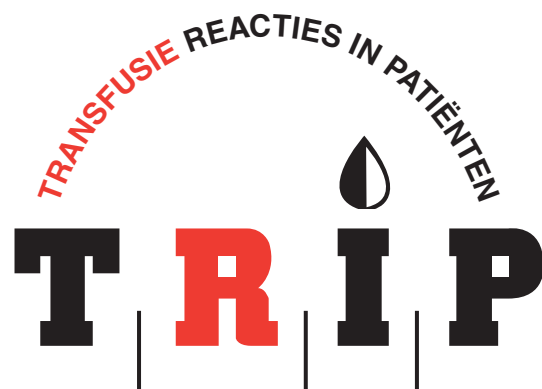


# TRIP rapport 2008

## Weefselvigilantie





Het TRIP rapport 2008 omtrent weefselvigilantiemeldingen in Nederland in 2008 verschijnt onder redactie en verantwoordelijkheid van de Stichting TRIP (Transfusie Reacties In Patiënten).

ISBN 978-90-78631-05-7

# | Inhoudsopgave |

Woord vooraf		3
Samenvatting		4
Executive summary		5
Hoofdstuk 1	Inleiding	6
Hoofdstuk 2	Participatie	8
Hoofdstuk 3	Meldingen 2008	10
Hoofdstuk 4	Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen (conform EU wetgeving)	15
Hoofdstuk 5	Conclusies en aanbevelingen	16

## | Woord vooraf |

Voor u ligt het eerste zelfstandig gepubliceerde rapport weefselvigilantie. Over de meldjaren 2006 en 2007 is de rapportage van hemo- en weefselvigilantie gecombineerd in één rapport. Inmiddels is echter duidelijk geworden dat de beroepsgroepen die zich bezig houden met weefselvigilantie wezenlijk verschillen van de beroepsgroepen betrokken bij de hemovigilantie. Het ligt daarom voor de hand om de hemo- en weefselvigilantie rapportages te scheiden.

Het aantal meldingen van bijwerkingen en incidenten bij de toepassing van weefsels en cellen verdubbelt sinds de start in 2006 ongeveer ieder jaar. Het is echter wel opmerkelijk dat de volgens de Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal verplichte weefselvigilantie onder de gebruikers van cellen en weefsels nog maar bij een derde van de ziekenhuizen en fertiliteitsklinieken geïmplementeerd is, zoals blijkt uit de participatiecijfers. Van veel ziekenhuizen is niet bekend of zij weefsels en cellen toepassen, maar bijvoorbeeld op grond van de wijdverbreide toepassing van intra-uteriene inseminaties mag worden aangenomen dat de meerderheid nog niet aan de wettelijke bepalingen voldoet. Gelukkig is de participatie van de distributeurs van weefsels en cellen (weefselinstellingen/orgaanbanken buiten de ziekenhuizen en fertiliteitsklinieken) veel beter.

Zoals u in dit rapport kunt lezen is een belangrijk aantal meldingen gedaan over transplantatie van reproductieve cellen. Zonder twijfel heeft de verantwoordelijkheid die de beroepsgroep van de klinisch embryologen zelf genomen heeft door het ontwikkelen en implementeren van een richtlijn voor het melden van bijwerkingen en voorvallen hier een belangrijke rol bij gespeeld. Dit initiatief verdient navolging door andere beroepsgroepen, die weefsel en cellen toepassen en biedt de mogelijkheid om zelf kaders te scheppen voor het melden van bijwerkingen en voorvallen en zo een belangrijke bijdrage te leveren aan de veiligheid van transplantatie van weefsels en cellen.

Ik beveel dit rapport van harte bij u aan en hoop dat het een stimulans zal zijn om ook in uw instelling de weefselvigilantie te implementeren of te verbeteren.

Prof. Dr. René R. P. de Vries  
Voorzitter Bestuur TRIP

# | Samenvatting |

Het TRIP (Transfusie Reacties in Patiënten) Landelijk Hemovigilantie Bureau is medio 2006 op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport gestart met het implementeren van weefselvigilantie met als doel het inventariseren, registreren en rapporteren over de veiligheid bij transplantatie van menselijke weefsels en cellen. In het kader van de verplichte meldingen onder de Europese richtlijn 2004/23/EG verzorgt TRIP namens de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) de verplichte jaaroverzichten van ernstige ongewenste bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen die aan de Europese Commissie gestuurd moeten worden.

Na ontvangst worden de meldingen van ongewenste bijwerkingen en voorvallen beoordeeld door de staf van het TRIP bureau en zonodig worden aanvullende vragen gesteld. Voor definitieve vaststelling en rapportage worden de meldingen beoordeeld door de Adviescommissie bestaande uit deskundigen op het gebied van weefsel- en celtransplantatie.

## Bevindingen

De participatie van toepassers van weefsels en cellen, ziekenhuizen en fertiliteitsklinieken, laat met 37,0% nog veel te wensen over, terwijl de distributeurs van weefsels en cellen, weefselinstellingen/ orgaanbanken, met 87,5 % goede participatie laten zien. De sluitingsdatum voor het rapport was 1 april 2009.

Over het meldjaar 2008 zijn 41 meldingen ontvangen, waarvan 30 zijn beoordeeld als ernstige bijwerking of ernstig voorval; 29 zijn opgenomen in het jaaroverzicht voor de IGZ. Onderverdeeld naar weefsel/celsoort betreffen 24 meldingen voortplantingscellen, er waren negen meldingen bij perifere bloedstamceltransplantatie, vijf bij huidtransplantatie en drie bij corneatransplantatie. Er zijn 12 bijwerkingen en 29 voorvallen gemeld, waarvan 23 bij voortplantingscellen. Het hoge aantal meldingen bij voortplantingscellen is te verklaren door het invoeren van de richtlijn 'Het melden van ernstige voorvallen, bijwerkingen en calamiteiten bij de toepassing van gameten en/of embryo's tijdens geassisteerde voortplanting' van de klinisch embryologen. Deze richtlijn benoemt alle voorvallen waarbij er verlies is van weefsels of cellen als ernstig en deze moeten daarom gemeld worden.

## Conclusies en aanbevelingen

De participatie van de ziekenhuizen en de weefselinstellingen vertoont een toename ten opzichte van 2007, maar er is nog steeds onvoldoende volledige informatie beschikbaar over de aantallen gedistribueerde en toegepaste cellen en weefsels. Er is een aanzienlijke toename van het aantal meldingen van ongewenste bijwerkingen en voorvallen met name bij voortplantingscellen. De participatie van de ziekenhuizen moet verder verbeterd worden en de beroepsgroepen die weefsels en cellen toepassen moeten overwegen een richtlijn analoog aan die van de klinisch embryologen op hun vakgebied in te voeren.

## | Executive summary |

In 2006 the TRIP (Transfusion Reactions in Patients) foundation and its National Hemovigilance Office introduced tissue vigilance. The objective is to make an inventory of the use of human tissues and cells in the Netherlands and to receive and analyse reports on adverse reactions and incidents associated with the use of tissues and cells. The reporting system has been designed to be compliant with the requirements of the European tissue directive 2004/23/EC and its daughter directives. TRIP provides scientific analysis and prepares the annual overview of serious adverse reactions and events for submission to the European Commission. TRIP is assisted by a medical advisory committee of representatives of professional bodies involved in the production or application of human tissues and cells.

TRIP staff assess all reports and if necessary further clarification is requested. The reports are reviewed by the medical advisory committee prior to formal acceptance and inclusion in the report. The closing date for inclusion in this report was April 1st 2009.

### **Results**

Participation by hospitals and fertility clinics responsible for the application of tissues and cells is not yet satisfactory at 37.0%. It is possible that some hospitals do not actually use any tissue or cells but this information has not been received. Among licensed tissue establishments (excluding hospitals) the participation is more satisfactory at 87.5%.

A total of 41 reports was received in 2008; 29 were incidents and 12 adverse reactions. Twenty-four reports involve reproductive cells (23 of these were incidents), nine concern peripheral blood stem cells, five skin, and three corneas. Thirty of the reports were judged to be serious adverse reactions or events and 29 were relevant for inclusion in the annual overview for the European Commission. The relatively high number of reports on the reproductive technologies is explained by the introduction of a professional guideline ('Reporting of serious incidents, reactions and calamities associated with the use of gametes and / or embryos in assisted reproduction') by the clinical embryologists. This guideline regards all incidents with loss of tissues or cells as serious and reportable.

### **Conclusions and recommendations**

Participation by hospitals and tissue establishments has improved since 2007, but the information on numbers of distributed and applied tissues and cells has not yet reached a satisfactory level. The number of reports on adverse reactions and events has increased, particularly those concerning reproductive technologies. Participation by hospitals must be improved and other medical professional associations should consider developing guidelines on vigilance and reporting analogous to that of the clinical embryologists.

# 1. | Inleiding |

Onder weefselvigilantie wordt verstaan: het systematisch monitoren van ernstige voorvallen en bijwerkingen in de gehele keten van menselijke lichaamsmaterialen met het doel te komen tot een veiliger en effectiever gebruik van weefsels en cellen.

In 2005 is TRIP gestart met het voorbereidingstraject voor het ontwikkelen van een meldingsstelsysteem voor ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij lichaamsmaterialen op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) naar aanleiding van de EU richtlijn 2004/23/EG die in april 2006 in werking is getreden. Deze richtlijn bevat kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen. Artikel 11 van deze richtlijn is gewijd aan de melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen. Hierin is bepaald dat iedere lidstaat van de EU een meldingssysteem moet invoeren.

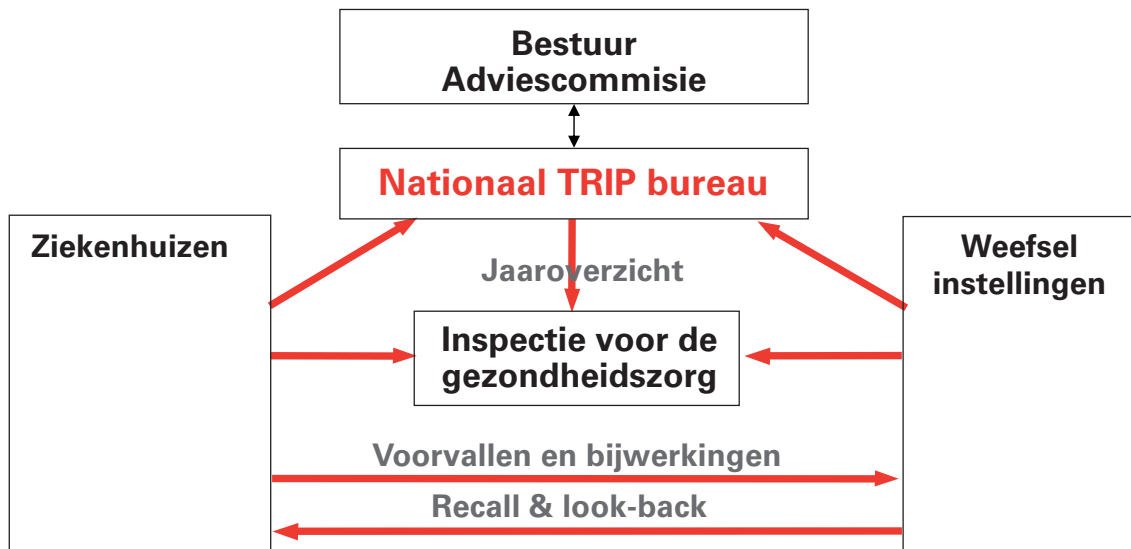
In het voorbereidingstraject is de richtlijn grondig bestudeerd en heeft een inventarisatie plaatsgevonden van de lichaamsmaterialen die worden toegepast naast een inventarisatie van zorginstellingen, weefselinstellingen en orgaanbanken die onder de richtlijn vallen. Hierbij is nadrukkelijk gevraagd naar de inbreng en visie van de toekomstige melders. In augustus 2006 zijn beroepsverenigingen, zorginstellingen en weefselinstellingen geïnformeerd over het starten van de pilot van het meldingssysteem. De melders is verzocht om ook minder ernstige voorvallen en bijwerkingen te melden ten behoeve van de pilot om het inzicht in de mogelijke voorvallen en bijwerkingen te vergroten.

In januari 2007 is de Nederlandse Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (WVKL) uit 2003 aangepast aan de EU richtlijn 2004/23/EG. Hierin is bepaald dat een weefselinstelling een verantwoordelijk persoon moet aanwijzen (artikel 4.4) die o.a. zorg draagt voor het melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen (artikel 8.1), dat vanaf het in werking treden van deze wet niet meer vrijwillig is. Zorginstellingen zijn verplicht om melding te doen aan de weefselinstellingen van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen die mogelijk van invloed zijn op de kwaliteit of veiligheid van menselijke weefsels en cellen. Weefselinstellingen zijn verplicht om ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen (die mogelijk van invloed zijn op de kwaliteit of veiligheid van menselijke weefsels en cellen) te melden aan de bevoegde autoriteit, de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). TRIP registreert alle meldingen ten behoeve van analyse en rapportage met het doel om de veiligheid in de keten te verbeteren en draagt daarbij zorg voor het zonnig ontduddelen.

In 2007 is een Adviescommissie samengesteld om de medewerkers van het TRIP bureau en het bestuur van TRIP te adviseren bij het opzetten van de weefselvigilantie. De leden zijn afkomstig uit diverse beroepsverenigingen en weefselinstellingen en zijn deskundig op het gebied van lichaamsmaterialen. De Adviescommissie beoordeelt tevens de binnengekomen meldingen en adviseert welke meldingen vallen onder de EU richtlijn. TRIP verzorgt namens de IGZ de verplichte jaaroverzichten van ernstige ongewenste bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen die aan de Europese Commissie gestuurd moeten worden. *Figuur 1* toont de communicatielijnen rondom het melden. Nadrukkelijk blijven de instellingen zelf verantwoordelijk voor de melding, waar nodig, aan de IGZ; TRIP en de IGZ wisselen geen informatie uit omtrent individuele meldingen. Daarom

verzoekt TRIP de instellingen om van meldingen aan de Inspectie steeds afschrift aan TRIP te sturen.

In een aantal ziekenhuizen en weefselinstellingen is inmiddels een verantwoordelijk persoon aangesteld in de functie van weefselvigilantiefunctionaris of -coördinator. In de ziekenhuizen en fertilitieitklinieken is dit in 37% (40/108) het geval en bij de weefselinstellingen in 87,5% (14/16 instellingen).



**Figuur 1** Stroomschema t.a.v. weefselmeldingen

TRIP heeft voor het melden van bijwerkingen en voorvallen meldingsformulieren beschikbaar op de website ([www.tripnet.nl](http://www.tripnet.nl)). Een digitaal meldsysteem vergelijkbaar met de hemovigilantie is in voorbereiding. TRIP heeft zich ook in 2008 ingespannen om de weefselvigilantie verder te implementeren en de noodzaak van het melden voor verbetering van de kwaliteit en veiligheid bij het toepassen van lichaamsmaterialen te promoten.



## 2. | Participatie |

Bij de participatie onderscheidt TRIP twee categorieën instellingen: ten eerste de toepassers van weefsels en cellen: ziekenhuizen en fertiliteitklinieken en ten tweede de distributeurs van weefsels en cellen: weefselinstellingen en orgaanbanken.

De definities uit de Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal:

*Een weefselinstelling is een weefselbank, een ziekenhuisafdeling of een andere instantie waar werkzaamheden met betrekking tot het bewerken, conserveren, bewaren of distribueren van lichaamsmateriaal worden uitgevoerd. Een weefselinstelling kan ook verantwoordelijk zijn voor het verkrijgen of het testen van weefsels en cellen.*

*Een orgaanbank is een erkende weefselinstelling die lichaamsmaterialen in ontvangst neemt na het verkrijgen daarvan.*

In de ziekenhuizen worden lichaamsmaterialen voornamelijk toegepast. Een ziekenhuis kan ook een weefselinstelling zijn als het werkzaamheden met betrekking tot het bewerken, conserveren, bewaren of distribueren uitvoert. Voor het verrichten van werkzaamheden door een weefselinstelling zijn erkenningen verplicht ([www.farmatec.nl](http://www.farmatec.nl)). Veel ziekenhuizen zullen intra-uteriene inseminaties doen, hetgeen in verband met het bewerken van het semen erkenningsplichtig is.

De participatie van ziekenhuizen en weefselinstellingen/orgaanbanken aan het meldingssysteem van voorvallen en bijwerkingen bij de toepassing van lichaamsmaterialen bepaalt in grote mate de waarde van de registratie en het inzicht in kwaliteit en veiligheid van lichaamsmaterialen. Ook de kwaliteit van de ingezonden informatie is daarbij van belang. Participatie betreft enerzijds het insturen van meldingen aan TRIP en – indien relevant – aan een weefselinstellingen en/of de IGZ. Anderzijds dienen ieder jaar de aantallen opgegeven te worden van de eenheden van de diverse soorten weefsels en cellen.

Er is een toename in de participatie van de ziekenhuizen en weefselinstellingen vergeleken met 2007. In 2008 hebben 40 van de 108 (37,0%) met toepassing op de mens belaste organisaties (ziekenhuizen en fertiliteitklinieken) deelgenomen aan de registratie door informatie aan TRIP beschikbaar te stellen over de toegepaste weefsels en cellen en/of over het optreden van ongewenste voorvallen en/of bijwerkingen. Van de 40 toepassers hebben 20 ziekenhuizen aangegeven dat er geen voorvallen of bijwerkingen te melden waren. Twee ziekenhuizen hebben aangegeven dat zij geen weefsels of cellen toepassen. Het is nog niet van alle ziekenhuizen bekend of er daadwerkelijk weefsels worden toegepast. Tien ziekenhuizen hebben meldingen gedaan van ongewenste voorvallen en/of bijwerkingen. Van de weefselinstellingen/orgaanbanken hebben 14 van de 16 (87,5 %) deelgenomen aan de registratie: twee hebben melding(en) gedaan aan TRIP en 11 weefselinstellingen hebben aangegeven dat er geen voorvallen of bijwerkingen te melden waren; daarnaast werd één weefselinstelling in de loop van 2008 opgeheven.

De cijfers geven aan dat er inmiddels een goede participatie is van de weefselinstellingen/orgaanbanken, maar dat de participatie van de ziekenhuizen verbeterd moet worden. *Tabel 1* toont een overzicht van ontvangen informatie over gedistribueerde en toegepaste weefsels en cellen. De distributiecijfers zijn afkomstig van 14 van de 16 weefselinstellingen. De cijfers over de toegepaste weefsels in de ziekenhuizen zijn helaas zeer onvolledig. Als een ziekenhuis deze informatie niet kan

leveren (of niet zeker kan aangeven dat er geen menselijk lichaamsmateriaal wordt toegepast), kan gesteld worden dat de directie van de instelling niet zeker is dat aan alle verplichtingen (erkenningen, traceerbaarheid, vigilantiemeldingen) is voldaan.

**Tabel 1 Gedistribueerde en toegepaste menselijke weefsels en cellen in 2008**

Type	Gedistribueerd <sup>1</sup>	Toegepast <sup>2</sup>
Huid	2274885 cm2	30050 cm2 (140 cm2 gekweekte huid)
Bot	71 Bot 5190 Chips 2155 Heupkoppen	45 Bot 426 Chips 397 Heupkoppen
Kraakbeen	15	* 7
Fascie, meniscus, pees	240 Pezen	12 Meniscus 29 Fascia
Oculair weefsel	1223 Cornea 298 Sclera 60 Amnion	165 Cornea 25 Sclera 7 Amnion
Gehoorbeentjes	0	* 3
Cardiovasculair weefsel, hartkleppen, vaten en patches	106 Hartkleppen 39 Vaten en patches	*186 Hartkleppen 32 Vaten en patches
Hematopoëtische stamcellen (niet-verwante donoren)	17 Beenmerg 28 PBSC 19 Navelstrengbloed 15 Donorlymfocyten	* 95 Beenmerg 49 PBSC 2 Navelstrengbloed
Hematopoëtische stamcellen (verwante donoren en autologe procedures)		349 Autoloog 187 Verwant 34 Donorlymfocyten
Voortplantingscellen		4190 Semen (donor) 8872 Semen (partner) 1378 Ovum 6496 Embryo's
Overige weefsels		4 Eilandjes v Langerhans 25 Mesenchymale stamcellen

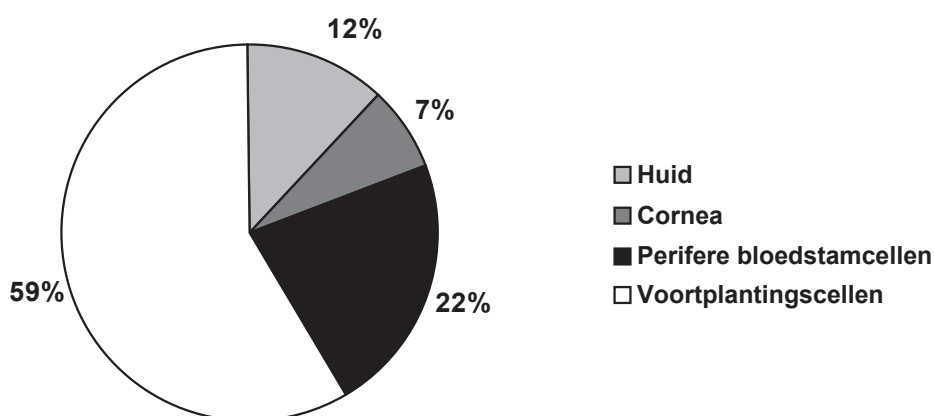
<sup>1</sup> Informatie van 14 van de 16 weefselinstellingen/orgaanbanken

<sup>2</sup> Informatie van 40 van de 104 ziekenhuizen en 4 fertiliteitklinieken

\*Informatie onvoldoende betrouwbaar bekend. Sommige ziekenhuizen gebruiken geen weefsels/cellen.

### 3. | Meldingen 2008 |

Over het meldjaar 2008 heeft TRIP 41 meldingen ontvangen van bijwerkingen en voorvallen bij transplantaties van cellen en weefsels. Deze meldingen zijn afkomstig van twee wefselinstellingen en tien ziekenhuizen. Drie ziekenhuizen en twee wefselinstellingen hebben dit jaar voor het eerst meldingen gedaan van bijwerkingen of voorvallen. Het aantal meldingen per instelling of ziekenhuis varieert van een tot negen. De verdeling van het aantal meldingen per soort weefsel wordt weergegeven in *Figuur 2*.



**Figuur 2** Percentage meldingen in 2008 per soort weefsel

Van deze 41 meldingen zijn 30 meldingen (73%) beoordeeld als 'ernstige ongewenste bijwerking of ernstig ongewenst voorval'. De meldingen worden hieronder per soort weefsel nader besproken. De verdeling van ernstige meldingen per soort weefsel is weergegeven in *Tabel 2*.

**Tabel 2** Ernstige meldingen per soort weefsel/cellen

Soort weefsel/cellen	Aantal meldingen	Aantal ernstige meldingen	Percentage ernstige meldingen
Huid	5	3	60%
Cornea	3	3	100%
PBSC	9	6	67%
Voortplantingscellen	24	18	75%

#### Huid

In 2008 zijn vijf meldingen ontvangen die betrekking hadden op huidtransplantaties. Er is één voorval gemeld betreffende de transplantatie van een verkeerd product: een batch allogene donorhuid is ten onrechte uitgegeven, terwijl deze vernietigd had moeten worden in verband met ongeschiktheid van de donor na obductie (maligniteit of infectie). Voor zover bekend zijn er geen gevolgen voor de vijf getransplanteerde patiënten. Het risico wordt zeer laag ingeschat, daar de bewerking met glycerol alle cellen vernietigt.

Er werden vier bijwerkingen gemeld, waarvan twee bij dezelfde patiënt. Deze patiënt kreeg een tromboflebitis op de dag van de huidtransplantatie in verband met een ulcus cruris; na een week

ontstond roodheid rond het ulcus met koorts en een lymfklierontsteking. Nader onderzoek toonde een proteïne-C deficiëntie aan. Er werd een hartinfarct met dodelijke afloop gemeld bij een MS patiënt anderhalve maand na een huidtransplantatie. De imputabiliteit werd beoordeeld als 'zeker niet'. De vierde melding betrof een trombosebeen vijf dagen na afname van autologe huid uit de buik ten behoeve van het kweken van een autoloog huidtransplantaat, imputabiliteit 'onwaarschijnlijk'.

### Cornea

De drie ontvangen meldingen met betrekking tot corneatransplantaties zijn allen ernstige voorvallen. Twee meldingen betreffen de transplantatie van een cornea van donoren bij wie bij obductie<sup>1</sup> een hematologische maligniteit is aangetoond. Dit is pas gebleken uit de definitieve obductierapporten die ongeveer zes weken na overlijden van de donor afgerond zijn. Cornea's kunnen maximaal 28 dagen bewaard worden en zijn al gealloceerd en getransplanteerd vóór het verschijnen van het definitieve obductierapport; deze voorvallen zijn niet te vermijden. De kans op transmissie van de maligniteit wordt zeer klein geacht.

De derde melding vermeldt een bewerkingsfout waarbij een cornea-lamel te dun geprepareerd is en niet getransplanteerd kon worden. Dit is ontdekt tijdens operatie en er is toen gekozen voor een andere operatietechniek met een cornea die bedoeld was voor een volgende patiënt. Voor deze patiënt moest de operatie uitgesteld worden.

<sup>1</sup> Er wordt niet standaard obductie verricht bij weefseldonoren. Donorselectie gebeurt op grond van medische en sociale anamnese, lichamelijk onderzoek, contra-indicaties en laboratoriumonderzoek.

### Perifere bloedstamcellen (PBSC)

TRIP heeft negen meldingen ontvangen van bijwerkingen en voorvallen bij perifere bloedstamceltransplantatie, waarvan zes als ernstig zijn beoordeeld. Drie meldingen betreffen bijwerkingen bij allogene niet-verwante transplantaties, één melding betreft een (verwante) donorcomplicatie en vijf meldingen betreffen autologe transplantaties: twee voorvallen en drie bijwerkingen. De meldingen worden samengevat in *Tabel 3 en 4*.

#### Tabel 3 Meldingen bij allogene perifere bloedstamcellen

##### Bijwerkingen allogene niet-verwante stamceltransplantaties (SCT)

- overige reactie: koude rilling, dyspnoe met saturatiedaling bij ABO-compatibele SCT, kweken negatief, imputabiliteit 'zeker'
- TRALI: acute dyspnoe met bilaterale infiltraten op thoraxfoto bij ABO-incompatibele SCT, imputabiliteit 'waarschijnlijk'
- acute hemolytische reactie: dyspnoe met licht verhoogde hemolyseparameters bij ABO-compatibele SCT, geen andere verklaring hemolyse, imputabiliteit 'waarschijnlijk'

##### Bijwerking bij verwante donor perifere bloedstamcellen

- postdonatie bacteriële infectie bij verwante donor. Twaalf dagen na donatie ontwikkelt donor een abces met stafylococcus aureus in drie jaar eerder geopereerde schouder met osteosynthesemateriaal in situ en een ossale haard in rechter been. Osteosynthesemateriaal moet verwijderd worden. Kweek stamcel transplantaat negatief. Imputabiliteit 'mogelijk'.

#### Tabel 4 Meldingen bij autologe perifere bloedstamcellen

##### Voorvallen

- verlaagd engraftment: trombocyten blijvend  $<100 \times 10^9/L$ , oorzaak onbekend
- bacteriële contaminatie transplantaat met coagulase negatieve stafylococcus, patiënt vertoont geen verschijnselen, vermoeden op contaminatie van kweekmedium

##### Bijwerkingen

- anafylactische reactie met hypotensie, zwakke pols, bewustzijnsdaling, thoracale en abdominale krampen, misselijkheid/braken bij inlopen stamceltransplantaat geconserveerd met DMSO (dimethylsulfoxide). 2e zakje niet toegediend. Engraftment na 28 dagen. Imputabiliteit 'zeker'
- overige reactie bij inlopen 3e zakje stamceltransplantaat: hypotensie, pijn in de benen, koude rillingen. Kweken negatief. Imputabiliteit 'zeker'. Reactie door DMSO?
- overige reactie bij dezelfde patiënt: 1 dag later toediening 4e zakje na uitwassen DMSO: bewustzijnsverlies en langdurig tonisch insult, waarvoor IC-opname. Imputabiliteit 'zeker'

#### Voortplantingscellen

Het aantal meldingen van voorvallen en bijwerkingen bij de toepassing van gameten en/of embryo's tijdens geassisteerde voortplanting vertoont in 2008 een aanzienlijke toename. In 2007 werden twee meldingen betreffende voortplantingscellen ontvangen, over het meldjaar 2008 zijn dit er 24. Deze maken 59% uit van het totaal aantal meldingen in 2008. Achttien meldingen zijn beoordeeld als ernstig.

Deze toename is te verklaren door het invoeren van de richtlijn 'Melden van ernstige voorvallen, bijwerkingen en calamiteiten bij de toepassing van gameten en/of embryo's tijdens geassisteerde voortplanting' die opgesteld is door de Vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM). Ondersteund door de gehele beroepsgroep is deze richtlijn met terugwerkende kracht vanaf 1 januari 2008 ingevoerd. Deze richtlijn hanteert een stringenter beleidslijn dan de WVKL en kwalificeert het verloren gaan van oöcyten, sperma of embryo's altijd als ernstig, onafhankelijk van het gevolg. De WVKL spreekt alleen van een ernstig voorval als er sprake is van verlenging van opname.

#### Bijwerking

Onder de 24 meldingen bevindt zich één bijwerking. Het betreft hier een extra-uteriene graviditeit (EUG) na intra-uteriene inseminatie (IUI) met partnersperma met imputabiliteit mogelijk. Dit is een te verwachten complicatie bij IUI en lange termijn registratie zal moeten leren of de incidentie van EUG's bij IUI hoger is dan bij spontane zwangerschappen. De patiënte heeft ernstige blijvende restverschijnselen door tubectomie rechts en fimbriëctomie links. De melding is beoordeeld als ernstig, maar niet vallend onder de EU richtlijn.

#### Voorvallen

De 23 gemelde voorvallen werden geconstateerd bij het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van gameten of embryo's en zijn per fase van het behandeltraject kort weergegeven in Tabel 5. De verdeling van de voorvallen naar fase wordt weergegeven in Figuur 3, waarbij opvalt dat veruit de meeste voorvallen optreden in de bewerkings- en bewaarfase. Bij 17 meldingen was sprake van het verloren gaan van cellen of weefsels, hetgeen conform de KLEM richtlijn als ernstig wordt benoemd.

**Tabel 5 Voorvallen reproductieve cellen in 2008**

**Verkrijgen**

- Semen opgevangen in ongeschikte container, zwangerschap ontstaan na IUI
- Semen niet opgevangen in container geschikt voor verdunning aanwezige antistoffen in semen, IVF mislukt

**Testen**

- Bij cryopreservatie in bewaarvat van 2 restembryo's na IVF blijkt Hepatitis B status partner niet bekend en bij navraag is deze HbsAg positief. Embryo's worden alsnog in quarantaine geplaatst. Risico op kruiscontaminatie van embryo's wordt i.o.m. arts-viroloog beschouwd als nihil. Paar verwezen voor behandeling en controle

**Bewerken**

**Aantal meldingen    Voorval**

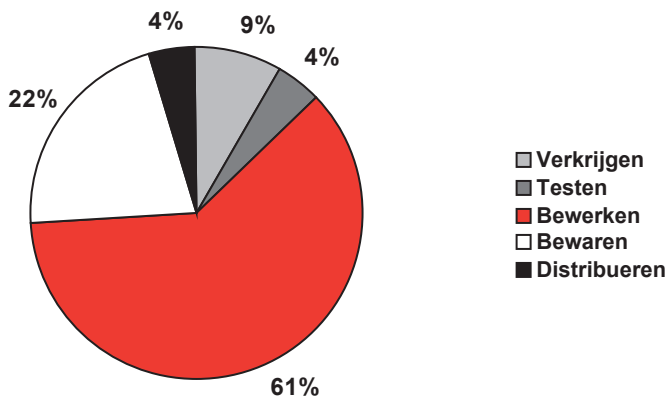
1	Bekend defecte pipet wordt door gebrekkige communicatie toch gebruikt: 3 oöcyten verloren gegaan
2	Bacteriële contaminatie tijdens kweekfase embryo's: 6 resp. 5 embryo's verloren gegaan
1	Door communicatiefout semen niet opgewerkt in laboratorium voor IVF, met nieuw semenmonster kon IVF procedure doorgang vinden
1	Bij IVF wordt door het niet volgen van het protocol verzuimd om oöcyten en semen van twee paren samen te voegen. Behandelingen mislukt
2	Niet correct overplaatsen naar volgende schaalte van oöcyten resp. embryo's leidt tot vermijdbaar verlies van 11 oöcyten resp. 10 embryo's
2	Omvallen door stoten leidt tot verloren gaan van 1 resp. 2 embryo's
1	Niet volgen van protocol leidt tot te laat seeden van embryo's bij cryopreservatie, gevolg niet bekend
1	Niet volgen van protocol cryopreservatie, waardoor restembryo's langer dan normaal in embryotoxische omgeving zijn geweest. Bij ontdooien blijken embryo's te zijn gedegeneerd
3	Bij overzetten van invries- naar bewaarvat wordt vergeten materiaal over te zetten: 4 rietjes met elk 1 embryo verloren gegaan en enkele semenrietjes van twee donoren

**Bewaren**

- Niet overzetten 1 (van 6) semenrietje van quarantainevat naar bewaarvat van oncologische patiënt voor vaderschapspreservatie. Materiaal vernietigd
- Twee meldingen verloren gaan van semenrietjes door ontdooien van bewaarvaten
- Ontbreken van rietje met een embryo in bewaarvat door onduidelijk oorzaak
- Brief met informatie over cryopreservatie restembryo's wordt ten gevolge van een identificatiefout verstuurd naar de verkeerde patiënte

**Distribueren**

- Ontdooiing en terugplaatsing niet in agenda gezet. De volgende dag kon alsnog terugplaatsing plaatsvinden



**Figuur 3** Verdeling van gemelde voorvallen per fase bij geassisteerde voortplanting

### Nagekomen meldingen 2007

Na de sluitingsdatum voor het melden van bijwerkingen en voorvallen bij transplantaties van cellen en weefsels in 2007 zijn nog zes meldingen ontvangen. Het totaal aantal meldingen over 2007 komt hiermee op 29. De nagekomen meldingen zijn afkomstig van drie ziekenhuizen en drie weefselinstellingen: twee meldingen betreffende voortplantingscellen, drie meldingen betreffende (bewerkte) huid en één melding betreffende allogene perifere bloedstamcellen. Van deze zes meldingen zijn vier meldingen benoemd als 'ernstige ongewenste bijwerking of ernstig ongewenst voorval'. Over 2007 zijn in totaal 13 meldingen (45%) benoemd als 'ernstig'; de nagekomen ernstige meldingen worden samengevat in *Tabel 6*.

**Tabel 6** Overzicht van de nagekomen ernstige bijwerkingen en voorvallen in 2007

- Congenitale afwijking: neonat met taaislijmziekte (CF) na donorinseminatie, overleden na operatie in verband met een darmafsluiting. Donor blijkt drager van CF
- Verlies cellen/weefsels: verwisseling van identificatiestickers op buizen met sperma van twee partners ten behoeve IVF en IUI. IUI behandeling moest tot de volgende cyclus opgeschort worden
- Overige reactie (stollingsstoornissen, hypothermie en bradycardie) drie dagen na allogene huidtransplantatie, IC opname. Imputabiliteit onwaarschijnlijk
- Overig incident: transplantaat perifere bloedstamcellen deels gestold door onbekende oorzaak. Engraftment na 18 dagen

Twee meldingen zijn niet ernstig en betroffen beiden een allergische reactie bij huidtransplantatie.

## 4. | Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen (conform EU wetgeving)

In *Tabel 7* is een overzicht te zien van de aantallen ernstige bijwerkingen en ernstige voorvallen die in 2008 gemeld zijn.

**Tabel 7 Overzicht ernstige meldingen in 2008**

	Oöcyten	Embryo's	Semen	Oculair weefsel	Perifere bloed-stamcellen	Huid	Totaal
Ernstige bijwerkingen	0	0	0	0	5	1	6
Ernstige voorvallen	3	10	4	3	0	1	21
Ernstige bijwerking donor					1	1	2
							29



## 5. | Conclusies en aanbevelingen |

### Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen in TRIP rapport 2007

1. Het online meldingssysteem nadert de afrondingsfase en zal binnenkort in pilotvorm beschikbaar zijn.
2. Er is een projectplan 'implementatie weefselvigilantie in ziekenhuizen' geschreven, dat in pilotvorm met een drietal ziekenhuizen in de praktijk getoetst wordt.

### Conclusies

1. De participatie van de ziekenhuizen en de weefselinstellingen aan de weefselvigilantie vertoont een toename ten opzichte van 2007, maar benadert nog lang niet de gewenste 100%.
2. Er is nog steeds onvoldoende volledige informatie beschikbaar over de aantallen gedistribueerde en toegepaste weefsels en cellen. Hiermee wordt onderstreept dat de wettelijk verplichte traceerbaarheid en melding van ernstige bijwerkingen en voorvallen mogelijk niet altijd gewaarborgd zijn.
3. Er is een aanzienlijke toename van het aantal meldingen van bijwerkingen en voorvallen ten opzichte van 2007.
4. De toename is met name op het gebied van de voortplantingscellen opvallend, waarbij er vooral veel voorvallen gemeld worden tijdens de bewerings- en bewaarfase. Het invoeren van de KLEM richtlijn 'Melden van ernstige voorvallen, bijwerkingen en calamiteiten bij de toepassing van gameten en/of embryo's tijdens geassisteerde voortplanting' ligt zonder twijfel aan de basis van deze toename.
5. De meldingen op het gebied van voortplantingscellen tonen het regelmatig vóórkomen van verlies van cellen en weefsels.

### Aanbevelingen

1. Het verdient aanbeveling dat VWS/IGZ/TRIP een gezamenlijke brief aan de raden van bestuur van de ziekenhuizen schrijven waarin het verplichte karakter van de weefselvigilantie wordt benadrukt en toegelicht.
2. De beroepsgroepen die weefsels en cellen toepassen moeten overwegen om analoog aan de richtlijn van de klinisch embryologen een eigen richtlijn in te voeren op hun vakgebied, waarbij zij een duidelijk kader aan kunnen geven over welke bijwerkingen en voorvallen er gemeld moeten worden.

**Bestuursleden TRIP**

Drs. A.W. Boeke

Mw. M.R. van Bohemen-Onnes

Mw. Prof. Dr. A. Brand

Dr. J.L.P. van Duijnhoven

Drs. F.J.L.M. Haas

Prof. Dr. P.C. Huijgens

Mw. Dr. I.L. van Kamp-Swart

Mw. Dr. A.W.M.M. Koopman-van Gemert

Dr. J.H. Marcelis

Mw. Drs. M.A.M. Overbeeke

Dr. C.L. van der Poel

Dhr. H. Soons

Mw. Dr. E.L. Swart

Dr. J.P.P.M. de Vries

Prof. Dr. R.R.P. de Vries

Dr. R.Y.J. Tamminga

**Raad van Advies**

Mw. Dr. R.M.Y. Barge

Drs. H.J.C. de Wit

Drs. R. Treffers

**Beschermvrouwe**

Mw. drs. E.J.G.M. Six - Barones van Voorst tot Voorst

**Medische Advies Commissie**

Drs. J.A. Bekkers

Drs. W.M.J. Bodha

Mw. Drs. A.G. Bokhorst

Prof. Dr. J.J. Cornelissen

Prof. Dr. J.H.F. Falkenburg

Dr. F.A.L. van der Horst

Dr. P.M.W. Janssens

Mw. Dr. I.L. van Kamp-Swart

Dr. J.H. Marcelis

Dr. F.W.M.B. Preijers

Prof. Dr. D.J. van Rhenen

Dr. J.P.P.M. de Vries

Prof. Dr. R.R.P. de Vries

Dr. S.M. Weima

**Bureau TRIP**

Dr. M.R. Schipperus

Mw. Drs. J.C. Wiersum-Osselton

Mw. Drs. A.J.W. de Jong-van Tilborgh

Mw. Drs. P.Y. Zijker-Jansen

Mw. M.J. Happel

**Namens**

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers  
(tot mei 2008)

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en  
Laboratoriumgeneeskunde

Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek  
(tot jan. 2009)

Nederlandse Vereniging voor Haematologie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie en

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie

Sanquin Medische Advisering

Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek  
(vanaf jan. 2009)

Vereniging van Ziekenhuisapothekers (vanaf juni 2008)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (tot maart 2008)

Transfusiegeneeskunde Academische Ziekenhuizen

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

Raad van Bestuur Sanquin

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen

(vanaf mei 2008)

Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

Netherlands Association of Tissue Banks (NATB) en

Nederlandse Brandwondenstichting

Bio Implant Services (BIS)

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen

Nederland (HOVON) / Nederlandse Vereniging voor  
Haematologie

Nederlandse Vereniging voor Haematologie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en

Laboratoriumgeneeskunde

Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige  
Inseminatie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland

Nederlandsche Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Transfusiegeneeskunde Academische Ziekenhuizen

Vereniging van Klinisch Embryologen

Directeur

Landelijk coördinator

Senior hemovigilantie-arts

Hemovigilantie-arts

Projectcoördinator weefselvigilantie



TRIP Landelijk Hemovigilantie Bureau | Leyweg 275 | 2545 CH Den Haag  
Postbus 40551 | 2504 LN Den Haag  
e-mail: [info@tripnet.nl](mailto:info@tripnet.nl) | [www.tripnet.nl](http://www.tripnet.nl)