) corresponding to the specificity(ies) mentioned on the label. They must not give complement fixation with any platelets known not to contain this antigen (these antigens). If a sole reagent does not satisfy these conditions, a combination of four reagents of the same specificity must be used together. In this case, at least three sera must react with each platelet sample containing the corresponding antigen and, inversely, not more than one should react with cells not containing this antigen.

When these reagents are used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any interfering serological phenomena such as:

- a. prozone effects,
- b. anticomplementarity.

Protocole à l'Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires

DISPOSITIONS GENERALES

1. Spécificité

A. Réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes

Ces réactifs doivent, quand ils sont employés selon la technique recommandée par le producteur, réagir avec tous les lymphocytes dont on sait qu'ils contiennent le ou les antigènes correspondant à la ou aux spécificités mentionnées sur l'étiquette. Ils ne doivent réagir avec aucune cellule dont on sait qu'elle ne contient pas cet antigène (ou ces antigènes). Si un réactif ne satisfait pas à ces conditions, on utilisera concurremment une combinaison de quatre sérums de la même spécificité. Dans ce cas, trois sérums au moins doivent réagir avec chaque échantillon lymphocytaire contenant l'antigène correspondant et inversement, pas plus d'un ne peut réagir avec les cellules ne contenant pas cet antigène.

Quand ces réactifs sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, il ne doit apparaître aucun phénomène sérologique gênant tel que:

- a. effet de prozone,
- b. anticomplémentarité.

B. Réactifs de groupage tissulaire à employer dans une technique de fixation du complément sur plaquettes

Ces réactifs doivent, quand ils sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, donner une fixation du complément avec toutes les plaquettes dont on sait qu'elles contiennent le ou les antigènes correspondant à la ou aux spécificités mentionnées sur l'étiquette. Ils ne doivent pas donner de fixation du complément avec des plaquettes dont on sait qu'elles ne contiennent pas cet antigène (ou ces antigènes). Si un réactif ne satisfait pas à ces conditions, on utilisera concurremment une combinaison de quatre sérums de la même spécificité. Dans ce cas, trois sérums au moins doivent réagir avec chaque échantillon de plaquette contenant l'antigène correspondant et inversement, pas plus d'un ne peut réagir avec les cellules ne contenant pas cet antigène.

Quand ces réactifs sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, il ne doit apparaître aucun phénomène sérologique gênant tel que:

- a. effet de prozone,
- b. anticomplémentarité.

2. Potency

A. Tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes

The titre of such a reagent is determined by making successive twofold dilutions of the serum under study in inactivated AB serum or in another appropriate medium from a donor who is negative for the antigen(s) corresponding to the antibody (antibodies) in the reagent and who should also not have been immunised against tissue antigens by transfusion, pregnancy or other means. Each dilution is then tested with lymphocytes known to contain the corresponding antigen(s) in the reagent, using the technique recommended by the producer. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a significantly positive reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension or any other additive in the total volume.

B. Tissue-typing reagents for use in a complement fixation technique on platelets

The titre of such a reagent is determined by making successive twofold dilutions of the serum under study in a solution containing inactivated AB serum in Veronal (R) buffer with a volume fraction of 0.01. Each serum is then tested with platelets known to contain the antigen homologous to the antibodies in the reagent, using the technique recommended by the producer. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a significantly positive reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension or any other additive in the total volume.

Further provisions, for tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes as well as for reagents to be used in a complement fixation technique on platelets:

3. Preservation

Tissue-typing reagents may be preserved in the liquid or in the dried state. Liquid reagents shall be kept at a temperature not above -40°C and dried reagents at a temperature not above $+4^{\circ}\text{C}$.

Thawing and refreezing of the reagents during the period of storage must be avoided as much as possible.

Dried reagents shall be kept in an atmosphere of inert gas or in vacuo in the container in which they were dried and which shall be closed so

2. Activité

A. Réactifs de groupage tissulaire employés dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes

On détermine le titre d'un tel réactif en procédant successivement à des dilutions de moitié au réactif étudié dans du sérum AB inactivé ou dans un autre diluant approprié provenant d'un donneur négatif pour l'antigène (ou les antigènes) correspondant à l'anticorps (ou aux anticorps) contenu(s) dans le réactif. En outre, ce donneur ne doit pas avoir été immunisé contre des antigènes tissulaires, à la suite de transfusion, de grossesse ou pour d'autres motifs. Chaque dilution est alors éprouvée sur des lymphocytes connus pour contenir l'antigène (ou les antigènes) correspondant(s) à la spécificité du réactif, selon la technique recommandée par le producteur. Le titre est la réciproque du nombre représentant la plus forte dilution de sérum pour laquelle une réaction nettement positive est observée; cette dilution est calculée sans tenir compte dans le volume total du volume de la suspension cellulaire ni de tout autre additif.

B. Réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans une technique de fixation du complément sur plaquettes

On détermine le titre d'un tel réactif en procédant successivement à des dilutions de moitié du réactif étudié dans une solution contenant du sérum AB inactivé en tampon de Véronal (R) d'une fraction de volume à 0,01. Chaque sérum est ensuite éprouvé avec des plaquettes connues pour contenir les antigènes homologues des anticorps contenus dans le réactif, selon la technique recommandée par le producteur. Le titre est la réciproque du nombre représentant la plus forte dilution de sérum pour laquelle une réaction nettement positive est observée; cette dilution est calculée sans tenir compte dans le volume total du volume de la suspension cellulaire ni de tout autre additif.

Autres dispositions, pour les réactifs de groupage tissulaire à employer dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes et pour les réactifs à utiliser dans les techniques de fixation du complément sur plaquettes:

3. Conservation

Les réactifs de groupage tissulaire peuvent être conservés à l'état liquide ou sous forme déshydratée. Les réactifs liquides doivent être conservés à une température ne dépassant pas -40°C et les réactifs déshydratés à une température ne dépassant pas $+4^{\circ}\text{C}$.

Il faut éviter autant que possible de décongeler et de recongeler les réactifs pendant la période de conservation.

Les réactifs déshydratés doivent être conservés sous gaz inerte ou sous vide dans le récipient où ils ont été déshydratés et qui doit être

as to exclude moisture. A dried reagent must not lose more than 0.5% of its weight when tested by further drying over phosphorous pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours.

Reagents shall be prepared with aseptic precautions and shall be free from bacterial contamination. In order to prevent bacterial growth the producer may decide that an antiseptic and/or antibiotic shall be added to the reagent. In such cases the reagent must still fulfil the requirements for specificity and potency in the presence of the added substance.

The above also applies to any other additives such as anticoagulants. Reagents, after thawing or after reconstitution, should be transparent and should not contain any sediment, gel or visible particles.

4. Stability and expiry date

Each reagent, when kept under the appropriate conditions of storage, should retain the requisite properties for at least one year.

The expiry date of a reagent in the liquid state as given on the label shall be not more than one year from the date of the last satisfactory potency test. The expiry date can be extended for further periods of one year by repetition of potency tests.

5. Dispensing and volume

Tissue-typing reagents shall be dispensed in such a way and in such volumes that the reagent in one container is sufficient for the performance of tests with positive and negative control corpuscles in addition to the performance of tests with the unknown corpuscles.

The volume in one container shall be such that the contents can, if necessary, be used for the performance of the appropriate tests for potency as described in this Protocol.

6. Records and samples

Written records shall be kept by the producing laboratory of all steps in the production and control of tissue-typing reagents. Adequate samples of all reagents issued shall be retained by the laboratory, until it can be reasonably assumed that the batch is no longer in use.

7. Shipment

Frozen reagents must be shipped in such fashion that they remain frozen until arrival. Care must be taken to protect reagents against inactivation by the entry of CO₂. Dried reagents may be shipped at ambient temperatures.

fermé de façon à éviter toute pénétration d'humidité. Un réactif déshydraté ne doit pas perdre plus de 0,5% de son poids quand on le teste en accentuant sa dessiccation par de l'anhydride phosphorique à une pression ne dépassant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures.

Les réactifs doivent être préparés dans des conditions d'asepsie à l'abri de toute contamination bactérienne. Afin d'éviter celle-ci, le producteur peut recourir à l'addition d'un antiseptique et/ou d'un antibiotique au réactif. Dans de tels cas, le réactif doit, malgré la présence de la substance ajoutée, remplir les mêmes conditions de spécificité et d'activité.

Il en va de même pour tous autres additifs, par exemple les anticoagulants. Les réactifs, après décongélation ou reconstitution, doivent être transparents et ne doivent contenir ni dépôt, ni grumeaux, ni particules visibles.

4. Stabilité et date de péremption

Tout réactif conservé dans les conditions de stockage appropriées, doit présenter les propriétés requises pendant un an au moins.

La date de péremption d'un réactif à l'état liquide, telle qu'elle est portée sur l'étiquette ne doit pas être postérieure de plus d'un an à la date de la dernière épreuve d'activité satisfaisante. La durée de validité peut être prolongée par périodes d'un an si l'on renouvelle les épreuves d'activité.

5. Présentation et conditionnement

Les réactifs de groupage tissulaire seront conditionnés de façon que le contenu d'un récipient permette d'effectuer, non seulement les épreuves sur cellules inconnues, mais aussi les contrôles positifs et négatifs.

Le volume contenu dans un récipient sera tel qu'on puisse, en cas de besoin, l'utiliser pour effectuer les tests d'activité appropriés décrits dans le présent Protocole.

6. Protocoles et échantillons

Le laboratoire producteur conservera les protocoles de toutes les opérations relatives à la production et au contrôle des réactifs de groupage tissulaire. Il conservera des échantillons appropriés de tous les réactifs produits jusqu'à ce que l'on puisse raisonnablement supposer que le lot n'est plus utilisé.

7. Expédition

Les réactifs congelés doivent être expédiés de façon à rester congelés jusqu'à leur arrivée. Il faut veiller à ce que les réactifs ne soient pas inactivés par la pénétration de CO₂. Les réactifs déshydratés peuvent être expédiés aux températures ambiantes.

8. Labels, leaflets and certificates

Two labels, one printed in English and one in French, in black on white paper, shall be affixed to each final container and shall contain the following information:

- a. name and address of producer,
- b. the specificity of the reagent,
- c. name and amount of antiseptic and/or antibiotic, if present, or indication of absence,
- d. the volume or, when the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution,
- e. expiry date,
- f. identification,
- g. conditions of storage,
- h. results of the test for HB_sAg.

Moreover, the leaflet accompanying the containers shall include the following information:

- a. full name and address of producer,
- b. the recognised specificity of the reagent,
- c. the volume or, when the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution,
- d. date of last potency test,
- e. expiry date (if any),
- f. identification and (if possible) the name of the reagent,
- g. adequate description of the method of use recommended by the producer including technique, volume and dilution to be used,
- h. conditions of storage of unopened ampoules and precautions to be taken after opening,
- i. exact composition, including antiseptic and/or antibiotic if any,
- j. statement whether the product contains or does not contain material of human origin.
- k. the reaction score ++, -+, +-, --, and the values of coefficient r (serum/antigen).

Each consignment shall be accompanied by a certificate as provided in Article 4 of the Agreement and the Annexe to the present Protocol. Examples of label and leaflet are attached to the present Protocol.

8. Etiquettes, notices et certificats

Deux étiquettes, imprimées l'une en anglais et l'autre en français, en noir sur papier blanc, seront fixées sur chaque récipient définitif: elles contiendront les renseignements suivants:

- a. le nom et l'adresse du producteur,
- b. la spécificité du réactif,
- c. le nom et la quantité de l'antiseptique et/ou de l'antibiotique ou la mention de l'absence de ces substances,
- d. le volume ou, si le réactif est déshydraté, le volume et la composition du liquide nécessaire à sa reconstitution,
- e. la date de péremption,
- f. l'identification,
- g. les conditions de conservation,
- h. les résultats de l'épreuve AgHB_s.

En outre, la notice accompagnant chaque récipient comportera les renseignements suivants:

- a. le nom et l'adresse complets du producteur,
- b. la spécificité du réactif,
- c. le volume ou, si le réactif est déshydraté, le volume et la composition du liquide nécessaire à sa reconstitution,
- d. la date du dernier contrôle de l'activité,
- e. la date de péremption (le cas échéant),
- f. l'identification et (si possible) le nom du réactif,
- g. une description adéquate du mode d'emploi recommandé par le producteur, y compris la technique, le volume et la dilution à utiliser,
- h. les conditions de conservation des ampoules non ouvertes et les précautions à prendre après leur ouverture,
- i. la composition exacte, y compris, le cas échéant, les antiseptiques et/ou antibiotiques,
- j. l'indication de la présence éventuelle dans le produit d'éléments d'origine humaine,
- k. les résultats des réactions ++, -+, +-, --, et les valeurs du coefficient r (sérum/antigène).

Chaque envoi doit être accompagné d'un certificat conformément aux dispositions de l'article 4 de l'Accord et de l'Annexe au présent Protocole. Des exemples d'étiquette et de notice sont joints à ce Protocole.

SPECIFIC PROVISIONS*

* To be completed under Article 4, paragraph 4 of the European Agreement on the Exchange of Tissue-typing Reagents.

DISPOSITIONS PARTICULIERES*

* A compléter selon l'article 4, paragraphe 4, de l'Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires.

EXEMPLE D'ETIQUETTE
EXAMPLE OF LABELCONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-typing Reagents*

- | | |
|---|---|
| a. Laboratoire national de référence pour le groupage tissulaire:
1 Main Street, Metropolis,
Westland | a. National Tissue-typing Reference Laboratory:
1 Main Street, Metropolis,
Westland |
| b. Réactif pour groupage tissulaire:
anti-HLA-A1 | b. Tissue-typing reagent:
anti-HLA-A1 |
| c. Une solution de N_3Na à 1 g/l
a été ajoutée | c. N_3Na solution of 1 g/l has
been added |
| d. Volume: 1 ml | d. Volume: 1 ml |
| ou: Reconstituer avec 1 ml d'eau
distillée | or: To be reconstituted with 1 ml
of distilled water |
| e. Date de péremption:
5 décembre 1985 | e. Expiry date:
5 December 1985 |
| f. Identification | f. Identification |
| g. A conserver à: $-40^{\circ}C$ | g. To be stored at: $-40^{\circ}C$ |
| h. Résultat de l'épreuve AgHBs: . . . | h. Result of the test for
HBsAg: . . . |

Cette étiquette sera apposée sur chaque récipient définitif.
This label must be affixed to each final container.

EXEMPLE DE NOTICE
EXAMPLE OF LEAFLET

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-typing Reagents*

- | | |
|--|---|
| a. Nom et adresse complets du producteur | a. Full name and address of the producer |
| b. Réactif de groupe tissulaire: anti-HLA-A1 | b. Tissue-typing reagents: anti-HLA-A1 |
| c. Volume: 1 ml
(ou: reconstituer avec 1 ml d'eau distillée) | c. Volume: 1 ml
(or: to be reconstituted with 1 ml of distilled water) |
| d. Date du dernier contrôle d'activité: | d. Date of last potency test: |
| e. Date de péremption: | e. Expiry date: |
| f. Identification et (si possible) nom du réactif: | f. Identification and (if possible) name of the reagent: |
| g. Mode d'emploi; technique à utiliser: Lymphocytotoxicité NIH, etc. | g. Method of use; technique to be used: NIH Lymphocytotoxicity, etc. |
| h. A conserver à: (température, . . .) | h. To be stored at: (temperature, . . .) |
| i. Composition | i. Composition |
| j. Le réactif contient du sérum humain | j. The reagent contains human serum |
| k. Résultats de réactions:
++ -+ +- --
30 0 1 300
Sérum/antigène r = 0,90 | k. Reaction score:
++ -+ +- --
30 0 1 300
Serum/antigen r = 0,90 |

Cette notice accompagnera le colis renfermant plusieurs récipients définitifs.
This leaflet must accompany a container enclosing several final containers.

ANNEXE AU PROTOCOLE
ANNEX TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-typing Reagents*

Certificat (Article 4 de l'Accord)
Certificate (Article 4 of the Agreement)

**A NE PAS DÉTACHER DE L'ENVOI
NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT**

.....	19
(lieu)	(date)
(place)	(date)
Nombre de colis Number of packages	Le soussigné déclare que l'envoi cité en marge The undersigned certifies that the shipment specified in the margin
.....	préparé sous la responsabilité de
.....	prepared under the responsibility of
Marqué(s) Marked
.....	l'une des organisme visés à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux spécification de l'article 5 du Protocol à cet Accord et doit être délivré immédiatement au destinataire (nom et lieu)
.....	one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement, is in conformity with the specifications of Article 5 of the Protocol to the Agreement and must be delivered immediately to the consignee (name and place)
Identification Identification	(nom et lieu)
.....	(name and place)
.....
.....
	(cachet) (signature) (qualité)
	(stamp) (signature) (title)

C. VERTALING

Zie *Trb.* 1977, 153 en *Trb.* 1978, 85.

De vertaling van het in rubriek B afgedrukte gewijzigde Protocol bij de onderhavige Overeenkomst luidt als volgt:

Protocol bij de Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia voor weefseltypering

ALGEMENE BEPALINGEN

1. Specificiteit

A. Reagentia voor weefseltypering te gebruiken bij cytotoxische technieken op lymphocyten

Deze reagentia moeten, wanneer zij worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek, reageren met alle lymphocyten waarvan men weet dat ze het antigeen (de antigenen) bevatten, overeenkomende met de specificiteit(en) vermeld op het etiket. Ze mogen niet reageren met cellen waarvan men weet dat ze dit antigeen (deze antigenen) niet bevatten. Indien een enkel reagens niet aan deze voorwaarden voldoet, dient een combinatie van vier sera van dezelfde specificiteit tegelijk te worden gebruikt. In dit geval dienen ten minste drie sera te reageren met elk lymphocytspecimen dat het overeenkomende antigeen bevat en omgekeerd dient er niet meer dan een te reageren met cellen die dit antigeen niet bevatten.

Wanneer deze reagentia worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek mogen er geen storende serologische verschijnselen voorkomen als:

- a. prozone-effect;
- b. anticomplementariteit.

B. Reagentia voor weefseltypering voor gebruik bij een complementfixatietechniek op bloedplaatjes

Deze reagentia moeten, wanneer zij worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek, complementfixatie geven met alle bloedplaatjes waarvan men weet dat ze het antigeen (de antigenen) bevatten, overeenkomende met de specificiteit(en) vermeld op het etiket. Zij mogen geen complementfixatie geven met bloedplaatjes waarvan men weet dat ze dit antigeen (deze antigenen) niet bevatten. Indien een enkel reagens niet aan deze voorwaarden voldoet, dient een combinatie van vier sera van dezelfde specificiteit tegelijk te worden gebruikt. In dit geval dienen ten minste drie sera te reageren met elk specimen bloedplaatje dat het overeenkomende antigeen bevat en omgekeerd dient er niet meer dan een te reageren met cellen die dit antigeen niet bevatten.

Wanneer deze reagentia worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek mogen er geen storende serologische verschijnselen voorkomen als:

- a. prozone-effect;
- b. anticomplementariteit.

2. Sterkte

A. Reagentia voor weefseltypering te gebruiken bij cytotoxische technieken op lymphocyten

De titer van het reagens wordt bepaald door opeenvolgende tweevoudige oplossingen te maken van het serum dat wordt bestudeerd in een niet-actief AB-serum of in een ander passend verdunningsmiddel van een donor die negatief is voor het antigeen (de antigenen), overeenkomende met de antistof(fen) in het reagens, en die ook niet geïmmuniseerd mag zijn tegen weefselantigenen als gevolg van transfusie, zwangerschap of door andere middelen. Elke oplossing wordt dan onderzocht met lymphocyten waarvan men weet dat ze het (de) overeenkomende antigeen (antigenen) bevatten in het reagens, waarbij de door de producent aanbevolen techniek wordt toegepast. De titer is het omgekeerde van het getal dat de hoogste serumoplossing aangeeft, waarin een duidelijke positieve reactie voorkomt; hierbij wordt de oplossing berekend zonder rekening te houden met het volume van de cellulaire suspensie of enige andere toevoeging aan het totale volume.

B. Reagentia voor weefseltypering voor gebruik bij een complement-fixatietechniek op bloedplaatjes

De titer van het reagens wordt bepaald door opeenvolgende tweevoudige oplossingen te maken van het serum dat wordt bestudeerd in een oplossing die niet-actief AB-serum in een Veronal-buffer bevat in een verhouding 1 op 100. Elk serum wordt dan onderzocht met bloedplaatjes waarvan men weet dat ze het antigeen bevatten dat homoloog is met de antistoffen in het reagens, waarbij de door de producent aanbevolen techniek wordt toegepast. De titer is het omgekeerde van het getal dat de hoogste serumoplossing aangeeft waarin een duidelijke positieve reactie voorkomt; hierbij wordt de oplossing berekend zonder rekening te houden met het volume van de cellulaire suspensie of enige andere toevoeging aan het totale volume.

Overige bepalingen betreffende reagentia voor weefseltypering, te gebruiken zowel bij cytotoxische technieken op lymphocyten als bij reagentia te gebruiken bij een complement-fixatietechniek op bloedplaatjes:

3. Wijze van bewaren

Reagentia voor weefseltypering kunnen worden bewaard in vloeibare of droge vorm. Vloeibare reagentia moeten worden bewaard bij een temperatuur die niet boven -40°C komt, gedroogde reagentia bij een temperatuur die niet boven $+4^{\circ}\text{C}$ komt.

Het ontdooien en opnieuw invriezen van de reagentia gedurende de periode van opslag moet zoveel mogelijk worden vermeden.

Gedroogde reagentia moeten worden bewaard in een atmosfeer van edelgasen of in vacuo in de container waarin ze werden gedroogd en die moet worden gesloten ten einde vocht buiten te sluiten. Een gedroogd reagens mag niet meer dan 0,5% van zijn gewicht verliezen wanneer het onderzocht wordt door verder drogen boven fosforpentoxide, onder een kwikdruk die niet meer bedraagt dan 0,02 mm gedurende 24 uur.

De reagentia moeten worden bereid met de nodige aseptische voorzorgsmaatregelen en moeten vrij zijn van bacteriologische besmetting. Ten einde bacteriologische groei te voorkomen kan de producent ertoe overgaan aan het reagens een antisepticum en/of antibioticum toe te voegen. In dergelijke gevallen moet het reagens blijven voldoen aan de vereisten voor specificiteit en sterkte bij aanwezigheid van de toegevoegde stof.

Het bovengenoemde is ook van toepassing op alle andere additieven zoals antistollingsmiddelen. De reagentia moeten, na ontdooiing of reconstructie, doorzichtig zijn en mogen geen bezinksel, gel of zichtbare deeltjes bevatten.

4. Stabiliteit en vervaldatum

Elk reagens moet, wanneer het onder de juiste omstandigheden is opgeslagen, de vereiste eigenschappen gedurende ten minste één jaar behouden.

De vervaldatum van een reagens in vloeibare staat, zoals aangegeven op het etiket, mag niet meer dan één jaar liggen na de datum van de laatste sterktetest met bevredigend resultaat. De vervaldatum kan telkens voor een periode van een jaar worden verlengd door herhaling van de sterktetest.

5. Bereiding en volume

Reagentia voor weefseltypering moeten zodanig en in zulke hoeveelheden worden bereid dat de hoeveelheid reagens in elke container voldoende is voor het doen van proeven met onbekende cellen, alsmede voor het doen van proeven met positieve en negatieve controlecellen.

De inhoud van een container moet zodanig zijn dat deze, indien nodig, kan worden gebruikt voor het uitvoeren van de sterktetests als in dit Protocol omschreven.

6. Bewaring van de resultaten en monsters

Het producerend laboratorium dient aantekening te houden van alle handelingen verricht in de produktie en controle van reagentia voor weefselypering. Het laboratorium dient voldoende monsters van alle afgegeven reagentia aan te houden tot redelijkerwijs kan worden aangenomen dat de desbetreffende partij niet langer wordt gebruikt.

7. Verzending

Bevoren reagentia moeten worden verzonden op zodanige wijze dat ze in bevroren toestand blijven totdat ze zijn aangekomen. Er dient gezorgd te worden voor de bescherming van reagentia tegen neutralisatie door toetreding van CO_2 . Gedroogde reagentia kunnen worden verzonden bij omgevingstemperatuur.

8. Etiketten, bijsluiters en verklaringen

Twee etiketten, één gedrukt in het Engels en één in het Frans, in zwarte letters op wit papier, moeten worden bevestigd op iedere eindcontainer en moeten de volgende gegevens bevatten:

- a. naam en adres van de producent;
- b. de specificiteit van het reagens;
- c. naam en hoeveelheid van het eventueel aanwezige antisepticum en/of antibioticum of een aanduiding van de afwezigheid daarvan;
- d. het volume of, wanneer het reagens gedroogd is, het volume en de samenstelling van de vloeistof nodig voor reconstructie;
- e. vervaldatum;
- f. identificatie;
- g. wijze van bewaring;
- h. resultaten van de HB_{50} Ag proef.

Bovendien moet de bijsluiter die bij de containers hoort, de volgende gegevens bevatten:

- a. volledige naam en volledig adres van de producent;
- b. de specificiteit van het reagens;
- c. het volume of, wanneer het reagens gedroogd is, het volume en de samenstelling van de vloeistof nodig voor reconstructie;
- d. de datum van de laatste sterktest;
- e. eventuele vervaldatum;
- f. de identificatie en (indien mogelijk) de naam van het reagens;
- g. een door de producent aanbevolen duidelijke gebruiksaanwijzing, daarbij inbegrepen de te gebruiken techniek en oplossing en het te gebruiken volume;
- h. de wijze van bewaring van ongeopende ampullen en de voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen na opening;
- i. de juiste samenstelling met inbegrip van een eventueel toegevoegd antisepticum en/of antibioticum;

j. een verklaring waaruit blijkt of het produkt al of niet stoffen van menselijke oorsprong bevat;

k. de resultaten van de reacties ++, -+, +-, --, en de waarden van de coëfficiënt r (serum/antigeen).

Elke zending moet worden vergezeld van een certificaat zoals bepaald in artikel 4 van de Overeenkomst en de Bijlage bij dit Protocol. Een voorbeeld van het etiket en van de bijsluiter is aan dit Protocol gehecht.

BijZONDERE BEPALINGEN*)

*) Te voltooien overeenkomstig het bepaalde in artikel 4, vierde lid, van de Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia voor weefseltypering.

VOORBEELD VAN EEN ETIKET
RAAD VAN EUROPA*Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling
van reagentia voor weefseltypering*

- a. Nationaal referentie-laboratorium voor weefseltypering:
1 Main Street, Metropolis, Westland
- b. Reagens voor weefseltypering anti-HLA-A1
- c. Een N_3Na oplossing van 1 g per liter is toegevoegd
- d. Volume: 1 ml
of: Te reconstrueren met 1 ml gedistilleerd water
- e. Vervaldatum: 5 december 1985
- f. Identificatie
- g. Te bewaren bij $-40^\circ C$
- h. Resultaat van de HBsAg proef: . . .

Dit etiket dient te worden bevestigd aan iedere eindcontainer.

VOORBEELD VAN EEN BIJSLUITER
RAAD VAN EUROPA

*Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling
van reagentia voor weefseltypering*

- a. Volledige naam en volledig adres van de producent
- b. Reagentia voor weefseltypering anti-HLA-A1
- c. Volume: 1 ml
(of: Te reconstrueren met 1 ml gedistilleerd water)
- d. Datum van de laatste sterktest
- e. Vervaldatum
- f. Identificatie en (indien mogelijk) naam van het reagens
- g. Gebruiksaanwijzing; te gebruiken techniek; NIH-lymphocytotoxiciteit, enz.
- h. Te bewaren bij: (temperatuur, . . .)
- i. Samenstelling
- j. Het reagens bevat menselijk serum
- k. Resultaten van reacties:

++	-+	+-	---
30	0	1	300

Serum/antigeen $r = 0,90$

Deze bijsluiter dient te worden gevoegd bij een pakket dat verscheidene eindcontainers bevat.

BIJLAGE BIJ HET PROTOCOL
RAAD VAN EUROPA

*Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling
van reagentia voor weefseltypering*

Verklaring (artikel 4 van de Overeenkomst)

NIET VAN DE ZENDING VERWIJDEREN

....., 19

(plaats) (datum)

Aantal Ondergetekende verklaart, dat de zending gespecificeerd
pakketten in de marge

..... bereid onder verantwoordelijkheid van

Gemerkt

.....

 een van de instellingen als bedoeld in artikel 6 van de Overeen-
komst, in overeenstemming is met de voorschriften

Identificatie van artikel 5 van het Protocol behorend bij de Overeenkomst
..... en dat deze zending onmiddellijk moet worden afgeleverd
aan de geadresseerde (naam en plaats)

 (naam en plaats)

.....

(stempel) (ondertekening) (functie)

D. PARLEMENT

Zie *Trb.* 1978, 85.

In overeenstemming met artikel 60, tweede lid, van de Grondwet is het in rubriek B van *Trb.* 1978, 85 afgedrukte, op 7 april 1978 gewijzigde Protocol bij de onderhavige Overeenkomst bij brieven van 29 augustus 1978 medegedeeld aan de Eerste en de Tweede Kamer der Staten-Generaal.

Het in rubriek B hierboven afgedrukte gewijzigde Protocol bij de onderhavige Overeenkomst behoeft ingevolge additioneel artikel XXI, eerste lid, onderdeel b, juncto artikel 62, eerste lid, letter b, van de Grondwet naar de tekst van 1972, niet de goedkeuring van de Staten-Generaal.

E. BEKRACHTIGING

Zie *Trb.* 1977, 153 en *Trb.* 1978, 85.

Behalve de aldaar genoemde hebben nog de volgende Staten in overeenstemming met artikel 7, tweede lid, van de Overeenkomst een akte van bekrachtiging of aanvaarding nedergelegd bij de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa:

Denemarken	5 juli 1978
België	13 september 1979
Liechtenstein	27 januari 1983
Italië	15 juni 1983

G. INWERKINGTREDING

Zie *Trb.* 1977, 153 en *Trb.* 1978, 85.

Voor de in rubriek H genoemde gebieden zijn de bepalingen van de Overeenkomst, met Protocol, op 6 mei 1980 in werking getreden.

Het in rubriek B hierboven afgedrukte Protocol geldt vanaf 28 maart 1985.

H. TOEPASSELIJKVERKLARING

In overeenstemming met haar artikel 10, tweede lid, is de Overeenkomst, zoals gewijzigd, toepasselijk verklaard door het Verenigd Koninkrijk van Groot-Brittannië en Noord-Ierland op:

het baljuwschap Jersey	6 mei 1980
het baljuwschap Guernsey	6 mei 1980
het eiland Man	6 mei 1980

J. GEGEVENS

Zie *Trb.* 1977, 153 en *Trb.* 1978, 85.

Voor het op 5 mei 1949 te Londen tot stand gekomen Statuut van de Raad van Europa zie ook *Trb.* 1979, 40.

Uitgegeven de *negenentwintigste* juli 1985.

De Minister van Buitenlandse Zaken,

H. VAN DEN BROEK

TRACTATENBLAD

VAN HET

KONINKRIJK DER NEDERLANDEN

JAARGANG 1985 Nr. 105

HERDRUK

In het Tractatenblad jaargang 1985 nr. 105 betreffende „Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia voor weefseltypering” komen door een technische onvolkomenheid fouten voor in de Franse tekst op pagina 14.

Middels deze herdruk kunt u de foutieve pagina's 13 en 14 vervangen door de gewijzigde versie.

EXEMPLE DE NOTICE
EXAMPLE OF LEAFLET

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-typing Reagents*

- | | |
|--|---|
| a. Nom et adresse complets du producteur | a. Full name and address of the producer |
| b. Réactif de groupage tissulaire: anti-HLA-A1 | b. Tissue-typing reagents: anti-HLA-A1 |
| c. Volume: 1 ml
(ou: reconstituer avec 1 ml d'eau distillée) | c. Volume: 1 ml
(or: to be reconstituted with 1 ml of distilled water) |
| d. Date du dernier contrôle d'activité: | d. Date of last potency test: |
| e. Date de péremption: | e. Expiry date: |
| f. Identification et (si possible) nom du réactif: | f. Identification and (if possible) name of the reagent: |
| g. Mode d'emploi; technique à utiliser: Lymphocytotoxicité NIH, etc. | g. Method of use; technique to be used: NIH Lymphocytotoxicity, etc. |
| h. A conserver à: (température, . . .) | h. To be stored at: (temperature, . . .) |
| i. Composition | i. Composition |
| j. Le réactif contient du sérum humain | j. The reagent contains human serum |
| k. Résultats de réactions:
++ -+ +- --
30 0 1 300
Sérum/antigène r = 0,90 | k. Reaction score:
++ -+ +- --
30 0 1 300
Serum/antigen r = 0,90 |

Cette notice accompagnera le colis renfermant plusieurs récipients définitifs.
This leaflet must accompany a container enclosing several final containers.

ANNEXE AU PROTOCOLE
ANNEX TO THE PROTOCOLCONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires**European Agreement on the Exchange of
Tissue-typing Reagents*Certificat (Article 4 de l'Accord)
Certificate (Article 4 of the Agreement)A NE PAS DÉTACHER DE L'ENVOI
NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

.....	19.....	
	(lieu)	(date)
	(place)	(date)
Nomhre de colis Number of packages	Le soussigné déclare que l'envoi cité en marge	
	The undersigned certifies that the shipment specified in the	
	margin	
.....	préparé sous la responsabilité de	
.....	prepared under the responsibility of	
Marqué(s) Marked	
.....	l'un des organismes visés à l'article 6 de l'Accord, est conforme	
.....	aux spécifications de l'article 5 du Protocole à cet Accord et doit	
.....	être délivré immédiatement au destinataire (nom et lieu)	
Identification Identification	in conformity with the specifications of Article 5 of the	
.....	Protocol to the Agreement and must be delivered immediately to	
.....	the consignee (name and place)	
.....	(nom et lieu)	
.....	(name and place)	
	
	
	
	(cachet)	(signature)
	(stamp)	(signature)
		(qualité)
		(title)