

TRIP rapport 2014

Biovigilantie



TRIP rapport 2014
Biovigilantie
Uitgebreide versie

Het TRIP rapport 2014 Biovigilantie in Nederland
verschijnt onder redactie en verantwoordelijkheid van de
Stichting TRIP (Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten).



Dagelijks Bestuur Stichting TRIP

Dr. J.L.P. van Duijnhoven	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratorium-geneeskunde, penningmeester
Dr. M.R. Schipperus	Voorzitter
Dr. J.W.P.H. Soons	Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek, secretaris

Namens

Advieskamer Biovigilantie

Dr. J.A. Bekkers	Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie, vice-voorzitter
Mw. Prof. Dr. A. Brand	Nederlandse Internisten Vereniging
Mw. Dr. M. Grommé	Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland (tot mei 2015)
Dr. P.M.W. Janssens	Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige Inseminatie, voorzitter
Mw. Dr. P.A. Kramer	Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland (vanaf mei 2015)
Dr. J.H. Marcelis	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Mw. Dr. C.D. Richters	Euro Tissue Bank, divisie huid en cornea
Mw. Dr. W.J. Rijnveld	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
Prof. Dr. B.J. van Royen	Nederlandse Orthopaedische Vereniging
Dr. I. Schipper	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Mw. Drs. A. Tewarie	Nederlandse Transplantatie Stichting
Dr. S.M. Weima	Vereniging voor Klinische Embryologie
Mw. Dr. M.J. van Wijk	BISLIFE Foundation
Dr. M.L. Zandvliet	Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers
Prof. Dr. P.P.M. van Zuijlen	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

Raad van Advies:

Mw. Drs. J.M.M. Hansen (leeslid)	Hoofdinspecteur van Inspectie voor de Gezondheidszorg (tot november 2014)
Dr. J.T. Tamsma	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
Drs. H.J.C. de Wit	Raad van Bestuur Sanquin

Beschermvrouwe

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

Bureau TRIP

Mw. Drs. A.G. Bokhorst	Directeur
Mw. Dr. J.C. Wiersum-Osselton	Landelijk coördinator
Mw. Drs. A.J.W. van Tilborgh-de Jong	Senior hemovigilantie-arts
Mw. Drs. P.Y. Zijlker-Jansen	Hemovigilantie- en biovigilantie-arts
Mw. M.J. Happel-van 't Veer	Coördinator biovigilantie
Mw. Drs. M.S.E. Bergers	Beleidsmedewerker (tot november 2014)
Mw. Dr. S.M. van Walraven	Beleidsmedewerker biovigilantie (vanaf november 2014)
Mw. I.C. van Veen-Rottier	Office Manager

Inhoud

Inleiding	4
Bevindingen en aanbevelingen	5
1. Meldingen 2014	8
1.1 Ontvangen meldingen 2014	8
1.2 Nagekomen meldingen uit 2013	9
1.3 Het melden van voorvallen en bijwerkingen	10
1.4 Melden aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg	10
2. Weefsels en cellen	11
2.1 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	11
2.2 Hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen	22
2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels	29
2.4 Oculair weefsel	34
2.5 Cardiovasculair weefsel	36
2.6 Huid	38
2.7 Overige weefsels en cellen	40
3. Vijf jaar biovigilantie	41
3.1 Inleiding	41
3.2 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	42
3.3 Hematopoëtische stamcellen	44
3.4 Bot en andere musculoskeletale weefsels	47
3.5 Oculair weefsel	50
3.6 Cardiovasculair weefsel	51
3.7 Huid	51
3.8 Beschouwing	52
4. Participatie	54
4.1 Weefselinstellingen	54
4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal	56
4.3 Onderzoek compleetheid toepassingscijfers en behoefte aan ondersteuning	57
Bijlage 1: Over TRIP	59
Bijlage 2: Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen conform EU wetgeving	61
Bijlage 3: Definities en meldcriteria	62
Bijlage 4: Lijst van begrippen en afkortingen	64

Inleiding

Met dit TRIP rapport 2014 Biovigilantie wordt voor het achtste achtereenvolgende jaar verslag gedaan van de meldingen van voorvallen en bijwerkingen die optreden bij de toepassing van humane weefsels en cellen. Het aantal biovigilantiemeldingen lijkt al enige jaren stabiel. Ook de participatie van zowel weefselinstellingen als ziekenhuizen en klinieken is stabiel en bijna optimaal. Daarom is dit jaar gekozen om een vijf-jaarsoverzicht te maken van de ernstige voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties in relatie tot bewerkings-, behandel- of donatietrajecten. U vindt dit overzicht in hoofdstuk 3. De trends die hieruit voortvloeien kunnen voor verschillende beroepsgroepen helpen om veiligheid en kwaliteit met betrekking tot menselijk lichaamsmateriaal te verbeteren. Een internationale vergelijking van de bevindingen in hoofdstuk 3 is nog niet mogelijk, maar zou zinvol zijn voor wat betreft het voorkomen van zeldzame bijwerkingen alsmede de invloed van eventuele verschillen in werkwijze. TRIP wil andere EU-lidstaten oproepen om vergelijkbare overzichten te maken.

Er is een aanzienlijk aantal nagekomen meldingen ontvangen na de sluitingsdatum voor het TRIP rapport 2013. In dit rapport worden deze nagekomen meldingen ook uitgebreid beschreven. De aanbeveling in het rapport van 2013 ten aanzien van het tijdig melden van voorvallen en bijwerkingen heeft geleid tot een grote afname van het aantal nagekomen meldingen. Ten tijde van het schrijven van dit rapport zijn geen meldingen betreffende 2014 na de sluitingsdatum ontvangen.

Dit jaar is bij de hematopoëtische stamcellen aangegeven of bewerkte transplantaten afkomstig zijn uit Nederland, de EU of van buiten de EU, met name omdat in Nederland meer allogene onverwante stamceltransplantaties plaatsvinden van donoren buiten Nederland. Het geeft dus een duidelijker inzicht in het grensoverschrijdende verkeer van stamceltransplantaten.

In 2014 is het advies rapport van de Gezondheidsraad 'Naar een duurzame weefselketen' verschenen. Dit rapport is bedoeld om de regering en het parlement in te lichten over de toekomstbestendigheid van de huidige weefselketen. Het rapport trekt als belangrijkste conclusie dat de coördinatie van de nationale weefselvoorziening de afgelopen jaren is verbeterd maar nog beter kan. De huidige twee wetten (Wet op de orgaandonatie en Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal) die weefsels betreffen sluiten niet op elkaar aan en zijn niet berekend op nieuwe ontwikkelingen. Om de toekomstbestendigheid te bevorderen wordt een aangepast organisatie-model voorgesteld. De werkzaamheden van TRIP worden in het rapport van de Gezondheidsraad belangrijk genoemd voor de patiëntveiligheid alsmede inzicht gevend in de activiteiten op het gebied van weefsels.

Stichting TRIP wil graag haar waardering uitspreken voor de onmisbare inzet van alle betrokkenen in het veld die deze rapportage mogelijk hebben gemaakt en hoopt dat dit rapport zal bijdragen de veiligheid en kwaliteit van de keten van menselijk lichaamsmateriaal.

Bevindingen en aanbevelingen

Bevindingen 2014

1. Er zijn ten tijde van het schrijven van dit rapport geen meldingen betreffende 2014 na de sluitingsdatum ontvangen. Dit lijkt een verbetering ten opzichte van 2013 waarin te laat inzenden van meldingen een probleem was.
2. Het verlies van voorplantingscellen wordt in 29% van de gemelde gevallen veroorzaakt door het vergeten van een handeling (bijv. overzetten van oöcyten of embryo's, insemineren bij IVF of ICSI, temperatuurregulatie aanzetten).
3. Er waren twee meldingen in 2014 en één nagekomen melding 2013, waarbij een patiënt per abuis met het verkeerde semen werd geïnsemineerd.
4. Een melding beschrijft het overschrijden van het geadviseerde maximum aantal nakomelingen (25) per semendonor door niet standaard rekening te houden met latere verzoeken om KID van dezelfde donor.
5. Er zijn vier meldingen (nagekomen uit 2013) ontvangen betreffende stamcelproducten die naar het buitenland vervoerd of gedistribueerd werden door een buitenlandse weefselinstelling, waarbij er onvolkomenheden werden geconstateerd bij vervoer, etikettering of verzegeling van het product. Een allogeen stamcelproduct ging hierdoor verloren.
6. Het tijdelijk bewaren van weefsels bij toepassende instellingen heeft aanleiding gegeven tot verlies door suboptimale bewaaromstandigheden en het verlopen van in voorraad gehouden weefsel.
7. Door onvoorziene omstandigheden in transplanterende instellingen gaan cornea's verloren.
8. Het niet retour zenden van uitgenomen weefsel (i.c. een hartklep) aan de weefselinstelling bij het melden van een ernstig voorval vormt een ernstige belemmering voor adequaat onderzoek door de weefselinstelling.
9. Bij een gewijzigde samenstelling van een hulpstof kan de kwaliteit van weefsels en cellen nadelig beïnvloed worden en kan niet zondermeer afgegaan worden op het validatieproces van de leverancier.
10. Het aantal ernstige meldingen per behandelcyclus bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel is laag in de periode 2010-2014, ondanks het intensieve bewerkingstraject.
11. Er zijn in de afgelopen vijf jaar relatief veel ernstige meldingen in relatie tot de aantallen procedures bij autoloog kraakbeen/chondrocyten en autologe schedelbotlappen.
12. Ernstige donatiecomplicaties zijn in de periode 2010-2014 alleen gemeld bij hematopoëtische stamceldonaties (perifere bloedstamcellen en beenmerg). Het hoogste aantal donatiecomplicaties bij bloedstamceldonaties betreft latere diagnoses van ziektebeelden, die in de algemene populatie regelmatig optreden en waarbij de imputabiliteit onwaarschijnlijk of ten hoogste mogelijk wordt geacht.

Aanbevelingen 2014

1. Donor semenbanken dienen te verifiëren of in hun procedures het geadviseerde maximum van 25 nakomelingen per semendonor afdoende bewaakt wordt.
2. Toepassende instellingen dienen, in samenspraak met de leverende weefselinstelling, te inventariseren hoe de tijdelijke bewaarcondities van weefsels zijn en te zorgen voor adequate protocollen en alarmsystemen.
3. Toepassende instellingen moeten in voorraad gehouden weefsel tot een minimum beperken om verlies van weefsels te voorkomen door het verlopen van de vervaldatum.
4. Import en export van weefsels en cellen vereist een nauwkeurig geformuleerde samenwerking en protocollering met buitenlandse banken en koeriersbedrijven.
5. Het verdient aanbeveling dat transplanterende instellingen inventariseren of en zo ja hoeveel cornea's jaarlijks verloren gaan door onvoorziene omstandigheden om te bepalen of en hoe dit verlies voorkomen zou kunnen worden.
6. Ingeval van een her-operatie waarbij getransplanteerd weefsel uitgenomen wordt, moet dit weefsel altijd retour gezonden worden aan de distribuerende weefselinstelling, zodat deze aanvullend onderzoek kan doen ter verbetering van de veiligheid.

Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen in het TRIP rapport 2013

1. Voorvallen en bijwerkingen dienen zo snel mogelijk na de constateringsdatum gemeld te worden doch tenminste voor de sluitingsdatum. Zo kan worden voorkomen dat analyses en conclusies in het TRIP rapport onvolledig zijn.

Ontwikkeling: Er is een aanzienlijke verbetering bereikt. In 2014 zijn ten tijde van opstellen van de rapportage geen voorvallen en bijwerkingen na de sluitingsdatum gemeld.

2. Het monitoren van meldingen van bacteriële contaminatie bij embryokweken verdient extra aandacht door de Vereniging van Klinische Embryologie en TRIP.

Ontwikkeling: Er zijn in 2014 twee meldingen in deze categorie, waarbij in één geval de gehele cyclus verloren is gegaan.

3. Het bereiden van media door weefselinstellingen dient met de grootst mogelijke zorgvuldigheid en dubbele controle te gebeuren om fouten te voorkomen indien niet gekozen wordt voor commercieel verkrijgbare media.

Ontwikkeling: In 2014 zijn geen voorvallen van deze aard gemeld. Er was wel een voorval met een commercieel verkrijgbaar medium dat niet werd gevalideerd in de weefselinstelling.

4. Invriesapparaten dienen regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de invriesrun en voorzien te zijn van een effectief alarmsysteem.

Ontwikkeling: Dit type voorval is in 2014 opnieuw gemeld. Deze aanbeveling blijft actueel.

5. Ziekenhuizen en klinieken moeten tijdig de weefselinstelling of orgaanbank informeren in geval van een voorval of een bijwerking die verband kan houden met de veiligheid of kwaliteit van weefsels of cellen, zodat deze de benodigde acties (quarantaine en onderzoek) in gang kunnen zetten.

Ontwikkeling: Deze aanbeveling blijft actueel, waarbij ook retourzending van uitgenomen eerder getransplanteerd weefsel met onderzoeksgegevens, zoals kweekuitslagen, van de toepassende instelling essentieel is.

6. Om de cijfers van toegepaste of getransplanteerde weefsels en cellen zo volledig mogelijk te krijgen kan TRIP ondersteuning gaan bieden aan instellingen door in overleg met de distribuerende weefselinstelling of orgaanbank aan te geven welke typen weefsels en cellen aan hun instelling geleverd worden voor toepassing of transplantatie.

Ontwikkeling: Bij de inventarisatie van aantallen weefsels en cellen die getransplanteerd of toegepast zijn en het aantal ontvangers dat hiermee behandeld is bij de ziekenhuizen, zelfstandige behandelcentra en tandheelkundige implantologiepraktijken die weefsels en cellen transplanteren of toepassen is aanvullend gevraagd of er behoefte is om ondersteuning te krijgen voor het volledig in kaart brengen van de weefsels en cellen die getransplanteerd of toegepast worden in de betreffende instelling. Zevenenveertig procent geeft aan hier geen behoefte aan te hebben of de toegepaste/getransplanteerde weefsels en cellen in hun instelling al in kaart te hebben gebracht. Achtendertig procent stelt wel prijs op ondersteuning, al dan niet op verzoek.

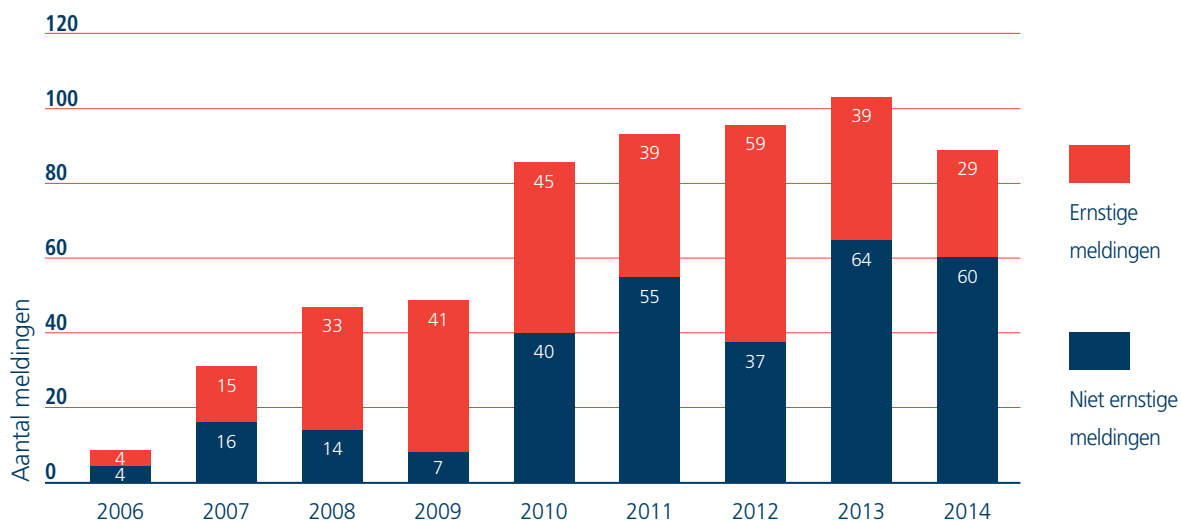
1. Meldingen 2014

1.1 Ontvangen meldingen 2014

Betreffende het meldjaar 2014 zijn 89 meldingen ontvangen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op humane weefsels en cellen. De sluitingsdatum voor het includeren van meldingen in het rapport 2014 en de EU-rapportage was 1 april 2015. Van het totale aantal meldingen zijn 29 meldingen (33%) beoordeeld als ernstig. Deze ernstige meldingen zijn opgenomen in het jaaroverzicht voor de Europese Commissie.

Er is sinds 2013 een daling te zien in het aantal ernstige meldingen. Dit heeft voor een belangrijk deel te maken met het aanpassen van de Europese beoordelingscriteria van de ernstige voorvallen bij de geassisteerde voortplanting. Slechts het verlies van een gehele voortplantingscyclus wordt als ernstig beoordeeld en niet meer een sterk verlaagde kans op een zwangerschap ten gevolge van het verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel.

Figuur 1 toont het aantal ontvangen meldingen in de afgelopen jaren, onderverdeeld naar ernstig en niet ernstig.



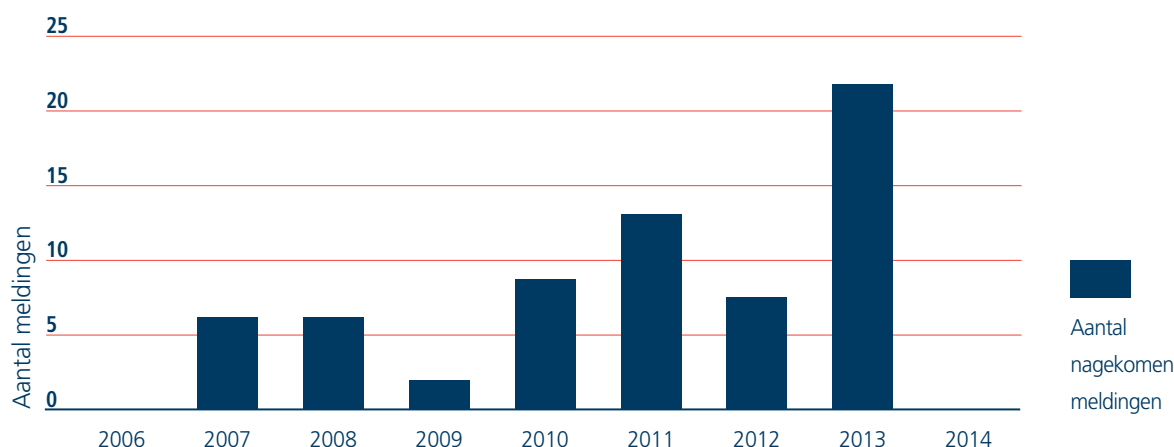
Figuur 1. Aantal ontvangen meldingen in de periode 2006-2014

Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal meldingen in 2014 per type menselijk lichaamsmateriaal.

Tabel 1. Overzicht meldingen per type weefsel of cellen in 2014

	Totaal	Niet ernstig	Ernstig
Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	45	28	17
Hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen	13	10	3
Bot en ander musculoskeletaal weefsel	13	7	6
Huid	9	8	1
Oculair weefsel	7	6	1
Cardiovasculair weefsel	2	1	1
Overige weefsels en cellen	0	0	0
Totaal	89	60	29

Betreffende het meldjaar 2013 werd een groot aantal meldingen (22) na de sluitingsdatum ontvangen. Veel voorvallen en bijwerkingen worden pas gemeld na correspondentie van TRIP in januari over de sluiting van het meldjaar. Vaak worden dan in één keer alle voorvallen en bijwerkingen van het hele jaar gemeld. Dit heeft een ongewenst effect omdat zo de analyses over een heel jaar incompleet zijn en ernstige voorvallen en bijwerkingen pas een jaar later aan het jaaroverzicht voor de Europese Commissie kunnen worden toegevoegd. In 2013 is een aanbeveling gedaan betreffende nagekomen meldingen en zijn melderders persoonlijk verzocht om voorvallen en bijwerkingen tijdig te melden. In 2014 zijn bij het opstellen van dit rapport geen meldingen na de sluitingsdatum ontvangen. Dit is een duidelijke verbetering ten opzichte van 2013. Het blijft echter mogelijk dat er alsnog nagekomen meldingen ontvangen zullen worden. Figuur 2 toont het aantal nagekomen meldingen per meldjaar over de afgelopen acht jaar.



Figuur 2. Aantal nagekomen meldingen in de periode 2006-2014

1.2 Nagekomen meldingen uit 2013

Na de sluitingsdatum voor het Biovigilantie rapport 2013 zijn 22 meldingen ontvangen, waaronder zeven ernstige meldingen. Het totaal aantal meldingen over 2013 komt hiermee op 103 meldingen. Deze nagekomen meldingen zijn in alle relevante tabellen en figuren in dit rapport verwerkt en zullen in de hoofdstukken over het betreffende weefsel- of celttype worden besproken.

Tabel 2 geeft een overzicht van het aantal nagekomen meldingen van 2013 per type menselijk lichaamsmateriaal.

Tabel 2. Overzicht nagekomen meldingen per type weefsel of cellen van 2013

	Totaal	Niet ernstig	Ernstig
Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	15	11	4
Hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen	6	4	2
Oculair weefsel	0	0	0
Bot en ander musculoskeletaal weefsel	1	0	1
Huid	0	0	0
Cardiovasculair weefsel	0	0	0
Overige weefsels en cellen	0	0	0
Totaal	22	15	7

1.3 Het melden van voorvallen en bijwerkingen

Het melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen met betrekking tot menselijk lichaamsmateriaal is geregeld in artikel 8.1 van het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 (zie Bijlage 3). Dit artikel stelt dat de weefselinstelling zorg draagt voor het melden, onderzoeken, registreren en doorgeven van gegevens over ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit en veiligheid van lichaamsmateriaal of die na klinische toepassing worden vastgesteld en die verband houden met het gebruikte lichaamsmateriaal. Ongewenste voorvallen en bijwerkingen dienen aan TRIP gemeld te worden en zo nodig ook aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ, zie 1.4).

Ziekenhuizen en klinieken moeten, naast het melden aan TRIP, (mogelijk) product gerelateerde ernstige bijwerkingen of voorvallen in ieder geval melden aan de weefselinstelling waarvan het materiaal is betrokken.

Indien sprake is van een calamiteit, (mogelijk) veroorzaakt door een dergelijk product, moet het ziekenhuis conform de Kwaliteitswet Zorginstellingen ook de IGZ informeren.

1.4 Melden aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg

In Nederland is de IGZ aangewezen als de bevoegde autoriteit voor het in ontvangst nemen van meldingen van ernstige voorvallen en bijwerkingen. In overleg met de IGZ verzorgt TRIP de registratie van alle voorvallen en bijwerkingen met betrekking tot lichaamsmateriaal. TRIP faciliteert het doorsturen van de ernstige voorvallen en bijwerkingen aan de IGZ. De melder hoeft slechts één keer de gegevens in te dienen en kiest zelf voor doorzending aan de IGZ. Het melden van ernstige voorvallen of bijwerkingen is niet hetzelfde als het melden van een calamiteit conform de Kwaliteitswet Zorginstellingen. Een calamiteit heeft een andere definitie (zie Bijlage 3) en bij de afhandeling van een calamiteit hanteert de IGZ een specifieke procedure.

2. Weefsels en cellen

In dit hoofdstuk worden per type menselijk lichaamsmateriaal de cijfers van bewerking en distributie respectievelijk toepassing weergegeven. De meldingen van voorvallen en bijwerkingen uit 2014 en de nagekomen meldingen uit 2013 worden besproken en geanalyseerd.

2.1 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel

Om een kinderwens te vervullen kan het soms noodzakelijk zijn gebruik te moeten maken van geassisteerde voortplantingstechnieken. De drie meest bekende technieken die toegepast worden zijn: intra-uteriene inseminatie (IUI), in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI). Deze voortplantingstechnieken hebben gemeenschappelijk dat de kans op bevruchting van een eicel door een zaadcel wordt vergroot. Alle drie de technieken behoeven een laboratoriumfase waarbij gameten bewerkt worden. Bij IVF en ICSI volgt ook nog een kweekfase voor de ontwikkeling en selectie van embryo's voor terugplaatsing of cryopreservatie.

In Nederland worden in 13 laboratoria (weefselinstellingen) IVF en ICSI behandelingen uitgevoerd. Naast gameten uit eigen kliniek bewerken zij ook gameten van patiënten uit andere klinieken (transportklinieken). Tevens zijn er 61 erkende semenlaboratoria waar semen wordt opgewerkt voor IUI. Indien een semenlaboratorium een erkenning heeft als orgaanbank, mag daar ook (donor) semen worden opgeslagen. Eén kliniek heeft een erkenning voor bewerking van semen en oöcyten maar voert zelf geen IVF of ICSI behandelingen uit.

2.1.1 Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 3 en 4 zijn cijfers van bewerking en distributie respectievelijk toepassing weergegeven. Het verschil tussen het aantal gedistribueerde en toegepaste cryo-embryo's is gelegen in het feit dat niet alle cryo-embryo's na het ontdooien levensvatbaar zijn en dat alleen geschikte cryo-embryo's worden teruggeplaatst. De verschillen tussen de distributie en toepassing van semen komen voort uit de opgave voor distributie.

Tabel 3. Bewerking en distributie van gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014

Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd					Totaal
			Eenheid	In NL eigen kliniek	In NL overig	In EU	Buiten EU	
Partner semen vers	74	36438	Donatie	31651	0	47	0	31698
Partner semen partner cryo	17	2280	Rietje	1443	276	361	0	2080
Donor semen vers	9	139	Donatie	87	0	0	0	87
Donor semen cryo	16	5981	Rietje	10217	276	791	0	11284
Partner semen MESA/ PESA/ TESE vers	8	336	Punctie of biopt	79	0	0	0	79
Partner semen MESA/ PESA/ TESE cryo	9	588	Rietje of biopt	640	43	161	3	847
Donor semen MESA/ PESA/ TESE vers	0	0	Punctie of biopt	0	0	0	0	0
Donor semen MESA/ PESA/ TESE cryo	1	1	Rietje of biopt	1	0	0	0	1
Oöcyten eigen vers	14	114357	Oöcyt	109381	0	2314	0	111695
Oöcyten eigen cryo	11	2861	Oöcyt	469	0	11	0	480
Oöcyten voor donatie vers	13	2008	Oöcyt	858	0	741	0	1599
Oöcyten voor donatie cryo	2	246	Oöcyt	108	0	0	0	108
Embryo's eigen vers	14	40833	Embryo	17681	0	0	0	17681
Embryo's eigen cryo	14	24004	Embryo	15197	19	27	0	15243
Embryo's vers voor donatie	1	7	Embryo	7	0	0	0	7
Embryo's cryo voor donatie	3	217	Embryo	63	8	0	0	71
Ovarieel weefsel	4	84	Transplantaat	13	0	0	0	13
Testiculair weefsel	2	17	Transplantaat	0	0	0	0	0

Tabel 4. Toepassing van gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014

Type	Ziekenhuizen /klinieken	Ontvangers	Transplantaten					Totaal
			Eenheid	Uit eigen kliniek	Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Semen partner vers	75	10304	Donatie	22745	228	0	0	22973
Semen partner cryo	18	147	Rietje	1442	1077	368	0	2887
Donor semen vers	9	37	Donatie	92	0	0	0	92
Donor semen cryo	15	2601	Rietje	14454	798	556	0	15808
Embryo's eigen vers	14	9622	Embryo	14129	0	0	0	14129
Embryo's eigen cryo	14	6526	Embryo	11144	8	0	0	11152
Embryo's vers gedoneerd	1	6	Embryo	7	0	0	0	7
Embryo's cryo gedoneerd	2	37	Embryo	49	0	0	0	49
Ovarieel weefsel	1	2	Rietjes	13	0	0	0	13
Testiculair weefsel	0	0	Rietjes	0	0	0	0	0

Opvallend is de lichte afname van inseminatie met vers partner semen (10%) tegenover een toename van inseminatie met cryo donor semen (42%) ten opzichte van voorgaande jaren. In 2014 hebben minder terugplaatsingen van eigen verse embryo's plaatsgevonden dan in 2012 en 2013. Het aantal terugplaatsingen met gedoneerde embryo's is ongeveer gelijk gebleven.

2.1.2 Meldingen

In 2014 heeft TRIP 45 meldingen ontvangen die betrekking hebben op procedures of toepassingen van gameten, embryo's en/of gonadaal weefsel tijdens geassisteerde voortplanting. Dit betreft, net als voorgaande jaren, de helft van het totale aantal ontvangen meldingen. Het betrof 44 voorvallen waarvan 16 ernstige voorvallen en één ernstige bijwerking. Tabel 5 geeft een overzicht het aantal ontvangen meldingen in 2014 en de nagekomen meldingen van 2013 van de verschillende fertiliteitslaboratoria.

Tabel 5. Overzicht meldingen 2014 en nagekomen meldingen 2013 van fertiliteitslaboratoria

Fertiliteitslaboratoria	Aantal in NL	Meldingen door	Aantal meldingen 2014	Aantal nagekomen meldingen 2013
13 IVF-laboratoria en 1 IVF voorbereidingslaboratorium	14	13 (93%)*	34	10
Semenlaboratorium	61	7 (11%)	10	5
Totaal	75	19 (25%)	44	15

* 1 IVF-laboratorium heeft geen meldingen ingestuurd

Bijwerkingen

Er is één bijwerking gemeld in de categorie 'post-transplantatie bacteriële besmetting'. Na IUI ontstond een salpingitis waarvoor een laparoscopie moest worden uitgevoerd.

Bijwerkingen bij geassisteerde voortplanting worden zelden gemeld. In de afgelopen zeven jaar zijn in totaal drie bijwerkingen gemeld.

Voorvallen

In 2012 is naar aanleiding van het EU-project SOHO V&S de "Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC" gereviseerd. Betreffende geassisteerde voortplanting zijn specifieke criteria geformuleerd voor het beoordelen van de ernst van een voorval of bijwerking. Ernstig en meldingsplichtig zijn voorvallen met verlies van een gehele voortplantingscyclus en de overdracht van genetische aandoeningen bij gameet- en embryo donatie (zie Tabel 56 en 57 in Bijlage 3). Tot en met 2012 is de richtlijn van de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM) aangehouden voor deze beoordeling, die een sterk verlaagde kans op zwangerschap als criterium hanteert.

Het gevolg van deze wijziging is een daling in het aantal ernstige ongewenste voorvallen ten opzichte van voorgaande jaren. In Tabel 6 is daarom ook een kolom toegevoegd voor meldingen die volgens de geldende richtlijn van de KLEM ernstig zijn en gemeld moeten worden. Een revisie van de KLEM richtlijn is in voorbereiding.

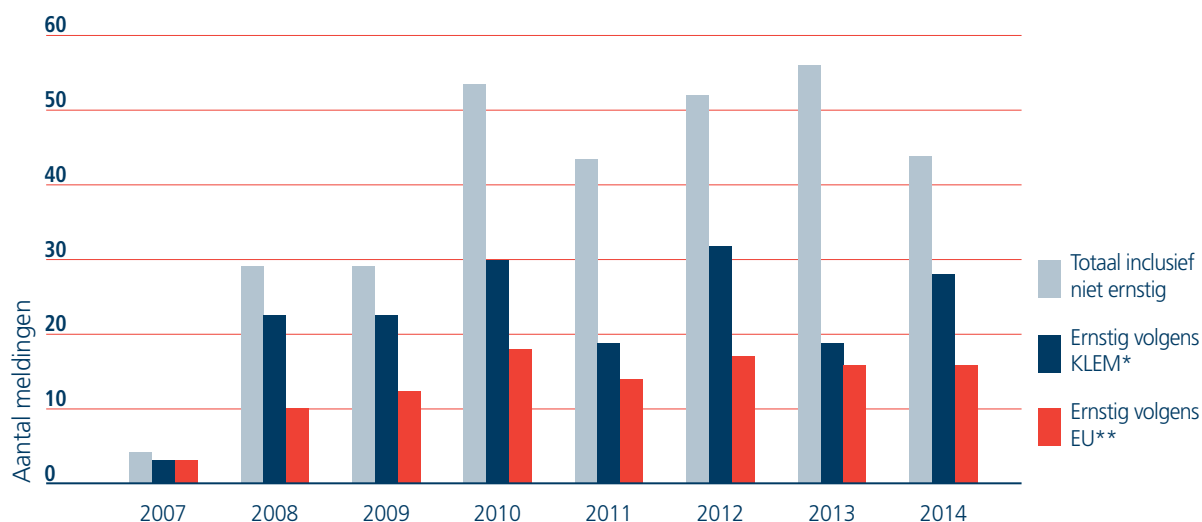
Tabel 6. Overzicht voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014

Soort weefsel	Type voorval	Totaal	Ernstig volgens KLEM*	Ernstig volgens EU**
Semen	Verlies cellen of weefsel(s)	1	0	0
	Congenitale afwijking	0	0	0
	Verkeerd product getransplanteerd	2	2	2
	Overig incident	8	1	1
	Bacteriële contaminatie product	1	1	1
Oöcyten	Verlies cellen of weefsel(s)	11	11	6
Semen en oöcyten	Verlies cellen of weefsel(s)	2	1	1
Embryo's	Verlies cellen of weefsel(s)	17	12	5
	Overig incident	1	0	0
	Bacteriële contaminatie product	1	0	0
Totaal		44	28	16

* Volgens richtlijn van de KLEM: sterk verlaagde kans op zwangerschap wanneer eicellen, embryo's of niet vervangbaar semen verloren zijn gegaan.

** Volgens definities van de EU: gehele voortplantingscyclus verloren gegaan

In Figuur 3 zijn de meldingen van voorvallen te zien die ontvangen zijn in de periode 2007-2014, ingedeeld naar de nieuwe definitie van ernstig voorval van de EU**.

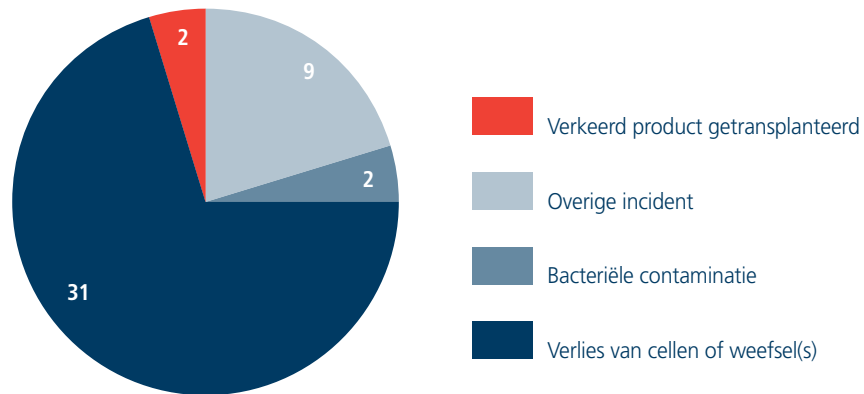


Figuur 3. Aantal ontvangen meldingen van voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2007-2014

* Volgens richtlijn van de KLEM: sterk verlaagde kans op zwangerschap wanneer eicellen, embryo's of niet vervangbaar semen verloren zijn gegaan

** Volgens definities van de EU: gehele voortplantingscyclus verloren gegaan

Figuur 4 toont de verdeling van de voorvallen in 2014. Evenals in de voorgaande jaren is de categorie 'verlies van cellen of weefsel(s)' het grootst.



Figuur 4. Aantal meldingen per categorie voorval bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014

Verlies van cellen of weefsel(s)

Het percentage voorvallen dat valt in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' varieerde in de afgelopen jaren tussen 54 en 81% (2014: 69%). Verlies van cellen of weefsel(s) kan ernstige gevolgen hebben als hiermee een gehele voortplantingscyclus verloren gaat of als voortplantingsweefsel of cellen niet bewerkt of opgeslagen konden worden voor fertiliteitspreservatie.

Tabel 7 geeft een overzicht van de voorvallen in de categorie 'Verlies van cellen en weefsel(s)' die zijn gemeld in 2014.

Tabel 7. Meldingen in de categorie verlies van cellen of weefsel(s) bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gamet of embryo	Aantal en omschrijving
Bewerkingsfout	20	Verkrijgen	Oöcyten	Vergeten warmhoudblok voor follikels aan te zetten. 7 van 11 gedegeneerd
		Inseminatie	Oöcyten	1 van 11 eicellen vergeten te insemineren
				10 van 17 eicellen vergeten te insemineren
				4 van 13 oöcyten verloren door stoten Enige beschikbare oöcyt verloren gegaan door ongeluk bij opzuigen medium
		Overzetten	Embryo's	12 embryo's vergeten over te zetten en weggegooid
				Oöcyten
			Embryo's	3 cryo-embryo's verloren door pipetteerfout
			Oöcyten	Door stoten 1 van 2 oöcyten voor ICSI verloren
			Embryo	Door stoten pipetpunt enige embryo van eiceldonor verloren
			Oöcyt	Geïnjecteerde oöcyt vergeten over te zetten
			Embryo's	6 eicellen vergeten over te zetten
			Embryo	Capillair met 1 restembryo gestoten
			Embryo's	Stoten pipet: 2 van 5 embryo's verloren tgv te groot label op pipet
		Kweken	Oöcyten	Kweekbakje met 4 (van 7) oöcyten weggegooid
		PGD-analyse	Embryo's	1 van 2 embryo's verloren bij biopsie voor PGD
		Cryopreservatie	Embryo's	1 van 4 cryo-embryo's niet overgezet in bewaarvat
Embryo's van 4 paren niet met DMSO ingevroren: 11 embryo's gedegeneerd				
Ontdooien	Embryo's	Verlies enige cryo-embryo: bij ontdooien in minerale olie gekomen en onvindbaar Embryo's van twee patiënten bij ontdooien en in dezelfde kweekdruppel geplaatst		
Technische fout	3	Opwerken semen	Semen	Semenbuis voor IUI bij centrifugeren geknapt
		Verkrijgen	Oöcyten	Bij transport IVF temperatuur transportbox 48 °C. Alle oöcyten verloren
		Overzetten	Embryo	Pipet niet luchtdicht, 1 embryo verloren
Beoordelingsfout	2	Cryopreservatie	Embryo	Ten onrechte embryo met 3 pro nucleï (PN) ingevroren met goede embryo's
		Kweken	Embryo	Ten onrechte embryo als 3 PN (abnormaal) beoordeeld ipv 2 PN
Identificatiefout	1	Insemineren	Oöcyten/semen	Verkeerde semen toegevoegd. Cyclus verloren
Selectiefout	1	Kweken	Oöcyt	Bij beoordeling bevruchting is enige bevruchte oöcyt per abuis weggegooid
Overige fout	4	Kaalmaken eicellen	Oöcyten	Alle oöcyten voor ICSI blijken gedegeneerd
		ET	Embryo's	Bij ET catheter dubbel geklapt en enige 2 embryo's verloren gegaan
		Distribueren	Embryo	2 x werd 2 PN embryo niet terug gevonden bij in kweek zetten bij verschillende patiënten

De categorie ‘verlies van cellen of weefsels’ is door de jaren heen numeriek veruit de grootste bij voorplantingscellen, zoals te zien valt in Figuur 4 en 5. Dit kan verklaard worden door het grote aantal procedures dat jaarlijks plaatsvindt en de goede melddiscipline van de beroepsgroep klinisch embryologen, die als enige beroepsgroep in het werkveld van weefsels en cellen een richtlijn hebben geïmplementeerd voor het melden van ernstige voorvallen. Het vergeten of nalaten van een handeling leidde in zeven gevallen (29%) tot geheel of gedeeltelijk verlies van een fertiliteitscyclus. Daarnaast was het stoten tegen een kweekbakje of met een capillair in zes gevallen de oorzaak van verlies van cellen of weefsels. Het stoten van capillair of kweekbakje is een oorzaak die niet geheel te voorkomen is bij IVF of ICSI, omdat het kweekproces manuele handelingen met zich meebrengt en onder meer vereist dat materiaal wordt overgezet. In twee casus was er sprake van een verwisseling van respectievelijk semen en 2 cryo-embryo’s van twee patiënten. Een verwisseling wordt als ernstig beschouwd volgens de KLEM-richtlijn en de EU-richtlijn.

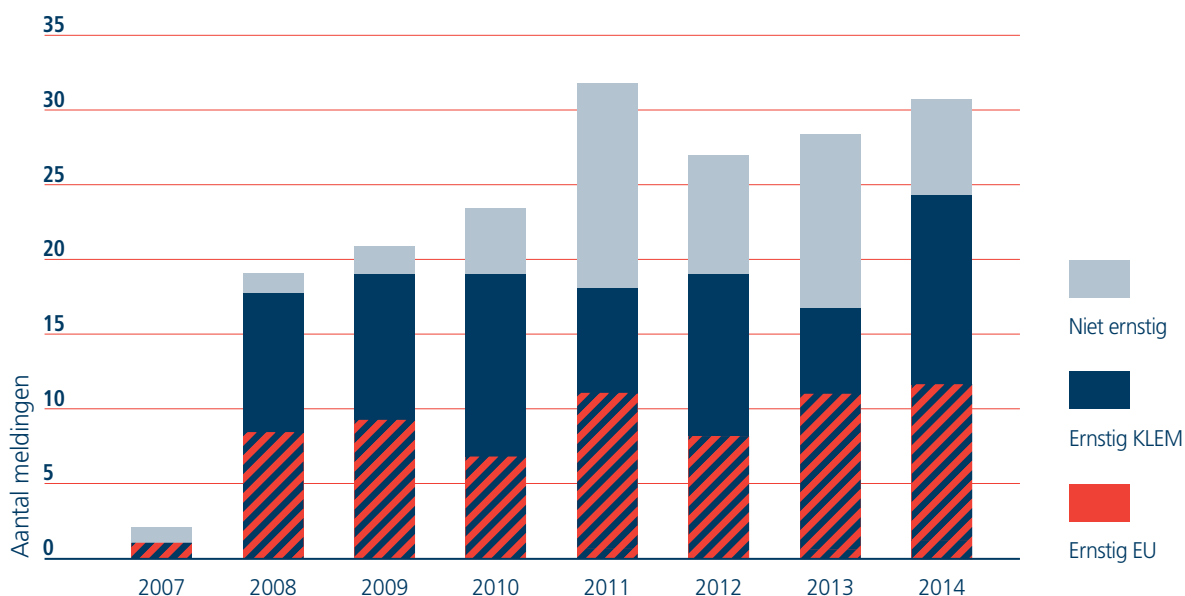
In hoofdstuk 3 worden de ernstige meldingen van de afgelopen vijf jaar gerelateerd aan het aantal behandelcycli.

Tabel 8 geeft een overzicht van de nagekomen meldingen van voorvallen uit 2013 in de categorie ‘Verlies van cellen en weefsel(s)’.

Tabel 8. Nagekomen meldingen 2013 in de categorie verlies van cellen en weefsels

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Bewerkingsfout	4	Kweken	Oöcyten	7 van 14 oöcyten niet in kweek gebracht
		Cryopreservatie	Embryo	1 van 6 embryo’s verloren door stoten pipet
		Insemineren	Oöcyten	8 van 12 oöcyten vergeten te insemineren
		Kweken	Oöcyten	Enige 3 bevruchte oöcyten ten onrechte in verkeerde schaalpje geplaatst en weggegooid
Technische fout	1	Cryopreservatie	Embryo’s	Tijdens invriezen 14 embryo’s van 4 paren verloren door stagnerende N ₂ toevoer
Administratieve fout	1	Ontdooien	Embryo’s	Invriesadministratie van 2 patiënten verwisseld, verwisseling embryo’s niet uit te sluiten

Figuur 5 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie verlies van weefsel(s) of cellen in de periode 2007-2014.



Figuur 5. Meldingen in de categorie verlies van cellen of weefsels in de periode 2007-2014

Overig incident

In de categorie 'Overig incident' vallen bij geassisteerde voortplanting voornamelijk voorvallen die mogelijk verlies van kwaliteit of volume betreffen of het uitvoeren van een andere behandelingsmethode dan gepland. In deze categorie worden jaarlijks voorvallen gemeld. Het percentage varieert jaarlijks tussen 8 en 27% van de meldingen bij geassisteerde voortplanting. In 2014 zijn negen meldingen ontvangen, waaronder één ernstige melding. Tabel 9 beschrijft de meldingen in de categorie 'Overig incident'.

Tabel 9. Meldingen in de categorie overig incident bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014

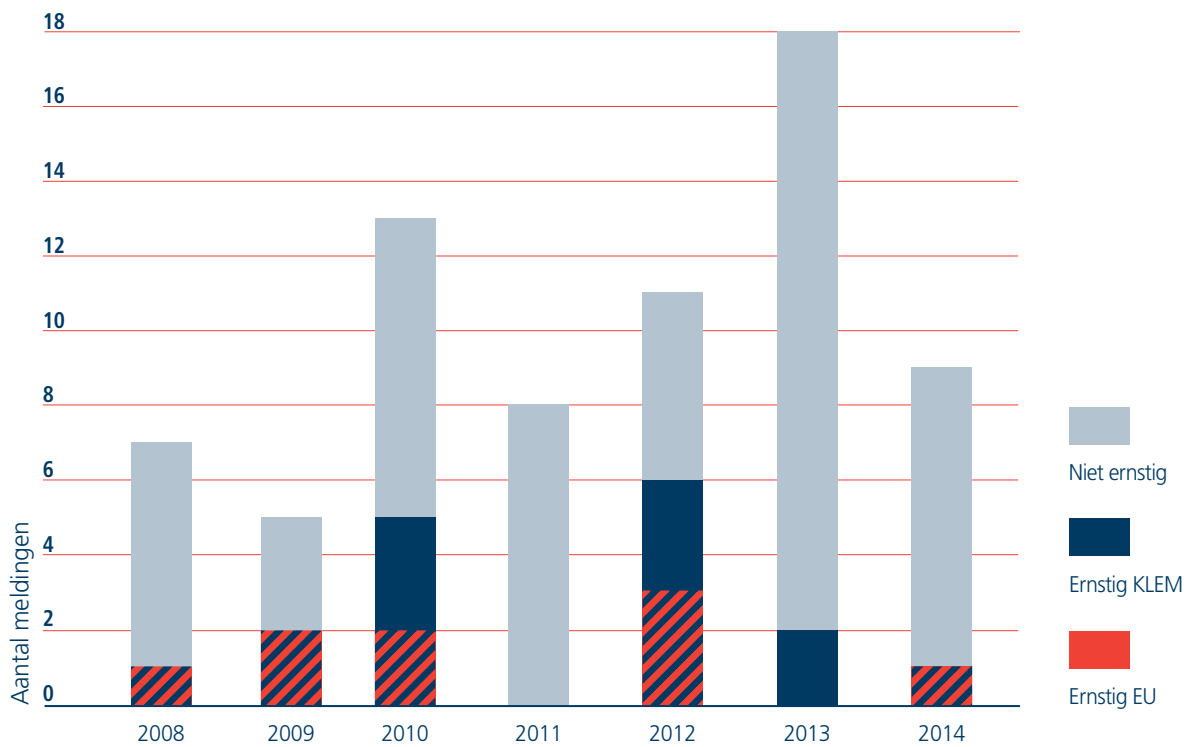
Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Bewaarfout	3	Donatie	Semen partner	2x semen voor IUI opgevangen in container over de vervaldatum
		Bewaren	Donor semen	Rietje KID donor zoek op bodem vat, waardoor vertraging inseminatie
Bewerkingsfout	2	Testen	Semen partner	Bij semenanalyse wordt andere buis gebruikt, die verbrijzelt bij centrifugeren
		Distribueren	Donor semen	Maximaal aantal nakomelingen (25) bij 15 donoren overschreden. Ten onrechte is geen rekening gehouden met tweede (en meer) kindwens bij wensmoeders van dezelfde donor
Administratieve fout	2	Donatie	Semen partner	Potje voor verkrijgen semen zonder lotnummer verstrekt
		Bewaren	Donor semen	Excel lijst met verplaatsing naar ander cryovat niet bijgewerkt
Communicatiefout	1	Opwerken semen	Semen partner	Per abuis wordt te lage telling semenanalyse van verkeerde patiënt doorgegeven. Fout tijdig hersteld
Technische fout	1	Invriezen	Embryo's	Stroomstoring leidt tot onderbreking van invriesrun en herstart: embryo's opgewarmd. Kans op schade embryo's nog onbekend

Daarnaast waren er nog zeven nagekomen melding overig incident uit 2013 die in Tabel 10 worden beschreven.

Tabel 10. Nagekomen meldingen 2013 in de categorie overig incident bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Administratieve fout	3	Distributie	Semen donor	2x administratieve vergissing in donor-administratie rietjes
		Bewaren	Semen donor	Administratiefout in bewaarplaats vat gecorrigeerd
Bewaarfout	2	Bewaren	Semen donor	2x rietje donorsemen zoek, gevonden op bodem vat
Technische fout	2	Alle fasen	Gameten en embryo's	Stroomuitval van lab. Tijdige overschakeling naar noodstroom
		Kweken	Oöcyten	pH fertilisatiemedium te hoog door probleem met gasflow door condensvorming

Figuur 6 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie overig incident in de periode 2008-2014.

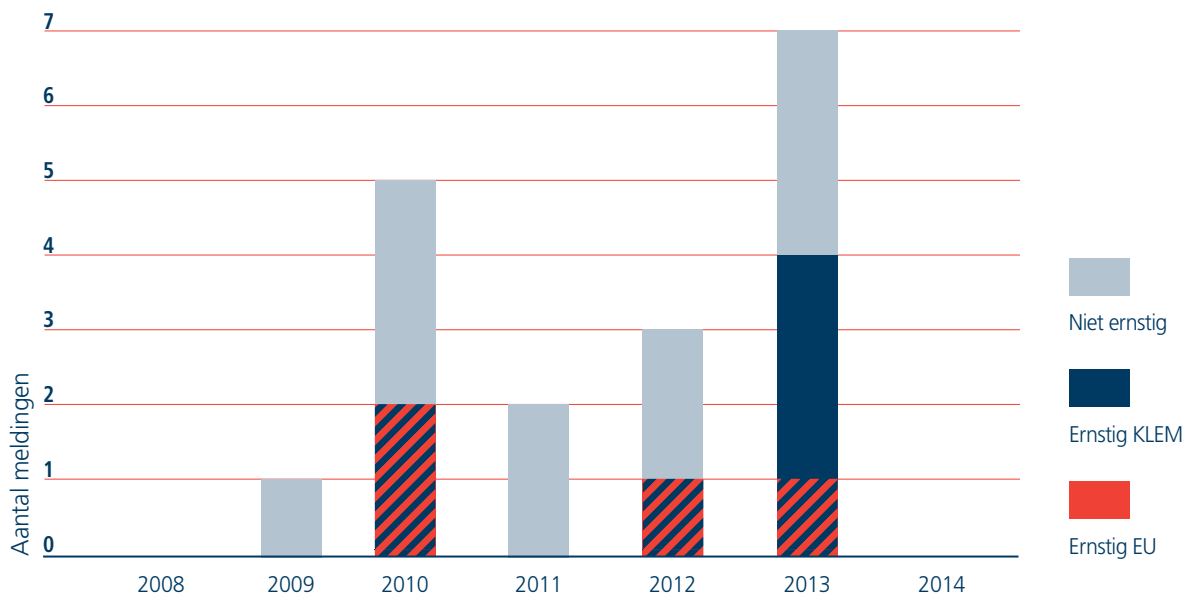


Figuur 6. Meldingen in de categorie overig incident in de periode 2008-2014

De meeste meldingen betreffen (mogelijk) kwaliteitsverlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel. Een ander groot deel zijn administratieve en communicatiefouten.

Bijna ongeluk

In de categorie bijna ongeluk zijn in 2014 geen meldingen ingediend, in tegenstelling tot voorgaande jaren. Het percentage bijna ongelukken bij geassisteerde voorplanting varieerde toen tussen 4 en 10% (Figuur 7). Onder deze categorie vallen verwisselingen of fouten die, indien onopgemerkt gebleven, hadden kunnen leiden tot transfer of inseminatie van (een) embryo(s) of semen bij de verkeerde ontvanger.



Figuur 7. Meldingen in de categorie bijna ongeluk in de periode 2008-2014

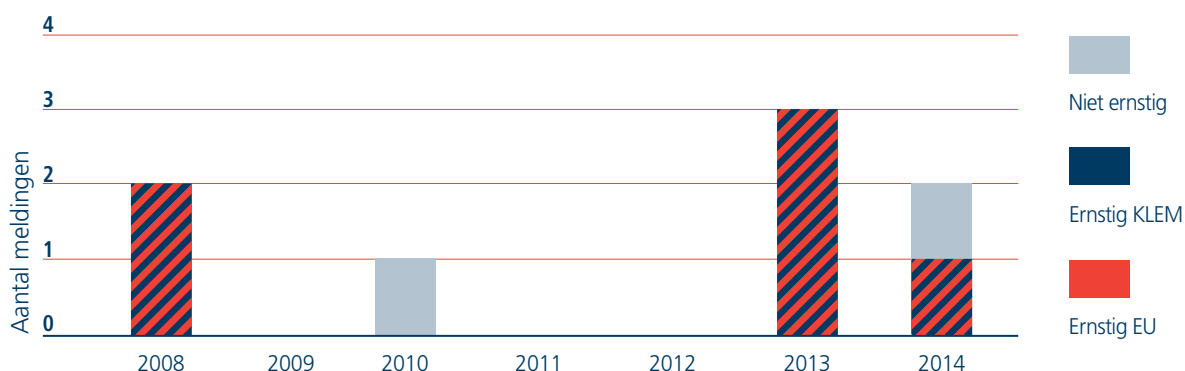
Bacteriële contaminatie

De twee meldingen in de categorie bacteriële contaminatie in 2014 staan beschreven in Tabel 11. Eén melding is ernstig vanwege het volledig verloren gaan van de cyclus.

Tabel 11. Meldingen in de categorie bacteriële contaminatie bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Overige fout	2	Inseminatie	Eicellen	Geen bevruchting en deel eicellen gede-geneerd tgv urineweginfectie (enterococcen en pseudomonas) bij partner.
		Transplanteren	Embryo	Embryokweek gecontamineerd met proteus mirabilis, die ook uit semen van partner werd gekweekt. Alle cryo-embryo's verloren gegaan.

Het verloop van meldingen in de categorie bacteriële contaminatie product staan vermeld in Figuur 8.



Figuur 8. Meldingen in de categorie bacteriële contaminatie product in de periode 2008-2014

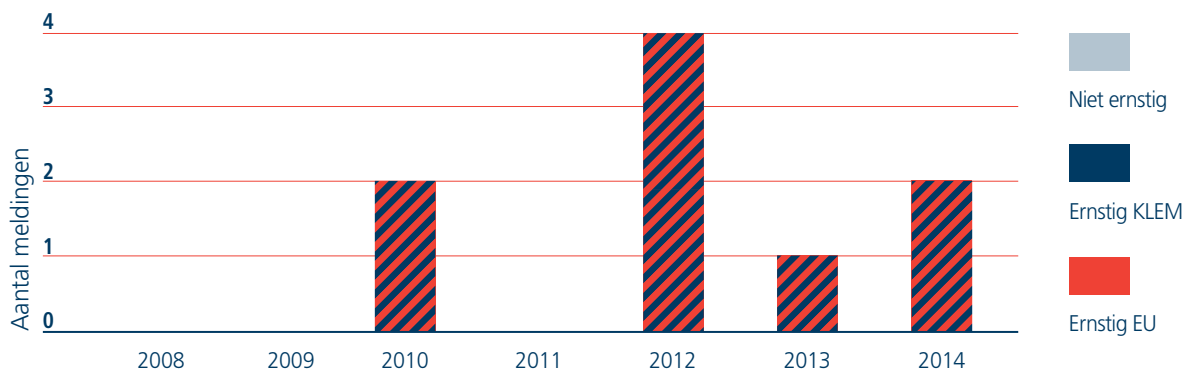
Verkeerd product getransplanteerd

In 2014 zijn twee meldingen ontvangen, waarbij een verkeerd product werd getransplanteerd. Bij de nagekomen meldingen uit 2013 was ook een melding in deze categorie. Meldingen in deze categorie worden altijd als ernstig beoordeeld. De meldingen worden samengevat in Tabel 12.

Tabel 12. Meldingen in de categorie verkeerd product getransplanteerd bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2014 en nagekomen uit 2013

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Omschrijving
Identificatiefout	1	Transplanteren	Semen partner	Semen van een andere partner geïnsemineerd
Communicatiefout	1	Bewaren	Donor semen	Donor uit ander EU lidstaat bleek drager van spinale musculaire atrofie (SMA), maar bericht is niet aan semenbank verstuurd
2013				
Identificatiefout	1	Transplanteren	Semen partner	Semen van een andere partner geïnsemineerd

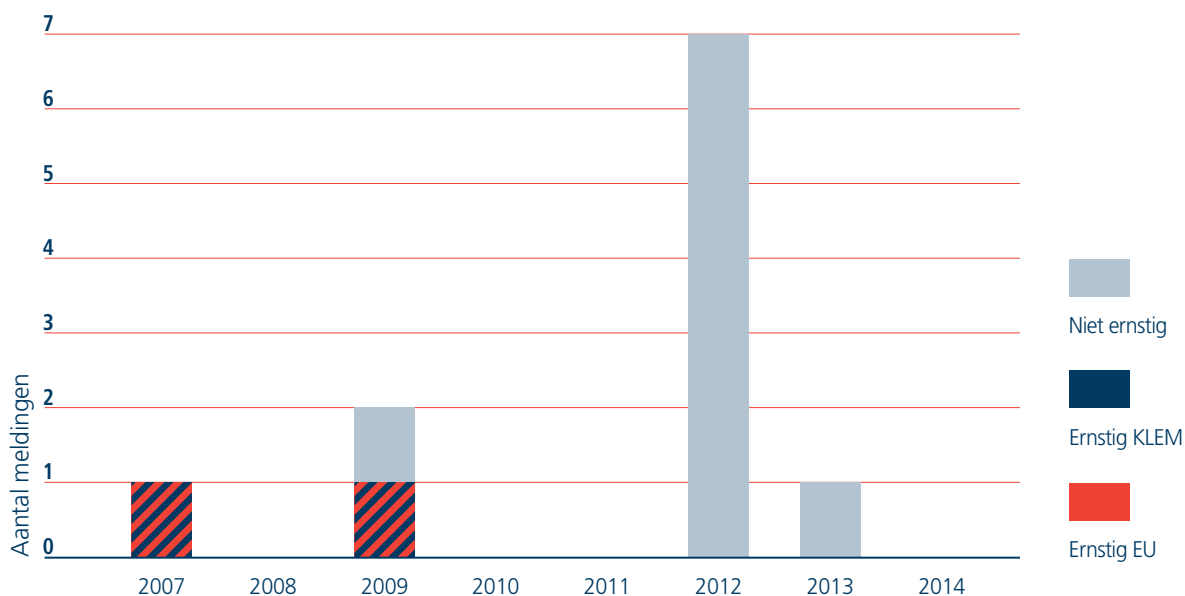
In Figuur 9 wordt een overzicht gegevens van melding in de categorie verkeerd product getransplanteerd in de periode 2008 - 2014.



Figuur 9. Meldingen in de categorie verkeerd product getransplanteerd in de periode 2008-2014

Congenitale afwijking

In het meldjaar 2014 zijn geen meldingen gedaan in de categorie congenitale afwijking. In Figuur 10 wordt het verloop van de meldingen congenitale afwijking weergegeven.



Figuur 10. Meldingen in de categorie congenitale afwijking in de periode 2007-2014

Indien een voorval heeft geleid tot de geboorte van een neonaat of het afbreken van een zwangerschap van een foetus met een genetische afwijking na donatie van gameten of embryo's van niet-partner donor(s) is er sprake van een ernstig voorval. Ook als bij een donor (niet partner) een genetische afwijking wordt vastgesteld na donatie van gameten of embryo's is sprake van een ernstig voorval.

In 2012 zijn zeven niet ernstige voorvallen gemeld in de categorie congenitale afwijkingen. De twee ernstige meldingen in 2007 en 2009 betreffen een gebalanceerde translocatie na KID met mogelijk gevolgen voor de nakomelingen van dit kind en een kind geboren met Spinal Muscular Atrophy waar de semendonor drager van bleek te zijn. De niet ernstige voorvallen betroffen allen congenitale aandoeningen bij de neonaat of foetus die niet gerelateerd konden worden aan de semendonor.

2.2 Hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen

Hematopoëtische stamcellen (HPSC) worden toegepast bij aandoeningen waarbij het eigen bloedvormend apparaat van de patiënt wegens ziekte vervangen moet worden. De HPSC kunnen afkomstig zijn van de patiënt zelf (autoloog), van een allogene donor met compatibele Humane Leukocyten Antigenen (HLA) weefselkenmerken (een familielid of een onverwante donor) of van HLA-compatibel navelstrengbloed.

Autologe of allogene HPSC kunnen door beenmergpuncties worden verkregen of door afname uit het perifere bloed (perifere bloedstamcellen, PBSC) middels aferese na voorbehandeling met de groeifactor granulocyt kolonie stimulerende factor (G-CSF). De laatste jaren wordt voor behandeling van volwassenen steeds meer voor PBSC gekozen onder meer wegens het potentieel grotere aantal stamcellen dat 'geogst' kan worden en het niet noodzakelijk zijn van een narcose voor de afname. Therapeutische cellen worden vaak toegepast ter ondersteuning van stamceltransplantaties.

In Nederland zijn 13 stamcellaboratoria bevoegd voor het afnemen, bewerken, opslaan en distribueren van HPSC van autologe en verwante donoren. Alle stamcelproducten van onverwante donoren (navelstrengbloed inbegrepen) worden via de Stichting Europdonor aan de 8 academische transplantatiecentra voor een specifieke patiënt geleverd, meestal via het stamcellaboratorium van het desbetreffende ziekenhuis. Onverwante stamcelproducten voor Nederlandse patiënten zijn meestal afkomstig van buitenlandse vrijwillige donoren (97% in 2014, zie Tabel 15). In samenwerking met Sanquin laat Europdonor beenmerg of perifere bloed stamcellen van onverwante Nederlandse donoren afnemen in twee academische ziekenhuizen met hemaferese/stamcellaboratoria. Een minderheid van deze donaties wordt gebruikt voor Nederlandse patiënten; het grootste deel wordt via de Stichting Europdonor geleverd aan buitenlandse transplantatie centra.

In Nederland is er één publieke navelstrengbloedbank (Sanquin) met eenheden die beschikbaar zijn voor onverwante transplantatie voor Nederlandse en buitenlandse patiënten. Twee navelstrengbloedbanken slaan navelstrengbloed op voor autoloog gebruik.

2.2.1 Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 13, 14 en 15 worden de cijfers betreffende bewerking, distributie en toepassing van hematopoëtische stamcellen (HPSC) en therapeutische cellen gepresenteerd.

Tabel 13. Bewerking van hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen in 2014

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Bewerkte transplantaten of zakken			
		Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HPSC onverwant					
Beenmerg	1	8	34	3	45
PBSC	6	125	150	19	294
Navelstrengbloed	4	205	59	20	284
HPSC verwant					
Beenmerg	5	29	0	0	29
PBSC	7	200	0	0	200
Navelstrengbloed	2	7	0	0	7
HPSC autoloog					
Beenmerg	4	20	0	0	20
PBSC	10	2948	0	0	2948
Navelstrengbloed	2	461	7944	3728	12133
Therapeutische cellen					
Mesenchymale stamcellen onverwant	4	27	0	0	27
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	2	0	0	2
Lymfocyten (DLI) onverwant	4	85	5	2	92
Lymfocyten (DLI) verwant	6	80	0	0	80
Dendritische cellen onverwant	1	1	0	0	1
Dendritische cellen verwant	1	3	0	0	3
Dendritische cellen autoloog	2	52	0	0	52
Natural Killer cells onverwant	2	2	0	0	2
Granulocyten onverwant	1	6	0	0	6
Granulocyten verwant	1	2	0	0	0
Granulocyten autoloog	1	20	0	0	20
TC-Til cells autoloog	1	7	0	0	7
Leucocyten autoloog	1	4	35	0	39

Tabel 14. Distributie van hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen in 2014

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Gedistribueerde zakken			
		In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
HPSC onverwant					
Beenmerg	1	41	1	2	44
PBSC	6	268	11	0	279
Navelstrengbloed	4	87	1	3	91
HPSC verwant					
Beenmerg	5	27	0	0	27
PBSC	7	206	0	0	206
Navelstrengbloed	2	1	0	0	1
HPSC autoloog					
Beenmerg	4	17	0	0	17
PBSC	10	3394	0	0	3394
Navelstrengbloed	2	0	0	1	1
Therapeutische cellen					
Mesenchymale stamcellen onverwant	4	121	16	2	139
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	2	0	0	2
Lymfocyten (DLI) onverwant	4	62	0	0	62
Lymfocyten (DLI) verwant	6	68	0	0	68
Dendritische cellen onverwant	1	3	0	0	3
Dendritische cellen verwant	1	9	0	0	9
Dendritische cellen autoloog	2	55	0	0	55
Natural Killer cells onverwant	2	4	0	0	4
Granulocyten onverwant	1	6	0	0	6
Granulocyten verwant	1	2	0	0	2
Granulocyten autoloog	1	20	0	0	20
TC-Til cells autoloog	1	4	0	0	4
Leucocyten autoloog	1	7	34	0	41

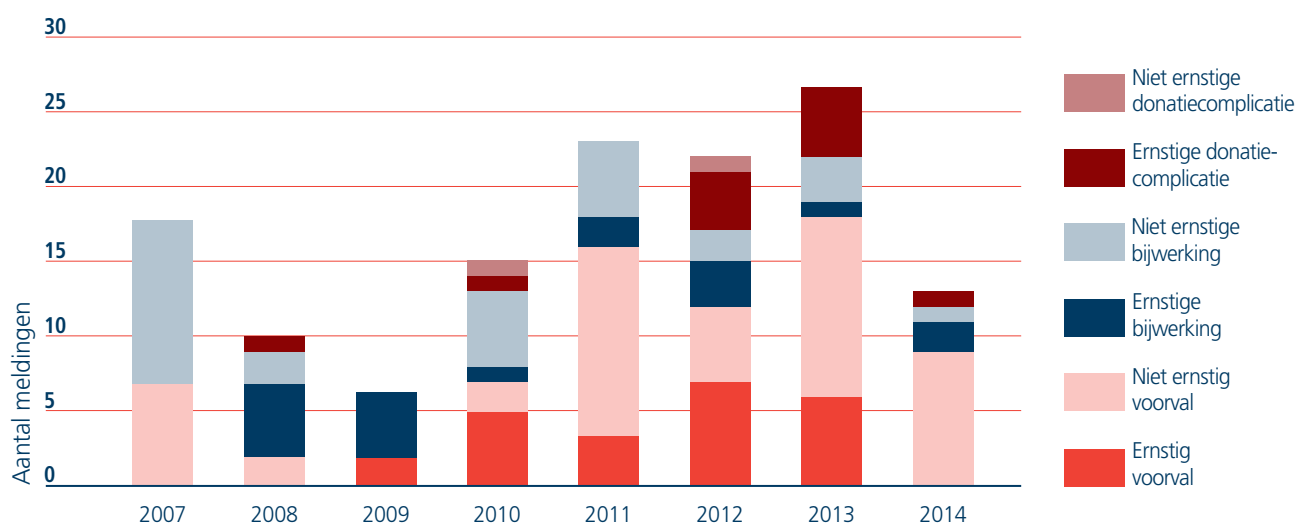
Tabel 15. Toepassing van hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen in 2014

Type	Transplantatie centra	Ontvangers	Getransplanteerde zakken			
			Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HPSC onverwant						
Beenmerg	7	29	1	30	2	33
PBSC	8	269	11	236	34	281
Navelstrengbloed	6	55	2	64	19	101
HPSC verwant						
Beenmerg	5	29	29	0	0	29
PBSC	8	181	215	0	0	215
Navelstrengbloed	1	1	1	0	0	1
HPSC autoloog						
Beenmerg	4	11	17	0	0	17
PBSC	11	711	2405	0	0	2405
Navelstrengbloed	0	0	0	0	0	0
Therapeutische cellen						
Mesenchymale stamcellen onverwant	3	71	118	16	2	136
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	2	2	0	0	2
Lymfocyten (DLI) onverwant	4	50	2	53	7	62
Lymfocyten (DLI) verwant	5	55	66	0	0	66
Dendritische cellen onverwant	1	1	3	0	0	3
Dendritische cellen verwant	1	3	9	0	0	9
Dendritische cellen autoloog	2	47	55	0	0	55
Natural Killer cells onverwant	2	2	4	0	0	4
Granulocyten onverwant	1	1	6	0	0	6
Granulocyten verwant	1	1	2	0	0	2
Granulocyten autoloog	1	20	20	0	0	20
TC-Til cells autoloog	1	4	4	0	0	4
Leukocyten autoloog	1	13	3	33	0	36

Opvallend is de sterke daling van het aantal autologe beenmergtransplantaties. Het aantal ontvangers is verminderd van 41 in 2012 en 56 in 2013 naar 11 in 2014. Er bestaat een toenemende voorkeur voor verkrijging van autologe stamcellen via een afereseprocedure. Het aantal autologe perifere stamceltransplantaties is ten opzichte van 2012 en 2013 wat gestegen (van 659 in 2012 en 596 in 2013 naar 711 in 2014).

2.2.2 Meldingen

In 2014 zijn 13 meldingen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen ontvangen. Figuur 11 geeft de meldingen in de periode 2007-2014 weer. Er is een halvering van het aantal voorvallen en bijwerkingen bij hematopoëtische stamcellen ten opzichte van 2013. Er waren met name geen ernstige voorvallen. In voorgaande jaren zijn lekkende eenheden als ernstig benoemd op basis van het potentieel in plaats van het actueel ernstige risico voor de patiënt. Deze potentieel ernstige meldingen zijn echter niet ernstig voor wat betreft melding aan IGZ.



Figuur 11. Meldingen die betrekking hebben op HPSC en therapeutische cellen in de periode 2007-2014

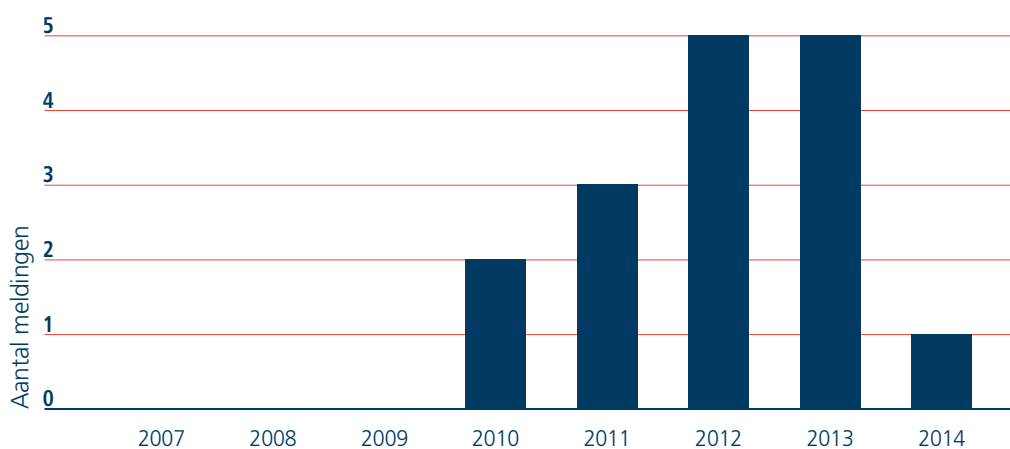
De meldingen in 2014 betroffen in totaal negen voorvallen (alleen niet ernstig), drie bijwerkingen, waaronder twee ernstige en één ernstige donatiecomplicatie. De voorvallen worden in Tabel 15 samengevat, onderverdeeld naar type hematopoëtische stamcel.

Tabel 16. Overzicht voorvallen per soort hematopoëtische stamcellen of therapeutische cellen in 2014

Type	Voorval	Aantal
Perifere bloedstamcellen (PBSC), autoloog	Verlies van weefsels en cellen	1
	• Scheur in zak bij ontdooien	1
	• Twee zakken uit dryshipper kapot gevallen	1
	Overig incident	
	• Knappen stamcellereset door incorrecte opbouw, waarbij 150 cc bloed verlopen	1
	• Foutieve seal in collectiezak van stamcellen tgv incorrecte verpakking tijdens sterilisatie	1
	• Bij toediening stamcelproduct prikt arts-assistent per abuis de verkeerde poort aan. Ongecompliceerde reinfusie	1
	Bacteriële contaminatie product	
	• Streptococcus agalactiae en staphylococcus aureus na bewerking, maar referentie-ampul negatief. Reinfusie onder antibioticaprofylaxe ongecompliceerd.	1
PBSC allogeen, onverwant	Bacteriële contaminatie product	
	• Gram positieve staven (niet nader te determineren). Bloedkweken ontvanger negatief	1
Navelstreng-bloed allogeen onverwant	Bacteriële contaminatie product	
	• Product van buitenlandse bank: Staphylococcus epidermidis. Ontvanger preventief antibiotica	1
	• Streptococcus agalactiae. Kweekuitslag per abuis pas na 20 dagen gerapporteerd. Transplantatie bij ontvanger ongecompliceerd onder antibioticaprofylaxe.	1
Totaal		9

Onder de voorvallen van 2014 is één voorval betreffende een gescheurde zak. Dit is een afname ten opzichte van vorige jaren. De Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland heeft onderzoek gedaan naar lekkende eenheden. Bij analyse blijkt dat het gaat om verschillend formaat zakken van verschillende fabrikanten, verschillende lotnummers

en verschillende bewaarmethoden (vloeibare en dampfase stikstof). Er is bij dit onderzoek geen trend waargenomen die nader onderzoek vergt. Figuur 12 geeft een overzicht van de meldingen van de lekkende of gescheurde zakken of afnamesets voor stamcellen in de periode 2007-2014.



Figuur 12. Meldingen van lekkend opvang- en opslagmateriaal van hematopoëtische stamcellen in de periode 2007-2014

In Tabel 17 worden de vier bijwerkingen samengevat.

Tabel 17. Overzicht bijwerkingen per soort hematopoëtische stamcellen in 2014

Type	Bijwerking	Aantal
Patiënt: PBSC autoloog	Anafylactische reactie* • Dyspnoe en urticaria	1
Patiënt: PBSC allogeen onverwant	Anafylactische reactie • Stridor en roodheid bij inlopen ABO major incompatibel product	1
	Overige reactie* • Pijn op de borst bij transplantatie tgv myocardinfarct	1
Donor: PBSC verwant	Donatiecomplicatie* • donor met lichte mentale retardatie bezoekt de spoedeisende hulp na de 4 ^e dosis G-CSF met klachten van hoofdpijn en braken. De donatieprocedure verliep de volgende dag zonder problemen. Na een week zijn er klachten van toegenomen dyspnoe bij bestaande astma en uitstralende pijnklachten in het been bij preëxistente rugklachten.	1
Totaal		4

* *Ernstig*

In Tabel 18 wordt een overzicht gegeven van donatiecomplicaties die aan TRIP gemeld zijn in de periode 2007-2014. Er zijn twee donatiecomplicaties uit respectievelijk 2013 en 2014 toegevoegd.

Tabel 18. Overzicht donatiecomplicaties bij hematopoëtische stamcellen in de periode 2007-2014

Type weefsel	Aantal	Donatiecomplicatie	Interval met donatie	Imputabiliteit
PBSC, verwant	5	• Schouderabces (<i>S. aureus</i>)	12 dagen	mogelijk
		• AML	7 jaar	mogelijk
		• MDS-RAEB	5 jaar	mogelijk
		• Passagère creatinestijging	Tijdens procedure	waarschijnlijk
		• Benigne paroxysmale positieduizeligheid	Direct	waarschijnlijk
		• Verergering astma en rugklachten	7 dagen	waarschijnlijk
PBSC, onverwant	4	• Mammacarcinoom	2 jaar	onwaarschijnlijk
		• Flebitis	?	waarschijnlijk
		• CVA	2 maanden	onwaarschijnlijk
		• Reumatoïde artritis	6 jaar	onwaarschijnlijk
		• Polyartritis reumatica	4 jaar	onwaarschijnlijk
Beenmerg, onverwant	2	• Mammacarcinoom	2 jaar	onwaarschijnlijk
		• TIA	8 maanden	onwaarschijnlijk
PBSC, autoloog	1	• Trombopenie	Tijdens feresese	zeker

De follow-up van verwante donoren en de complicatieregistratie is in tegenstelling tot onverwante donoren nog niet goed georganiseerd. In het kader van de bescherming van de gezondheid van alle donoren worden deze complicaties op internationaal niveau bij de World Marrow Donor Association (WMDA) geregistreerd. Het wordt daarom ook zinvol geacht om deze complicaties ook bij TRIP te rapporteren.

2.2.3 Nagekomen meldingen 2013 hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen

Na de sluitingsdatum van het rapport zijn nog zes meldingen betreffende het meldjaar 2013 ontvangen. Het betreft vijf voorvallen en een donatiecomplicatie. Deze meldingen zijn verwerkt in Figuur 13. Voor de volledigheid worden deze meldingen beknopt weergegeven in Tabel 19 en 20.

Tabel 19. Overzicht voorvallen per soort hematopoëtische stamcellen in 2013 (nagekomen)

Type	Voorval	Aantal
PBSC allogeen, onverwant	Overig incident • Unit ontvangen van buitenlandse bank met spike in de zak. Extra bacteriologische screening negatief	1
	Verlies van weefsels en cellen • Transplantaat is door koerier te koud vervoerd naar het buitenland	1
Beenmerg allogeen, onverwant	Overig incident • Product van buitenlandse bank niet steriel gesloten. Extra bacteriologische screening negatief.	1
	• Product van buitenlandse bank ontvangen met onvolledige én onjuiste informatie op etiket	1
Donorlymfocyten (DLI)	Bacteriële contaminatie product • Kweek DLI bij cryopreservatie positief, maar monster ontdooid product negatief. Geen gevolg voor patiënt.	1
Totaal		5

Tabel 20. Overzicht bijwerkingen per soort hematopoëtische stamcellen in 2013 (nagekomen)

Type	Bijwerking	Aantal
PBSC allogeen, onverwant	Donatiecomplicatie <ul style="list-style-type: none"> • Polyartritis reumatica 4 jaar na donatie 	1

2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels

In de geneeskunde worden bot en andere musculoskeletale weefsels gebruikt bij de reconstructie van het skelet, gewrichtsletsels, plastieken elders in het lichaam, als vulmiddel bij botdefecten om de structuur maar ook om genezing van een defect te bevorderen en als osteo-inductief vulmateriaal. Musculoskeletale weefsels worden verkregen van overleden donors. Bot kan ook afkomstig zijn van (levende) patiënten die een heup vervangende operatie ondergaan waarbij zij een heupkop kunnen doneren. Hiervan kunnen bijvoorbeeld botchips gemaakt worden.

In Nederland zijn 10 botbanken gevestigd in ziekenhuizen en orthopedische centra. Daarnaast zijn er twee botbanken met een erkenning als orgaanbank die niet verbonden zijn aan een ziekenhuis of kliniek. Tevens zijn in Nederland negen weefselinstellingen gevestigd die musculoskeletale weefsels importeren (voornamelijk uit de USA) en in Europa distribueren. Er is één weefselinstelling die autologe chondrocyten opkweekt voor terugplaatsing.

2.3.1 Botweefsel

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 21 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden bot weergegeven. Tabel 22 geeft het aantal toegepaste eenheden botweefsel weer. De gegevens zijn afkomstig van 20 botbanken, drie zelfstandige behandel centra, 16 tandheelkundige implantologiepraktijken en 58 ziekenhuizen.

Tabel 21. Bewerking en distributie van botweefsel in 2014

Type	Weefselinstellingen*	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Hele botstukken	2	51	Per stuk	75	4	0	79
Botvulmiddel gemineraliseerd: chips, blokjes en wedges	10	1365	Per verpakking	3524	6025	3546	13095
Botvulmiddel gemineraliseerd: hele en halve heupkoppen	12	4160	Per stuk	2351	320	0	2671
Botvulmiddel gedemineraliseerd	6	1770	Per verpakking	1528	13290	14410	29228
Gehoortbeentjes	1	47	Per stuk	47	0	0	47
Schedelbotlap	6	257	Per stuk	174	0	0	174
Overige	0	0	Per stuk	0	0	0	0

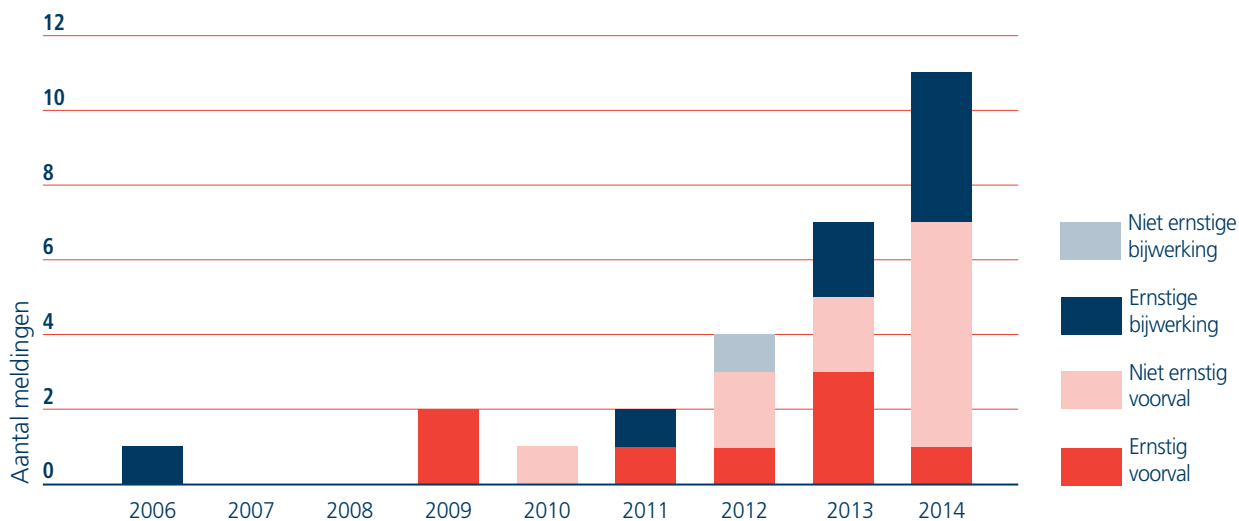
* Inclusief ziekenhuis botbanken (waaronder ook schedelbotbanken) en weefselinstellingen die uitsluitend distribueren

Tabel 22. Toepassing van botweefsel in 2014

Type	Ziekenhuizen klinieken praktijken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Hele botstukken	14	106	Per stuk	107	0	0	107
Botvulmiddel gemineraliseerd: chips, blokjes en wedges	51	1837	Per verpakking	1373	487	34	1894
Botvulmiddel gemineraliseerd: hele en halve heupkoppen	49	1453	Per stuk	1542	0	0	1542
Botvulmiddel gedemineraliseerd	18	255	Per verpakking	181	49	25	255
Gehoortbeentjes	2	17	Per stuk	3	14	0	17
Schedelbotlap	12	122	Per stuk	122	1	0	123
Overige	2	32	Per stuk	3	0	29	32

2.3.2 Meldingen

In 2014 zijn 11 meldingen betreffende botweefsel ontvangen, waaronder vier ernstige bijwerkingen en twee ernstige voorvallen. Figuur 13 geeft het aantal meldingen die betrekking hebben op botweefsel in de periode 2006-2014 weer. Vermoedelijk berust de stijgende trend vooral op betere melding door de weefselinstellingen. De uitname en toepassing van autologe schedelbotlappen werd tot het in werking treden van de Wvkl in verschillende neurochirurgische centra in eigen beheer gedaan. Er zijn geen gegevens over de frequentie van bacteriële infectie uit die periode beschikbaar.



Figuur 13. Meldingen die betrekking hebben op botweefsel in de periode 2006-2014

De meldingen van voorvallen en bijwerkingen in 2014 zijn weergegeven in Tabellen 23 en 24.

Tabel 23. Overzicht voorvallen bij botweefsel in 2014

Categorie voorval	Meldingen	Beschrijving
Verlies van weefsels en cellen	2	<ul style="list-style-type: none"> • Heupkop ontdooid, maar bleek niet nodig te zijn • Fibulashaft bewaard in ziekenhuis is niet toegepast voor de vervaldatum, moest vernietigd worden
Overig incident	3	<ul style="list-style-type: none"> • Secundaire verpakking van cancellous botchips faalt na 2 jaar in de 'bubble leak' test, die na 1 jaar nog niet afwijkend was. Vrijwillige terugroep actie. Geen bijwerkingen bij patiënten gemeld. • Twee autologe schedelbotlappen tijdens bewaren in ziekenhuis opgewarmd, omdat deur vriezer niet goed gesloten was. Geen fail-safe alarm. Een botlap is zonder complicaties getransplanteerd. De 2^e botlap is niet toegepast i.v.m. overlijden patiënt. • Bij transplantatie van allogene gehoorbeentjes en fascia temporalis bij een patiënt bij dezelfde operatie onjuist lotnummer ingevuld, waardoor traceerbaarheid niet mogelijk is.
Risico overdracht overige aandoening	2	<ul style="list-style-type: none"> • Na transplantatie heupkop blijkt levende donor polycythemia vera (JAK-2 mutatie) te hebben, die ten tijde van donatie is miskend. Bij ontvanger geen bijwerking en geen JAK-2 mutatie aantoonbaar. • Bij start donatieprocedure van tweede heupkop van levende donor ontdekt, dat donor 26 jaar voor donatie een melanoom had. Eerste heupkop was reeds getransplanteerd. Geen gegevens ontvanger. Transmissierisico wordt laag ingeschat.

Tabel 24. Overzicht bijwerkingen bij botweefsel in 2014

Categorie bijwerking	Meldingen	Beschrijving
Post-transplantatie bacteriële besmetting	1	<ul style="list-style-type: none"> • Infectie (E. coli, E. coli ESBL en enterobacter) na revisie OK schouderprothese waarbij een allogene heupkop van een levende donor werd gebruikt, leidend tot verlengde ziekenhuisopname met reoperaties. Bron infectie niet te achterhalen.
	3	<ul style="list-style-type: none"> • Bij drie patiënten ontstond na terugplaatsing van een autologe schedelbotlap een infectie, waarvoor heruitname van de botlap noodzakelijk was. In alle gevallen kon een relatie met getransplanteerd weefsel niet worden aangetoond noch uitgesloten worden.

Eén van de meest gevreesde risico's bij het transplanteren van bot is de overdracht van pathogenen. Dit jaar waren er vier meldingen betreffende een bacteriële infectie na transplantatie van bot, waaronder drie meldingen na terugplaatsing van een autologe schedelbotlap; daarnaast was er een soortgelijke nagekomen melding uit 2013 over een autologe schedelbotlap. Deze meldingen zijn alle ernstig, wegens de noodzaak van een nieuwe operatie voor de patiënt. In geen van de gevallen kon de infectie met zekerheid aan het getransplanteerde weefsel worden gerelateerd. De imputabiliteit is daarom als mogelijk beoordeeld, met uitzondering van een casus waarbij er voor de infectie al sprake was van re-operatie in verband met een bloeding in het operatiegebied, met imputabiliteit onwaarschijnlijk.

Er waren twee meldingen waarbij een maligniteit bij de donor had moeten leiden tot uitsluiting van de donor. Een donor vergat om een melanoom in de (verre) voorgeschiedenis te melden en bij een andere donor bleek pas na toepassing van het botweefsel dat een afwijkend bloedbeeld ten tijde van donatie berustte op een hematologische maligniteit. Het beloop bij de ontvanger was in beide gevallen ongecompliceerd; in beide

gevallen wordt het risico op overdracht als gering ingeschat. In het belang van de weefselvigilantie moeten behandelaars van de ontvangers wel aantekening maken in het dossier, dat een toekomstige onverhoopte overdracht van de maligniteit aan de weefselinstelling en aan TRIP gemeld moet worden.

2.3.2 Kraakbeen

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 25 en 26 worden de cijfers van bewerkte en gedistribueerde respectievelijk toegepaste eenheden kraakbeen gepresenteerd.

Tabel 25. Bewerking en distributie van kraakbeen in 2014

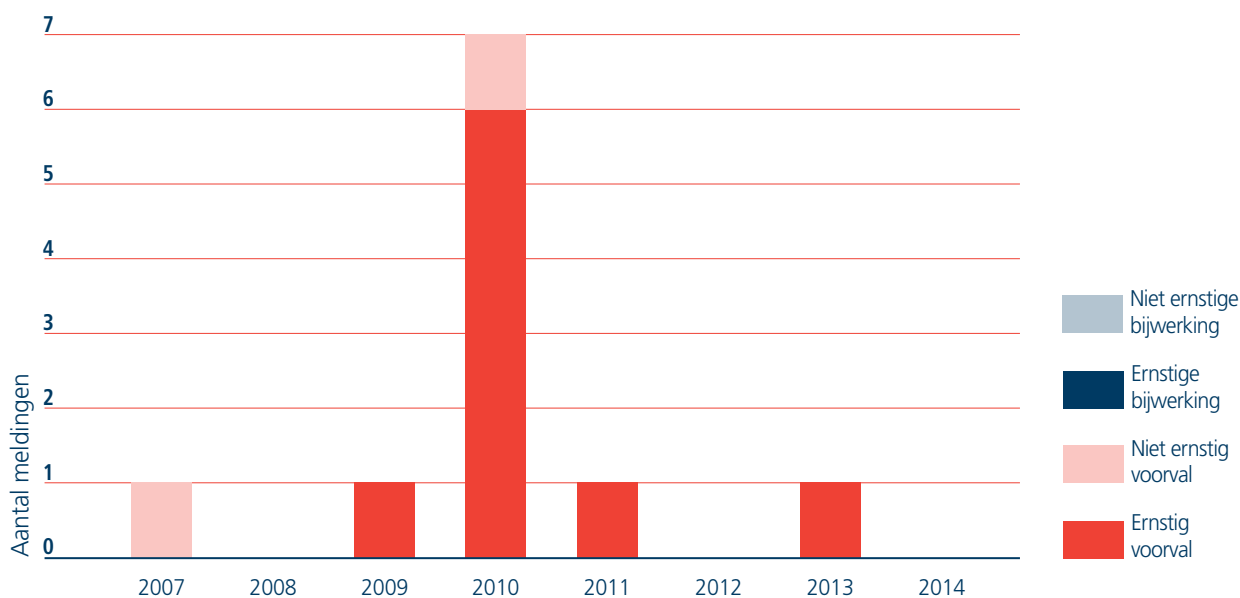
Type	Weefselinstellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Kraakbeen	2	118	Transplantaat	120	0	0	120
Chondrocyten	1	235	Transplantaat	113	120	0	233

Tabel 26. Toepassing van kraakbeen in 2014

Type	Ziekenhuizen klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Kraakbeen	5	137	Transplantaat	136	1	0	137

Meldingen

In het meldjaar 2014 zijn geen meldingen gedaan betreffende kraakbeen. Figuur 14 geeft een overzicht weergegeven van meldingen die betrekking hebben op kraakbeen in de periode 2007-2014.



Figuur 14. Meldingen die betrekking hebben op kraakbeen in de periode 2007-2014

2.3.3 Pezen, ligamenten, fascia en menisci

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 27 worden de bewerking- en distributiecijfers van pezen, ligamenten, fascia en menisci gepresenteerd. Tabel 28 geeft een overzicht van de toepassingscijfers van pezen, ligamenten, fascia en menisci.

Tabel 27. Bewerking en distributie van pezen, ligamenten, fascia en menisci in 2014

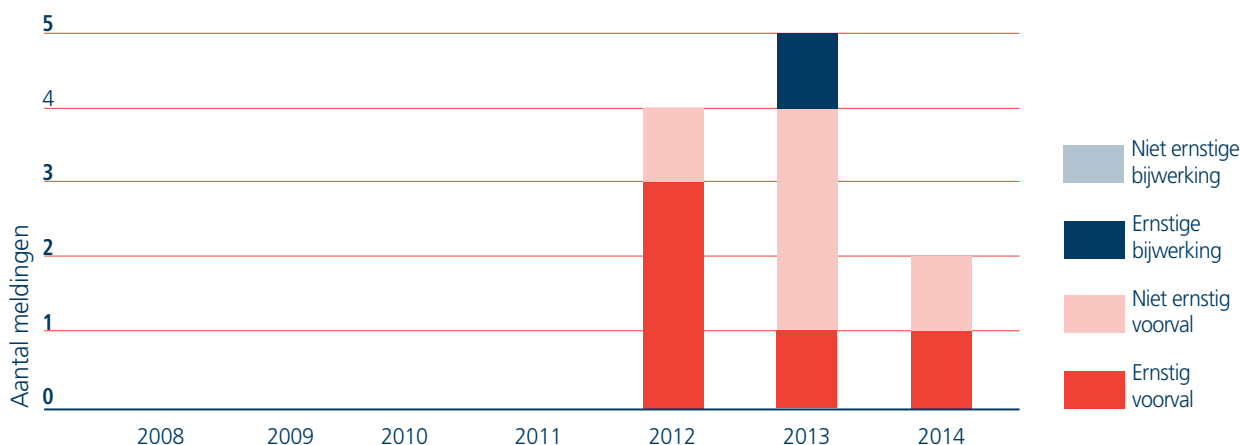
Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Pezen	2	533	Transplantaat	556	9	0	565
Ligamenten en fascia	2	27	Transplantaat	36	182	0	218
Menisci	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Overige	0	0	Transplantaat	0	0	0	0

Tabel 28. Toepassing van pezen, ligamenten, fascia en menisci in 2014

Type	Ziekenhuizen klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Pezen	28	287	Transplantaat	296	0	0	296
Ligamenten en fascia	16	394	Transplantaat	410	21	0	431
Menisci	2	13	Transplantaat	0	13	0	13
Overige	1	3	Transplantaat	3	0	0	3

Meldingen

In 2014 zijn twee meldingen betreffende peesweefsel ontvangen. Figuur 15 wordt een overzicht weergegeven van meldingen die betrekking hebben op peesweefsel in de periode 2008-2014.



Figuur 15. Overzicht meldingen die betrekking hebben op peesweefsel in de periode 2008-2014

Er zijn betreffende peesweefsel één melding van een overig incident en één melding verlies van weefsels gedaan. Deze worden in Tabel 29 schematisch weergegeven.

Tabel 29. Overzicht voorvallen bij pezen in 2014

Categorie voorval	Meldingen	Beschrijving
Overig incident	1	Tibialis anterior pees bij transplantatie 'snotterig' en wisselend verloop diameter. De pees werd toegepast; ongecompliceerd beloop. Andere pezen van dezelfde donor zijn ook zonder problemen getransplanteerd.
Verlies van cellen of weefsels	1	Zeven pezen (2x Achillespees, 2x tibialis anteriorpees, 2x semitendinosus pees en een bot-pees-botblok) en 5 heupkoppen verloren, bewaard bij toepassend ziekenhuis door defecte vriezer en falend gebouwbeheer alarm (opgenomen onder bot- en peesweefsel in Tabel 54).

De meest opvallende melding betreft het verloren gaan van zeven pezen en vijf heupkoppen ten gevolge van een defecte vriezer, waarbij het fail-safe alarm ook faalde. Hier is schaars peesweefsel verloren gegaan. Voor het bewaren van weefsel is in principe een erkenning noodzakelijk. De verantwoordelijkheid voor het tijdelijk bewaren van weefsel door toepassende instellingen is in de Wvkl niet goed beschreven. Het bewaren van een voorraad weefsel in de ziekenhuizen moet tot een minimum beperkt worden. Daarnaast moet elk ziekenhuis in samenwerking met de leverende weefselinstelling inventariseren hoe de tijdelijke bewaaromstandigheden geborgd zijn in de instelling en zorgen voor fail-safe temperatuurbewaking en adequate protocollering.

2.4 Oculair weefsel

Twee onderdelen van het oog worden gebruikt voor transplantatie: de cornea (het hoornvlies) en de sclera (de harde oogrok of oogwit). Een corneatransplantatie wordt verricht als het zicht is verminderd door een hoornvliesandoening. Veel voorkomende indicaties voor een corneatransplantatie zijn troebelingen, vervormingen of littekenvorming na ontsteking of verwonding van de cornea. Jaarlijks worden in Nederland circa 1000 corneatransplantaties uitgevoerd. De houdbaarheid van cornea's is beperkt; hoornvlies blijft in kweekmedium tot ongeveer vier weken na donatie in optimale conditie. Er zijn verschillende transplantatietechnieken mogelijk, waarvan perforerende en lamellaire keratoplastiek het meest wordt toegepast. De lamellaire keratoplastiek kan zowel anterieur als posterieur worden uitgevoerd.

Sclera wordt gebruikt voor reconstructieve chirurgie van ogen en oogleden. Een sclera is één jaar houdbaar op voorraad. Sclera wordt gedistribueerd als hele sclera, segmenten of kwadranten.

Voor het verkrijgen van cornea en sclera wordt het gehele oog bij de postmortale donor geëxplanteerd en verder bewerkt in één van de twee oogbanken in Nederland. Cornea en sclera worden ook geëxporteerd en geïmporteerd.

2.4.1 Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 30 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden oculair weefsel weergegeven. Tabel 31 laat het aantal toegepaste eenheden zien zoals opgegeven door de aangeschreven ziekenhuizen, klinieken en behandelcentra. Vierentwintig van de 26 transplantatiecentra van oculair weefsel hebben cijfers aangeleverd van getransplanteerde cornea's en sclera, hetgeen de discrepantie tussen distributie en transplantatie van cornea kan verklaren. Er is een grotere discrepantie te zien tussen distributie en transplantatie van sclera. Dit kan mede te verklaren zijn door de langere opslagtijd van sclera. Sclera's worden ook door oogartsen gebruikt die geen cornea transplanteren en mogelijk minder bekend zijn met de opgave van toegepaste weefsels en het melden van voorvallen en bijwerkingen.

Tabel 30. Bewerking en distributie van oculair weefsel in 2014

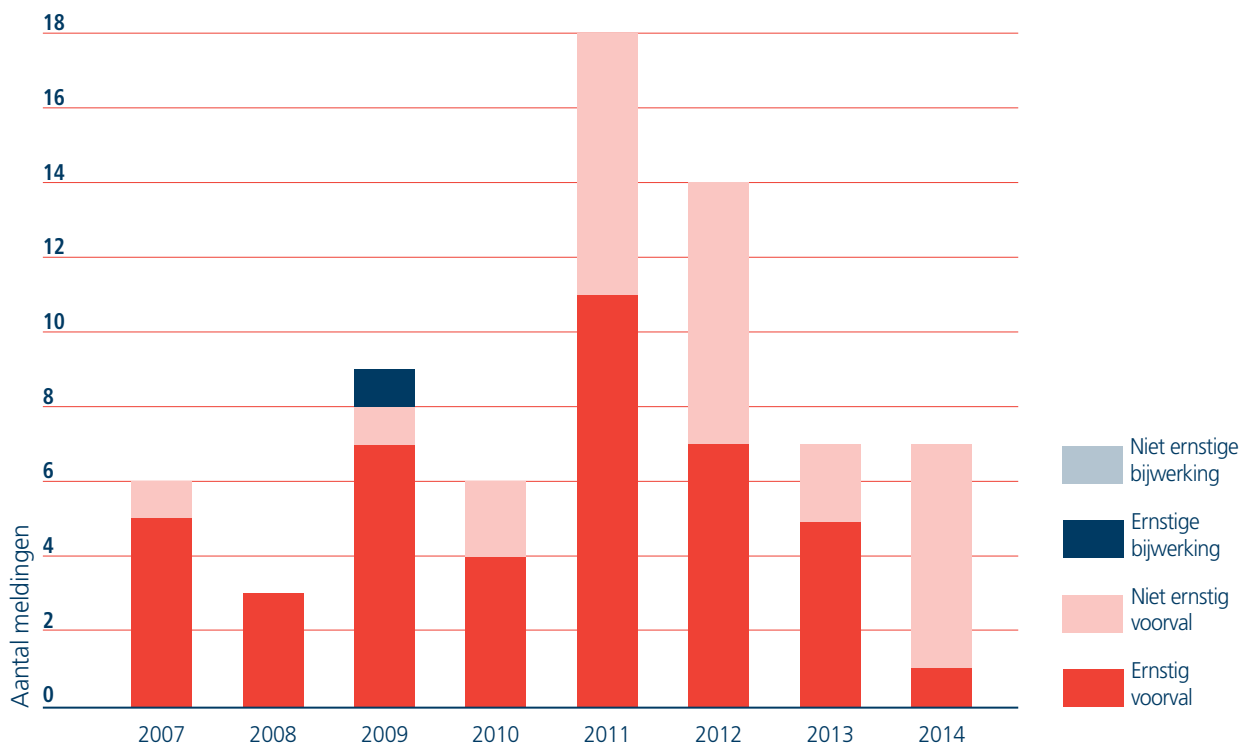
Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Cornea	2	3202	Compleet of lamel	1430	206	10	1646
Sclera	1	431	Compleet of kwadrant	1500	0	0	1500

Tabel 26. Toepassing van kraakbeen in 2014

Type	Ziekenhuizen klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Cornea	17	1277	Compleet of lamel	1281	4	0	1285
Sclera	13	972	Compleet of kwadrant	973	15	0	988

2.4.2 Meldingen

In 2014 zijn zeven voorvallen gemeld bij oculair weefsel. In Figuur 16 wordt een overzicht getoond van de meldingen betreffende oculair weefsel in de periode 2007-2014.



Figuur 16. Meldingen die betrekking hebben op oculair weefsel in de periode 2007-2014

De zeven voorvallen in 2014 zijn afkomstig van één weefselinstelling en één toepassende instelling; één melding is beoordeeld als ernstig. De meldingen worden in Tabel 32 weergegeven.

Tabel 32. Overzicht voorvallen bij oculair weefsel in 2014

Categorie voorval	Meldingen	Beschrijving
Verlies van cellen of weefsel(s)	4	• Twee cornea's verloren door bewerkingfout in de bank bij snijden van lamel. Twee OK's uitgesteld.
		• Twee cornea's verloren door bewerkingfout op de bank tgv onjuiste keuze mes bij productie van lamel. Twee OK's uitgesteld.
		• Door technisch probleem met ziekenhuis microscoop zijn twee OK's uitgesteld en twee cornea's verloren gegaan.
		• Tgv bewerkingfout bij DMEK in ziekenhuis is cornea bestemd voor 2 ^e patiënt gebruikt om de 1 ^e patiënt te kunnen opereren. De bestelde nood-cornea voor 2 ^e patiënt was ongeschikt voor keratoconus Tx, waardoor 2 ^e OK uitgesteld moest worden
Overig incident	2	• Bij trepanatie van lamel in ZH is te grote trepaan gekozen, waarbij verdikte rand overbleef; lamel lag niet goed aan, patiënt moest opnieuw geopereerd worden
		• Insufficiënte hechting pre-cut lamel; patiënt verdraagt eerste keuze therapie (luchtbel inbrengen) niet en verkiest nieuwe perforerende keratoplastiek. Geen relatie met kwaliteit cornea.
Bijna ongeluk	1	• Bij spleetlampcontrole in de bank zijn L en R cornea verwisseld. L cornea was afgekeurd i.v.m. littekens, maar is per abuis opgenomen in vervolgproces. De goede R cornea kon nog tijdig bewerkt worden voor transplantatie

Afkorting: OK= operatie; DMEK= Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty

In de drie voorgaande meldjaren heeft TRIP elf meldingen ontvangen waarbij een troebeling of haze (waas) werd vastgesteld in de cornea. De 'werkgroep cornea' van het Nederlands Oogheelkundig Genootschap heeft, ondanks uitgebreid onderzoek in samenwerking met de corneabank, geen oorzaak kunnen vaststellen. Dit type meldingen is in 2014 niet meer gemeld.

2.5 Cardiovasculair weefsel

In Nederland worden hartkleppen, bloedvaten en patches getransplanteerd. Chirurgische hartklepvervanging is een effectieve manier om een patiënt met een aangetaste hartklep te behandelen. Ter vervanging van de aangedane hartklep kan gebruikt worden gemaakt van een prothetische (kunst)klep of van biologisch materiaal (menselijke of dierlijke hartkleppen). Humane hartkleppen vormen slechts een klein deel van de hartklepvervangers en worden toegepast in een beperkt aantal indicaties.

Bij transplantatie van bloedvaten gaat het alleen om arteriën. Indicatie voor transplantatie kunnen geïnfecteerde kunststof bloedvatprothesen zijn of verwijding van de wand van de aorta. Patches worden gemaakt van de pulmonaal-arterie of de aorta en worden gebruikt bij congenitale afwijkingen.

Voor de donatie van menselijke hartkleppen en aorta wordt het gehele hart uitgenomen, waarna door medewerkers van de hartkleppenbank de hartkleppen en aorta worden uitgeprepareerd.

2.5.1 Toepassing, bewerking en distributie

In de Tabellen 33 en 34 wordt de toepassing, bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel weergegeven.

Tabel 33. Bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel in 2014

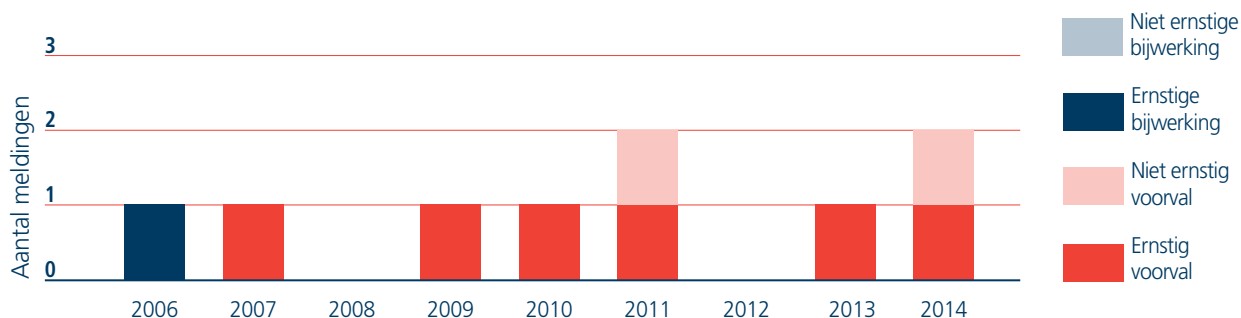
Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Hartkleppen	1	3398	Transplantaat	90	18	0	108
Vaten	1	17	Transplantaat	1	0	0	1
Patches, pericard of overig	1	45	Transplantaat	21	17	0	38

Tabel 34. Toepassing van cardiovasculair weefsel in 2014

Type	Ziekenhuizen klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Hartkleppen	5	105	Transplantaat	90	15	0	105
Vaten	2	4	Transplantaat	1	2	1	4
Patches, pericard of overig	3	25	Transplantaat	21	2	2	25

2.5.2 Meldingen

Er zijn twee meldingen betreffende cardiovasculair weefsel ontvangen in 2014. Figuur 17 geeft de ontvangen meldingen betreffende cardiovasculair weefsel weer in de periode 2006-2014. Gemiddeld genomen betreft dit één ernstig voorval per meldjaar.



Figuur 17. Meldingen die betrekking hebben op cardiovasculair weefsel in de periode 2006-2014

Alle cardiovasculaire meldingen in de periode 2006 t/m 2014 betreffen hartkleppen (zowel aorta- als pulmonaal kleppen). In het jaar 2006 en 2007 is een 'overige reactie' en een 'overig incident' gemeld, waarbij de ontvanger is overleden ten gevolge van complicaties die niet gerelateerd waren aan het weefsel. De meldingen in de jaren 2009 en 2010 betreffen 'bacteriële contaminatie product'. De meldingen in 2011 zijn voorvallen in de categorie 'verlies van cellen of weefsel(s)' en betreffen een communicatie- en overige fout. In 2013 werd bij een pulmonalisklep een defect ontdekt ten tijde van transplantatie, dat zonder gevolgen voor de patiënt overhecht kon worden.

In 2014 zijn twee meldingen in de categorie overig incident ontvangen.

- Aortaklep: melding van een achteraf gediagnosticeerde ziekte van Ehlers-Danlos (zeldzame COL3A1 mutatie) bij de donor. Deze ziekte werd in de familie gediagnosticeerd en kon door onderzoek van ingevroren miltweefsel achteraf ook door genetisch onderzoek bij de donor bevestigd worden. Ten tijde van donatie had de donor een blanco voorgeschiedenis. Vijf jaar na transplantatie is het beloop bij ontvanger ongecompliceerd (niet ernstige melding).
- Pulmonalisklep: twee weken na transplantatie scheurt de klep en de ontvanger komt ondanks heroperatie te overlijden. De pulmonalisklep gaat hierbij verloren bij en kan niet onderzocht worden door de weefselinstelling (ernstige melding). De relatie met de kwaliteit van het getransplanteerde weefsel kon daarom niet bepaald worden (imputabiliteit mogelijk).

2.6 Huid

Huidweefsel is ingedeeld in vier categorieën: namelijk: donorhuid, autologe huid, gekweekte huid/cellen en a-cellulaire dermis. De grootste categorie betreft donorhuid die wordt toegepast bij patiënten met brandwonden als tijdelijke wondbedekking. In Nederland is er één grote huidbank die postmortale donorhuid bewerkt, opslaat en distribueert. Daarnaast zijn nog drie distributeurs van buitenlandse huidproducten en één laboratorium dat keratinocyten kweekt

2.6.1 Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 35 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2014 weergegeven.

Tabel 35. Aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2014

Type	Weefselinstellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Donorhuid	1	556*	Verpakking	1265	8567	7648	17480
Autologe huid	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Gekweekte huid/cellen	1	24	Transplantaat	12	0	0	12
A-cellulaire dermis	3	41	Transplantaat	137	85	39	261

* *Donoren*

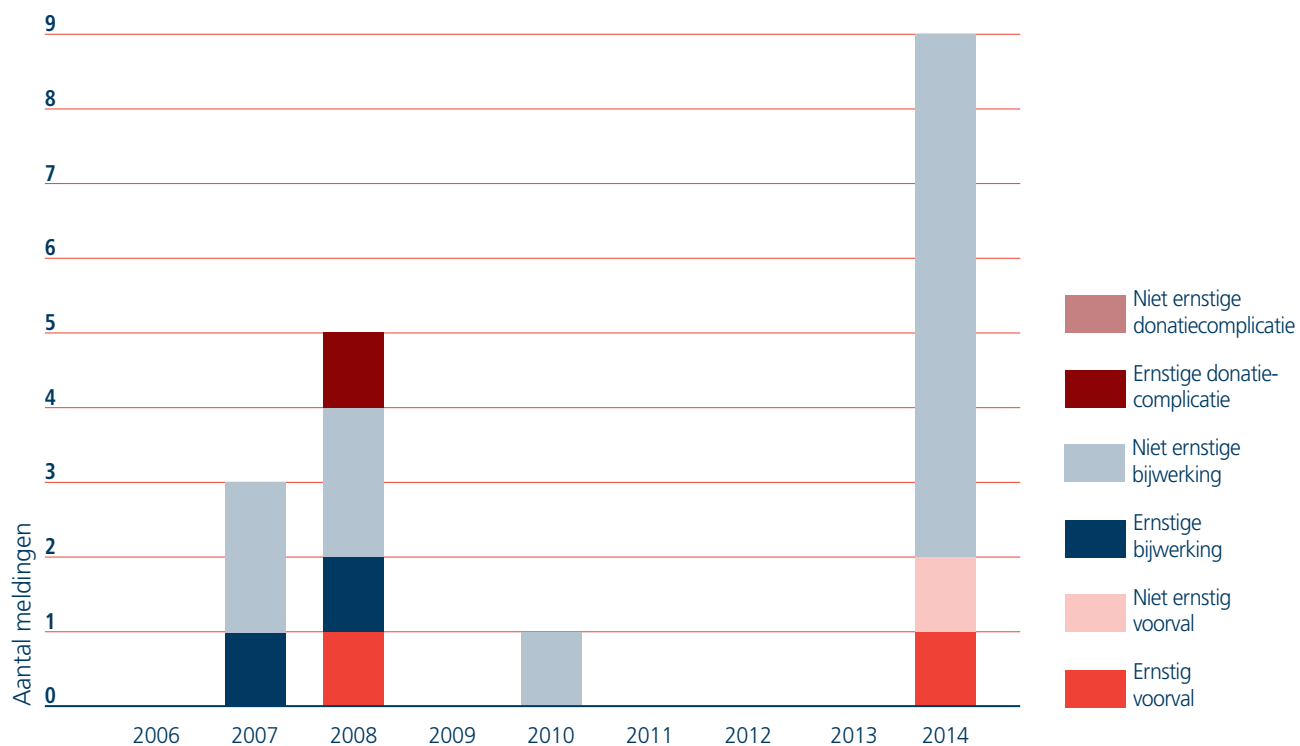
In Tabel 36 wordt het aantal toegepaste eenheden huid weergegeven.

Tabel 36. Aantal toegepaste eenheden huid in 2014

Type	Ziekenhuizen klinieken praktijken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Donorhuid	4	66	Verpakking	309	7	0	316
Autologe huid	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Gekweekte huid/cellen	1	1	Transplantaat	5	0	0	5
A-cellulaire dermis	3	31	Transplantaat	20	11	0	31

2.6.2 Meldingen

In 2014 zijn negen meldingen ontvangen die betrekking hadden op huid. Het verloop van meldingen bij huid wordt getoond in Figuur 18.



Figuur 18. Meldingen die betrekking hebben op huid of keratinocyten in de periode 2006-2014

In 2008 is een eerdere verheffing van meldingen over huid in 2008 te zien. Dit betrof vijf meldingen die waren gerelateerd aan de experimentele fase van een gekweekt huidproduct. In de experimentele fase werd elk 'adverse event' (ook niet product-gerelateerd) bij de patiënt geregistreerd en ook gemeld aan TRIP.

De negen meldingen in 2014 betreffen zeven meldingen van bijwerkingen en twee meldingen van voorvallen ontvangen. De zeven meldingen van niet ernstige bijwerkingen betroffen in alle gevallen een gecompliceerd beloop bij transplantatie van gekweekt autologe huid bij een patiënt met een chronisch ulcus; drie meldingen (post-transplantatie bacteriële besmetting) betroffen dezelfde patiënt. Bij geen van de meldingen kon een relatie gelegd worden met de kwaliteit van het getransplanteerde weefsel.

Een melding van een bijna ongeluk betrof de verwisseling bij het microbiologisch laboratorium van kweekuitslagen van donorhuid en a-cellulaire dermis. De eenheid donorhuid was na verwisseling van de kweekuitslag ten onrechte vrijgegeven. De donorhuid was nog niet gedistribueerd naar een toepassende instelling.

Daarnaast werd een voorval gemeld in de categorie verlies van weefsels en cellen. Bij de weefselinstelling werd overgegaan op het gebruik van gamma-bestraalde glycerol (als sterilisatiemethode). Volgens metingen uitgevoerd door de leverancier verandert de samenstelling van de glycerol oplossing door bestraling niet. Bij bewerking bleek een deel van de donorhuid stug te zijn geworden en niet bruikbaar voor transplantatie. Nadere analyse leert dat door bestraling sterk ontwaterende stoffen uit glycerol ontstaan (hydroxy-aceton, acetaldehyde, formaldehyde, acroleine), die het stug worden van de huid kunnen verklaren. Van de toepassende instellingen zijn geen klachten over stugge huid ontvangen. De donorhuid in de bank wordt opnieuw bewerkt, waarbij stugge delen verwijderd worden (0-10% per batch).

2.7 Overige weefsels en cellen

Onder de categorie 'overige weefsels en cellen' kunnen een aantal weefsel- en celtypen geschaard worden, te weten: amnion (vruchtvlies), eilandjes van Langerhans, navelstrengweefsel, adipeus weefsel en radioactief gelabelde erythrocyten en leukocyten voor autoloog diagnostisch gebruik.

2.7.1 Toepassing, bewerking en distributie

In de onderstaande Tabellen 37 en 38 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden en het aantal toegepaste overige weefsels en cellen weergegeven.

Tabel 37. Bewerking en distributie van overige weefsels en cellen in 2014

Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Amnion	1	2*	Per verpakking	94	14	0	108
Eilandjes van Langerhans	1	42	Per transplantaat	42	0	0	42
Adipeus weefsel	1	0	Per transplantaat	0	4	0	4
Navelstreng-weefsel	1	7250	Per transplantaat	0	0	0	0
Erythrocyten**	1	82	Per zak	81	0	0	81
Leukocyten**	1	120	Per zak	119	0	0	119

* *Placentae*

***Radioactief gelabeld voor diagnostiek*

Tabel 38. Toepassing van overige weefsels en cellen in 2014

Type	Ziekenhuizen klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Amnion	6	53	Per verpakking	54	0	0	54
Eilandjes van Langerhans	1	8	Per transplantaat	42	0	0	42
Zenuwweefsel	1	2	Per transplantaat	0	0	2	2

2.7.2 Meldingen

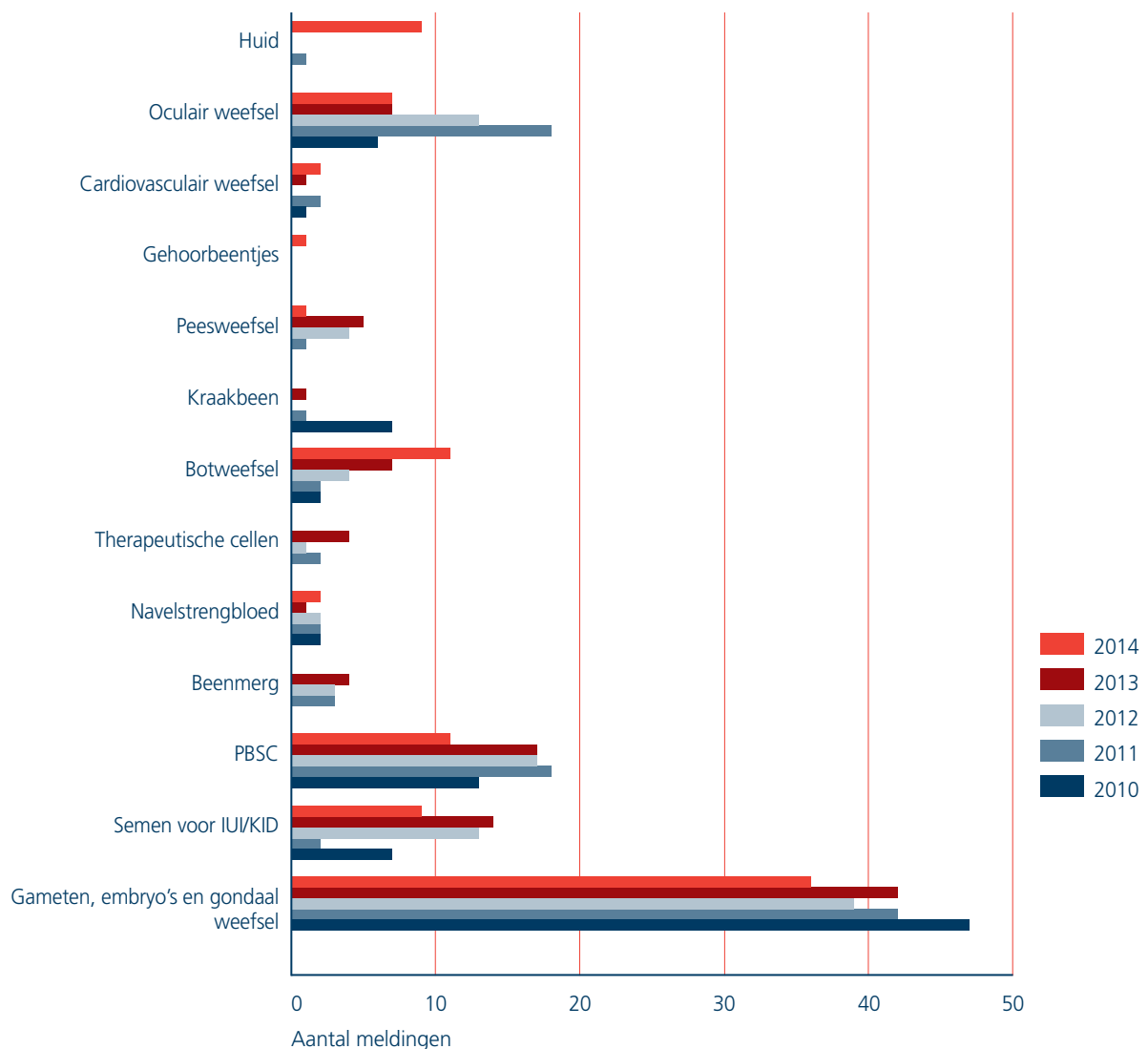
In 2014 zijn geen meldingen ontvangen betreffende overige weefsels en cellen.

3. Vijf jaar biovigilantie

3.1 Inleiding

De afgelopen vijf jaar (2010-2014) heeft TRIP een stabiel aantal meldingen (85-103) ontvangen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op humane weefsels en cellen (zie Figuur 1 in Hoofdstuk 1). De participatie van wefselinstellingen was nagenoeg volledig (96-100%) en de participatie van ziekenhuizen/klinieken was in die vijf jaar goed te noemen (79-97%). De opgave van bewerkte, gedistribueerde en toegepaste weefsels en cellen was voldoende dekkend om als basis te dienen voor een vijf-jaarsoverzicht (zie Figuur 29 en 30 in Hoofdstuk 4). Figuur 19 geeft het aantal meldingen per weefsel- of celtype weer per meldjaar.

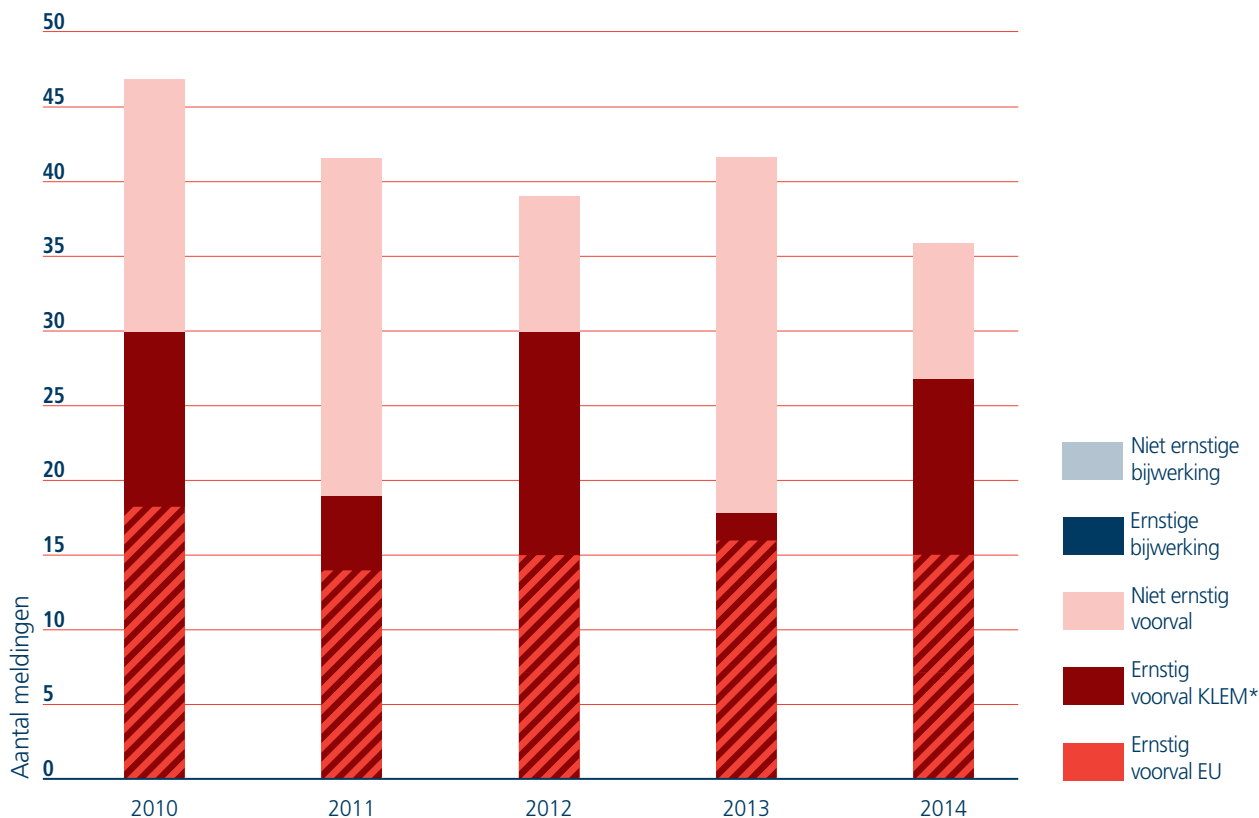
In de afzonderlijke paragrafen van dit hoofdstuk worden de aantallen meldingen van bijwerkingen en voorvallen geplaatst in het kader van de aantallen bewerkte c.q. toegepaste producten van de verschillende typen lichaamsmateriaal. Immers, TRIP ontvangt jaarlijks de meeste meldingen over voorvallen bij geassisteerde voortplantingstechnieken, maar dit moet gezien worden in relatie tot het aantal behandelingen dat vele malen groter is dan bijvoorbeeld die met hematopoëtische stamcellen of gekweekt autoloog kraakbeen.



Figuur 19. Aantal meldingen per weefsel/cel type per meldjaar in de periode 2010-2014

3.2 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel

De afgelopen vijf jaar varieerde het aantal meldingen dat betrekking had op voorplantingscellen tussen 43 en 56. Het grootste deel van deze meldingen betrof IVF/ICSI behandelingen (zie Figuur 20). Er zijn uitsluitend voorvallen gemeld bij IVF/ICSI behandelingen. Een kleiner deel van de meldingen had betrekking op IUI/KID behandelingen (zie Figuur 21). Omdat er veel verschil is tussen deze behandelingen, met name in het aantal bewerkingstappen, is er voor gekozen om deze afzonderlijk te beschrijven.



Figuur 20. Meldingen bij IVF/ICSI behandelingen in de periode 2010-2014

* Volgens richtlijn van de KLEM: sterk verlaagde kans op zwangerschap wanneer eicellen, embryo's of niet vervangbaar semen verloren zijn gegaan.

Bij IVF/ICSI behandelingen vinden veel bewerkingstappen en handelingen plaats:

- Opvangen van follikelvloeistof met oöcyten in containers
- Eventueel vervoer van gameten van transportziekenhuis naar IVF-laboratorium
- Opzoeken van oöcyten uit de follikelvloeistof
- Kaalmaken van oöcyten
- Overplaatsen naar kweekschalmpjes
- Insemineren met semen (IVF en/of ICSI)
- Plaatsen in incubators (kweken)
- Dagelijkse controle van kweekvoortgang
- Selectie van embryo's
- Preïmplantatie genetische diagnostiek
- Embryo transfer(s) vers en/of cryo
- Cryopreservatie van (rest)embryo's, gameten en gonadaal weefsel
- Opslag van gameten, embryo's en gonadaal weefsel
- Ontdooien van gameten of embryo's
- Alle administratieve handelingen

De bijwerkingen die bij follikelstimulatie kunnen optreden vallen onder farmacovigilantie en worden geregistreerd door Lareb.

In Tabel 39 wordt het aantal voorvallen in de periode 2010-2014 gerelateerd aan het aantal IVF/ICSI cycli waarbij follikelpunctie heeft plaatsgevonden.

Tabel 39. Voorvallen bij IVF/ICSI behandelingen in de periode 2011-2014

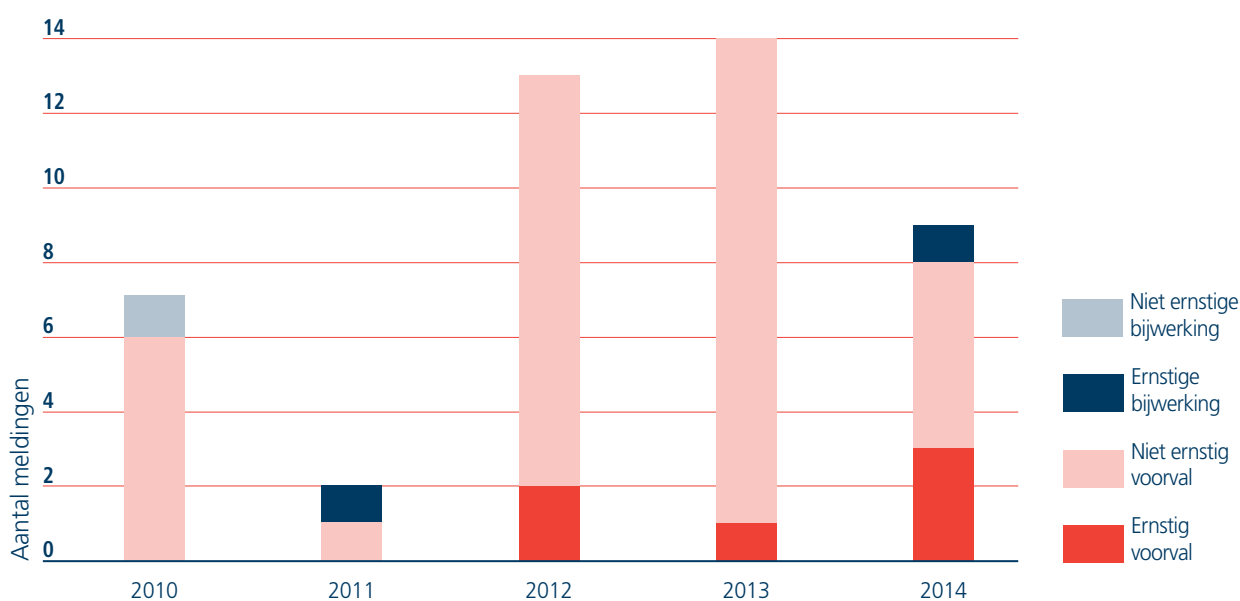
	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal IVF/ICSI cycli met follikelpunctie*	15.621	15.401	15.392	13.795	13.150	73.359	14.672
Aantal embryo transfers (vers en cryo)*	22.494	21.221	21.623	21.281	21.078	107.698	21.540
Aantal voorvallen	47	42	39	42	36	206	41,2
Aantal ernstige voorvallen (EU)	18	14	15	16	15	78	15,6
Aantal ernstige voorvallen per 1000 cycli	1,2	0,9	1,0	1,2	1,1	1,1	1,1

* NVOG IVF-cijfers 2010-2014

De follikelpunctie na ovariële stimulatie of tijdens een ondersteunde spontane cyclus vertegenwoordigt het begin van het behandeltraject. Follikelpunctie wordt als 'noemer' gebruikt omdat vanaf dat moment voorvallen kunnen optreden die onder de Wvkl vallen. Eén of meerdere embryo transfers (vers en cryo) kunnen volgen. In de gehele IVF/ICSI behandeling zijn gemiddeld 1,1 ernstige voorvallen per 1000 IVF/ICSI cycli met follikelpunctie gemeld. Het grootste deel van de voorvallen valt in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' en varieerde in de afgelopen jaren tussen 54 en 81%.

De data die betrekking hebben op IVF/ICSI behandelingen zijn zeer betrouwbaar te noemen vanwege de hoge meldingsbereidheid van de leden van de vereniging voor klinisch embryologie (KLEM) en de maximale participatie aan de TRIP- en de NVOG-registratie.

Figuur 21 toont de meldingen bij IUI en KID behandelingen in de afgelopen 5 jaar.



Figuur 21. Meldingen bij IUI/KID behandelingen in de periode 2010-2014

Bij IUI of KID behandelingen vinden aanzienlijk minder bewerkingsstappen en handelingen plaats:

- Opvangen van semen in container
- Vervoer van semen naar laboratorium
- Semen analyse en beoordelen van beweeglijkheid
- Opwerken van semen
- Wassen van semen
- Cryopreservatie
- Ontdooien
- Aanleveren in inseminatie spuitje
- Inseminatie
- Alle administratieve handelingen

Tabel 40 geeft het aantal IUI en KID behandelingen weer in de periode 2010-2014 en het aantal gemelde voorvallen en bijwerkingen.

Tabel 40. Voorvallen en bijwerkingen bij IUI/KID behandelingen in de periode 2010-2014

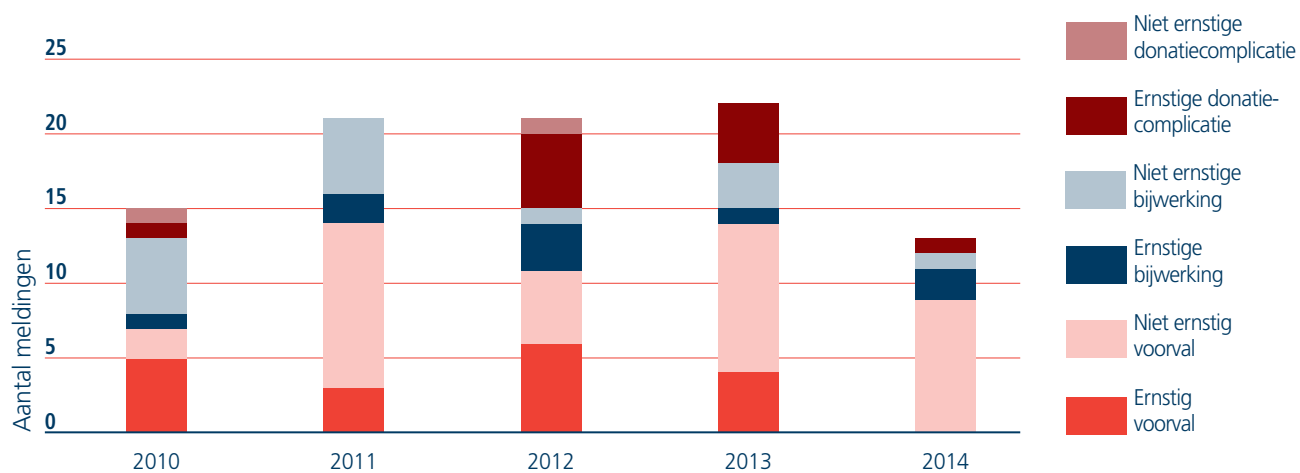
	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal IUI/KID cycli	32.306	39.363	40.507	38.139	41.760	192.075	38.415
Aantal ontvangers	10.549	16.568	24.109	12.132	13.089	76.447	15.289
Aantal voorvallen	6	1	13	14	8	42	8,4
Aantal ernstige voorvallen (EU)	0	0	2	1	3	6	0,8
Aantal ernstige voorvallen per 1000 cycli	0	0	0,05	0,03	0,07	0,03	0,03
Aantal bijwerkingen	1	1	0	0	1	3	0,6
Aantal ernstige bijwerkingen	0	1	0	0	1	2	0,4
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 cycli	0	0,03	0	0	0,02	0,01	0,01

Bij IUI of KID behandelingen zijn 0,03 ernstige voorvallen per 1000 IUI/KID cycli gemeld. De zes ernstige voorvallen betroffen in vijf gevallen verwisselingen van semen met als gevolg inseminatie van semen van een andere partner of verkeerde donor.

Er zijn 0,01 ernstige bijwerkingen per 1000 cycli gemeld. De twee ernstige bijwerkingen betroffen beide infectie van de hoger gelegen voortplantingsorganen (pelvic inflammatory disease): namelijk een salpingitis en een hydrosalpinx met tubo-ovarieel abces.

3.3 Hematopoëtische stamcellen

In de periode 2010-2014 zijn 92 meldingen ontvangen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen: perifere bloedstamcellen, beenmerg en navelstrengbloed. Een overzicht van de meldingen is te zien in Figuur 22.



Figuur 22. Meldingen die betrekking hebben op HPSC in de periode 2010-2014

De meldingen zijn in de Tabellen 41, 42 en 43 weergegeven gerelateerd aan het aantal transplantaties of donaties. Er is onderscheid gemaakt tussen onverwante, verwante en autologe donoren.

Tabel 41. Voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties bij onverwante stamceltransplantatie en donatie in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal onverwante stamceltransplantaties*	356	374	421	456	415	2.022	404
Aantal voorvallen	2	4	5	6	3	20	4
Aantal ernstige voorvallen	2	1	2	1	0	6	1,2
Aantal ernstige voorvallen per 1000 transplantaties	5,6	2,7	4,8	2,2	0	3,0	3,0
Aantal bijwerkingen	3	4	2	1	2	12	2,4
Aantal ernstige bijwerkingen	1	1	1	0	1	4	0,8
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 transplantaties	2,8	2,7	2,4	0	2,4	2,0	2,0
Aantal onverwante stamceldonaties**	53	26	35	32	47	193	38,6
Aantal donatiecomplicaties	1	0	3	3	0	7	1,4
Aantal ernstige donatiecomplicaties	1	0	3	3	0	7	1,4
Aantal ernstige donatiecomplicaties per 1000 donaties***	18,9	0	85,7	93,8	0	36,3***	36,3***

* Perifere bloedstamcellen, beenmerg en navelstrengbloed

** Perifere bloedstamcellen en beenmerg

*** Alle ernstige donatiecomplicaties betreffen lange termijn complicaties met een lage imputabiliteit (mogelijk of onwaarschijnlijk)

Bij onverwante stamceltransplantaties zijn 3,0 ernstige voorvallen en 2,0 ernstige bijwerkingen gemeld per 1000 stamceltransplantaties. Tevens zijn 36,3 ernstige donatiecomplicaties gemeld per 1000 stamceltransplantaties. Alle ernstige donatiecomplicaties bij onverwante stamceltransplantaties betreffen latere diagnoses van ziekten die in de algemene populatie regelmatig gesteld worden, de imputabiliteit van de donatiecomplicaties wordt onwaarschijnlijk of ten hoogste mogelijk geacht. Systematische lange termijn follow-up vindt alleen plaats bij onverwante stamceltransplantaties.

Tabel 42. Voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties bij verwante stamceltransplantatie en donatie in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal verwante stamceltransplantaties*	177	188	190	211	245	1.011	202
Aantal voorvallen	1	0	2	1	0	4	0,8
Aantal ernstige voorvallen	0	0	1	0	0	1	0,2
Aantal ernstige voorvallen per 1000 transplantaties	0	0	5,3	0	0	1,0	1,0
Aantal bijwerkingen	1	1	1	1	0	4	0,8
Aantal ernstige bijwerkingen	0	0	1	0	0	1	0,2
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 transplantaties	0	0	5,3	0	0	1,0	1,0
Aantal verwante stamceldonaties**	141	187	222	188	233	971	194
Aantal donatiecomplicaties	0	0	3	1	1	5	1
Aantal ernstige donatiecomplicaties	0	0	2	1	1	4	0,8
Aantal ernstige donatiecomplicaties per 1000 donaties	0	0	9,0	5,3	4,3	4,1	4,1

* Perifere bloedstamcellen, beenmerg en navelstrengbloed

** Perifere bloedstamcellen en beenmerg

Bij verwante stamceltransplantaties zijn 1,0 ernstige voorvallen en 1,0 ernstige bijwerkingen gemeld per 1000 stamceltransplantaties. Het aantal gemelde ernstige donatiecomplicaties per 1000 stamceldonaties is 4,1.

Tabel 43. Voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties bij autologe stamceltransplantatie en donatie in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal zakken autoloog stamceltransplantaat*	1.611	1.538	2.251	1.894	2.422	9.716	1.943
Aantal voorvallen	4	12	5	6	6	33	6,6
Aantal ernstige voorvallen	3	2	4	2	1	12	2,4
Aantal ernstige voorvallen per 1000 zakken	1,9	1,3	1,8	1,1	0,4	1,2	1,2
Aantal bijwerkingen	2	2	1	2	1	8	1,6
Aantal ernstige bijwerkingen	0	1	1	1	1	4	0,8
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 zakken	0	0,7	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4
Aantal autologe stamceldonaties**	495	504	700	652	722	3.073	615
Aantal donatie complicaties	1	0	0	0	0	1	0,2
Aantal ernstige donatie complicaties	0	0	0	0	0	0	0
Aantal ernstige donatie complicaties per 1000 donaties	0	0	0	0	0	0	0

* Perifere bloedstamcellen en beenmerg

** Perifere bloedstamcellen en beenmerg

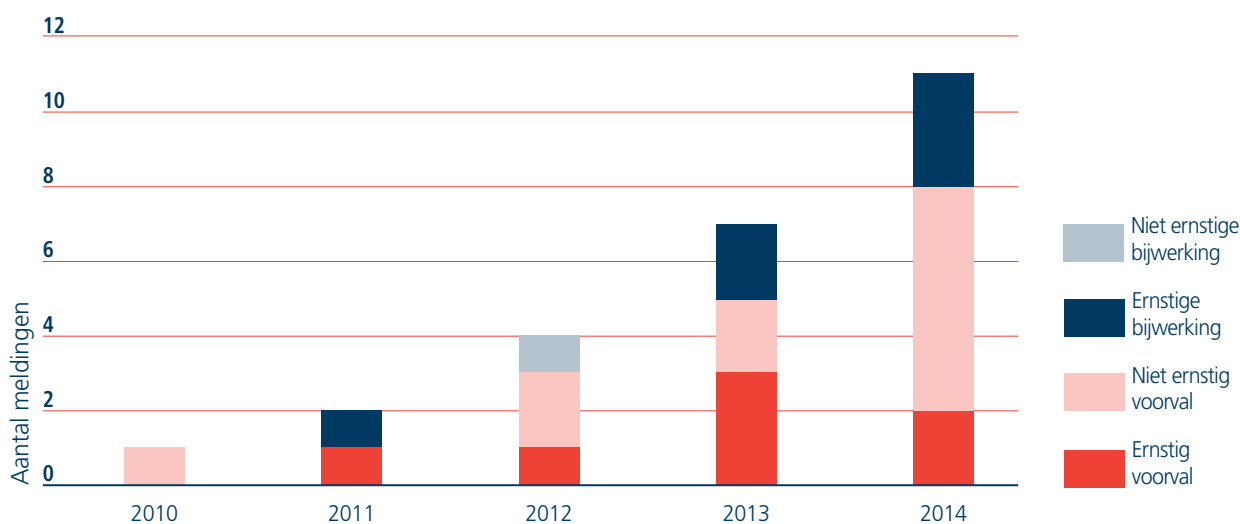
Autologe stamceltransplantaties vinden vaak plaats met meerdere zakjes van één transplantaat. De jaaropgave aan de EU moet in aantal gedistribueerde zakken stamceltransplantaat gedaan worden en die noemer is bij TRIP bekend. Daarom wordt bij autologe stamceltransplantatie in Tabel 42 het aantal getransplanteerde zakken als noemer gebruikt, ook omdat zich per zak een voorval kan voordoen of een bijwerking kan optreden.

Er zijn 2,4 ernstige voorvallen en 0,4 ernstige bijwerkingen gemeld per 1000 zakken autologe stamceltransplantaat. Er zijn geen ernstige donatiecomplicaties gemeld.

3.4 Bot en andere musculoskeletale weefsels

3.4.1 Botweefsel

In de afgelopen vijf jaar zijn 25 meldingen ontvangen die betrekking hadden op botweefsel. Figuur 23 toont een overzicht van de meldingen in de periode 2010-2014.



Figuur 23. Meldingen die betrekking hebben op botweefsel in de periode 2010-2014

Vijftien meldingen betreffen heupkoppen en zes meldingen betreffen autologe schedelbotlappen. De overige vier meldingen hebben betrekking op hele botstukken (2) en cancellous botchips (2). Cancellous botchips worden in grote aantallen gedistribueerd en toegepast (Zie Tabel 21 en 22 in Paragraaf 2.3). Vanwege de lage aantallen meldingen bij hele botstukken en botchips zijn deze verder buiten beschouwing gehouden. Opvallend is dat, ondanks de grote aantallen gedistribueerd gedemineraliseerd bot (Zie Tabel 21 in Paragraaf 2.3), geen meldingen hierover zijn ontvangen. De cijfers ten aanzien van heupkoppen en autologe schedelbotlappen worden in Tabel 44 en 45 gepresenteerd.

Tabel 44. Voorvallen en bijwerkingen bij heupkoppen in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal bewerkte heupkoppen	2.494	3.049	2.528	4.037	4.160	16.268	3.254
Aantal voorvallen	1	1	2	4	3	11	2,2
Aantal ernstige voorvallen	0	1	1	1	1	4	0,8
Aantal ernstige voorvallen per 1000 bewerkte	0	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
Aantal gedistribueerde heupkoppen	2.336	2.452	2.706	2.205	2.351	12.050	2.410
Aantal bijwerkingen	1	1	1	0	1	4	0,8
Aantal ernstige bijwerkingen	0	1	0	0	1	2	0,4
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 gedistribueerd	0	0,4	0	0	0,4	0,2	0,2

Als noemer bij het aantal ernstige bijwerkingen is gekozen voor gedistribueerde heupkoppen in plaats van toegepaste heupkoppen omdat die cijfers betrouwbaarder zijn en tevens ook in de EU rapportage voor ernstige bijwerkingen wordt gebruikt als noemer.

Bij bewerking en toepassing van heupkoppen zijn 0,2 ernstige voorvallen gemeld per 1000 bewerkte heupkoppen en 0,2 ernstige bijwerkingen per 1000 gedistribueerde heupkoppen.

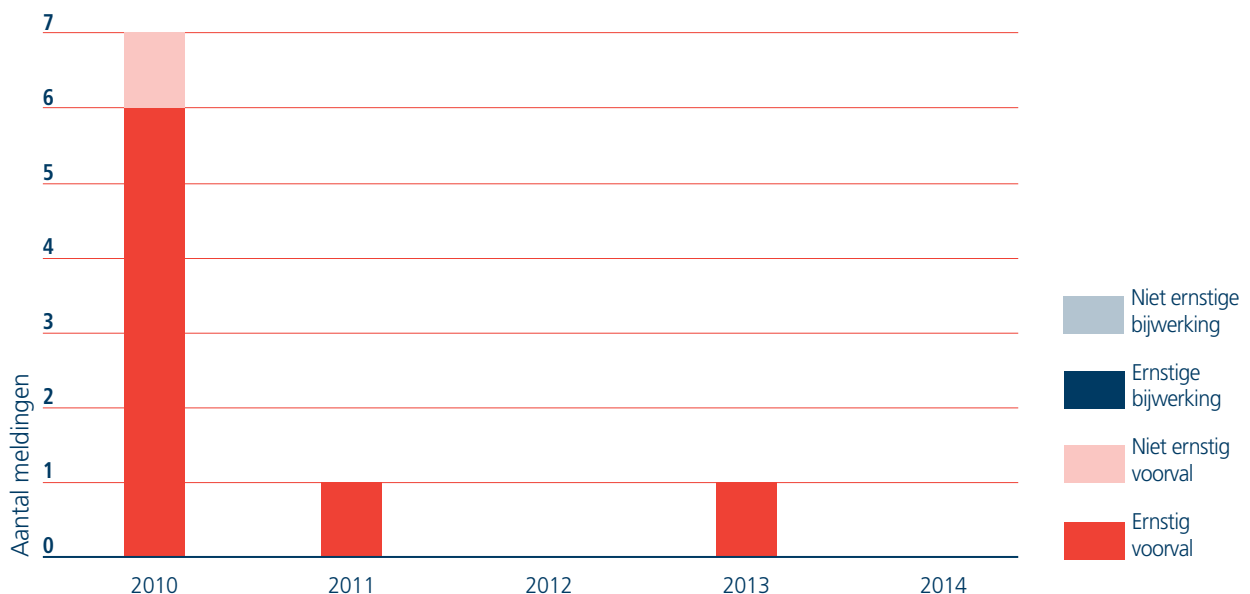
Tabel 45. Voorvallen en bijwerkingen bij autologe schedelbotlappen in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal bewerkte schedelbotlappen	95	99	102	150	257	703	141
Aantal voorvallen	0	0	0	1	1	2	0,4
Aantal ernstige voorvallen	0	0	0	1	0	1	0,2
Aantal ernstige voorvallen per 1000 bewerkt	0	0	0	6,7	3,9	1,4	1,4
Aantal gedistribueerde schedelbotlappen	53	52	57	82	174	418	83,6
Aantal bijwerkingen	0	0	0	1	3	4	0,8
Aantal ernstige bijwerkingen	0	0	0	1	3	4	0,8
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 gedistribueerd	0	0	0	12,2	17,2	9,6	9,6

Er zijn 1,4 ernstige voorvallen gemeld per 1000 bewerkte schedelbotlappen en 9,6 ernstige bijwerkingen per 1000 gedistribueerde schedelbotlappen. Deze bijwerkingen betroffen allen de categorie post-transplantatie bacteriële besmetting waarbij in geen enkel geval bewezen is dat het weefsel de bron van infectie was.

3.4.2 Kraakbeen

In de periode 2010-2014 zijn 9 meldingen ontvangen die betrekking hadden op kraakbeen. Figuur 24 toont een overzicht van de meldingen in de periode 2010-2014. Alle meldingen betreffen voorvallen, er zijn geen bijwerkingen gemeld.



Figuur 24. Meldingen die betrekking hebben op kraakbeen in de periode 2010-2014

Alle meldingen betreffen voorvallen en hebben betrekking op het verkrijgen van autologe chondrocyten biopsieën of het kweken van autologe chondrocyten. In Tabel 46 staan deze meldingen gerelateerd aan het aantal bewerkingen.

Tabel 46. Voorvallen bij autologe chondrocyten in de periode 2010-2014

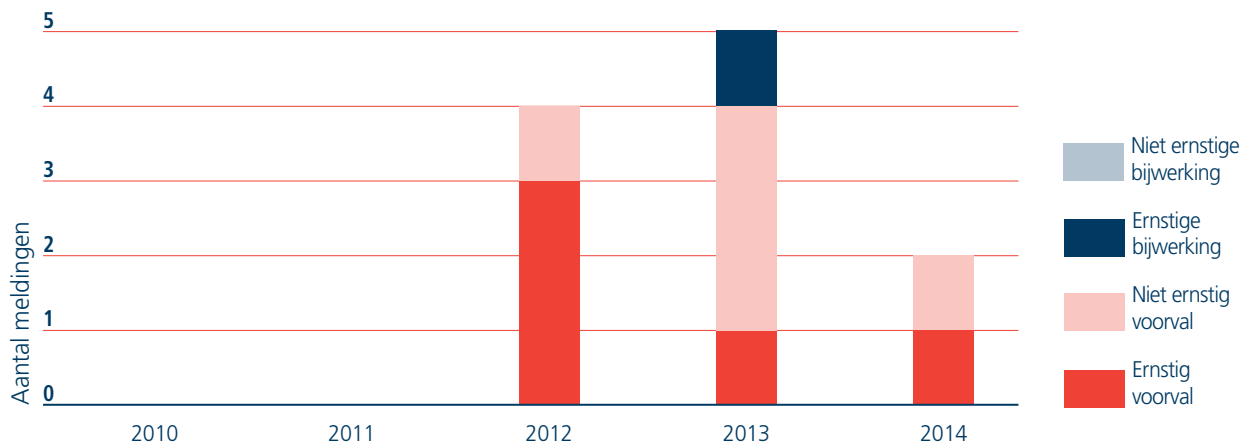
	2010	2011	2012*	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal bewerkte chondrocyten biopsieën	180	130	0	271	235	716	179
Aantal voorvallen	7	1	0	1	0	9	2,3
Aantal ernstige voorvallen	6	1	0	1	0	8	2
Aantal ernstig voorvallen per 1000 bewerkt	33,3	7,7	0	3,7	0	11,2	11,2

* Geen autologe chondrocyten kweken in NL

Bij autologe chondrocyten kweken zijn 11,2 ernstige voorvallen gemeld per 1000 bewerkte biopsieën. Vier van de acht ernstige voorvallen betreffen het verlies van de te kweken chondrocyten. Daarnaast is één verkeerd product getransplanteerd gemeld.

3.4.3 Peesweefsel

In de afgelopen vijf jaar zijn 11 meldingen ontvangen die betrekking hebben op peesweefsel. Figuur 25 toont een overzicht van de meldingen in de periode 2010-2014.



Figuur 25. Meldingen die betrekking hebben op peesweefsel in de periode 2010-2014

De meldingen betreffen tien voorvallen en één bijwerking. De meldingen worden in Tabel 47 gerelateerd aan het aantal bewerkte of gedistribueerde pezen.

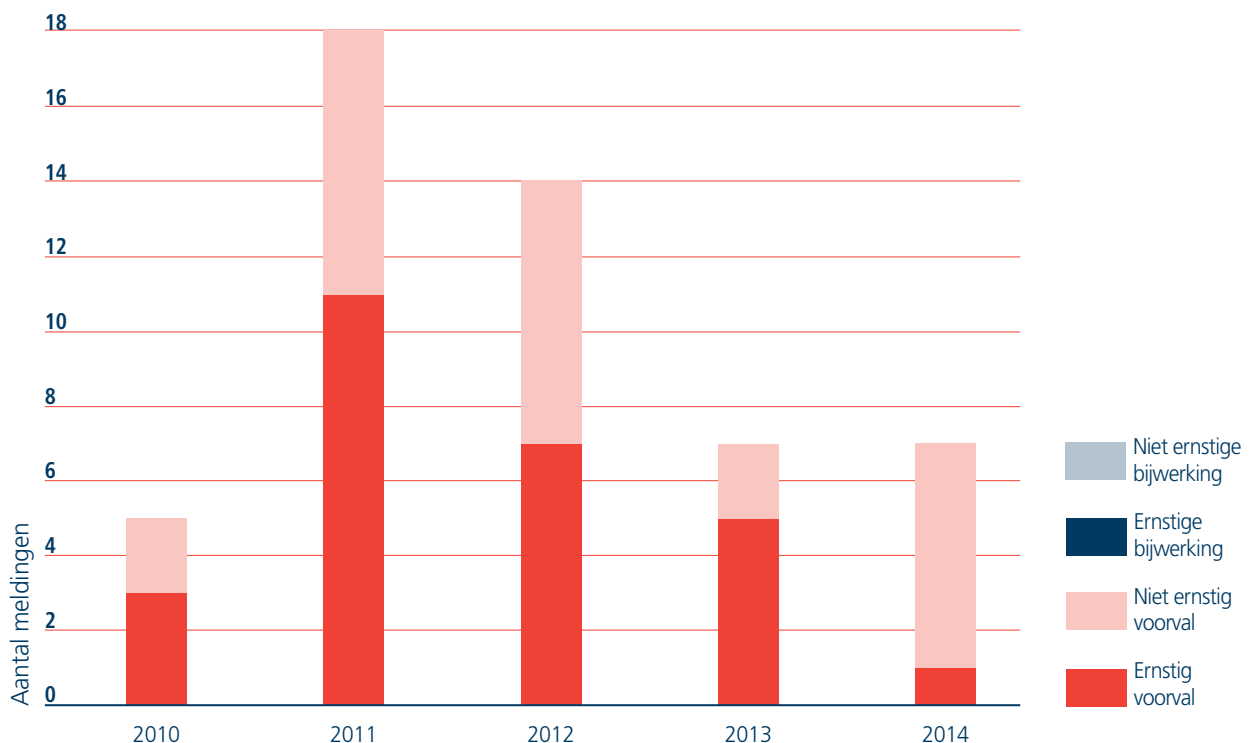
Tabel 47. Voorvallen en bijwerkingen bij peesweefsel in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal bewerkte pezen	220	488	581	742	533	2.564	513
Aantal voorvallen	0	0	4	4	2	10	2
Aantal ernstige voorvallen	0	0	3	1	1	5	1
Ernstig voorvallen per 1000 bewerkt	0	0	5,2	1,4	1,9	2,0	2,0
Aantal gedistribueerde pezen	136	389	472	532	556	2.085	417
Aantal bijwerkingen	0	0	0	1	0	1	0,2
Aantal ernstige bijwerkingen	0	0	0	1	0	1	0,2
Ernstige bijwerkingen per 1000 gedistribueerd	0	0	0	1,9	0	0,5	0,5

Er zijn 2,0 ernstige voorvallen gemeld per 1000 bewerkte pezen. Daarnaast zijn 0,5 ernstige bijwerkingen gemeld per 1000 gedistribueerde pezen.

3.5 Oculair weefsel

In de periode 2010 - 2014 zijn 52 voorvallen gemeld die betrekking hebben op oculair weefsel. Eén melding betrof sclera, de overige gingen over cornea's. Er zijn geen bijwerkingen gemeld in deze periode. De corneameldingen zijn weergegeven in Figuur 26. Sclera wordt niet beschreven vanwege het lage aantal meldingen waarbij echter wel vermeld moet worden dat er een substantieel aantal bewerkingen en toepassingen plaats heeft gevonden.



Figuur 26. Meldingen die betrekking hebben op cornea in de periode 2010-2014

In Tabel 48 zijn de voorvallen bij bewerking, distributie en transplantatie van cornea gerelateerd aan het aantal bewerkte cornea.

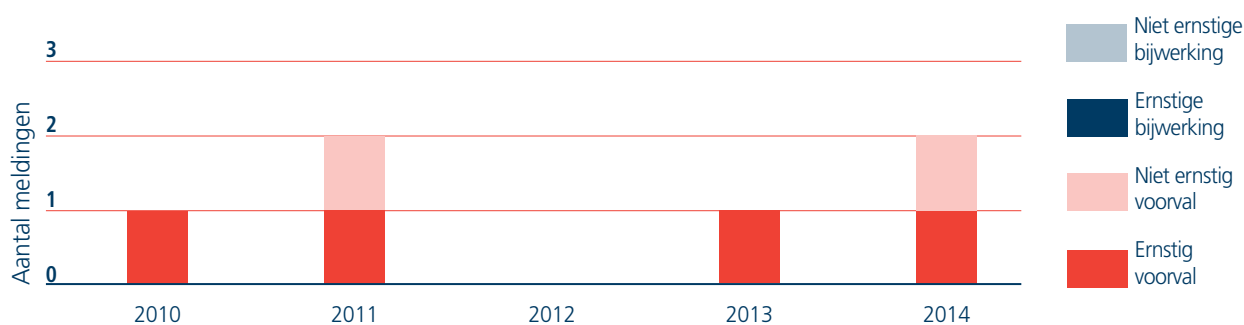
Tabel 48. Voorvallen bij cornea in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal bewerkte cornea's	2.707	3.365	3.282	3.051	3.202	15.607	3.121
Aantal voorvallen	5	18	14	7	7	51	10,2
Aantal ernstige voorvallen	3	11	7	5	1	27	5,4
Aantal ernstige voorvallen per 1000 bewerkt	1,1	3,3	2,1	1,6	0,3	1,7	1,7

In het traject van corneadonatie tot en met transplantatie zijn 1,8 ernstige voorvallen per 1000 bewerkte cornea's gemeld. De ernstige voorvallen betroffen in zeven gevallen troebelings/haze van de cornea.

3.6 Cardiovasculair weefsel

In de periode 2010-2014 zijn zes meldingen ontvangen die betrekking hebben op cardiovasculair weefsel (Zie Figuur 27). Er zijn uitsluitend voorvallen gemeld van hartkleppen, zowel aorta- als pulmonaalkleppen. Figuur 27 toont een overzicht van de meldingen die betrekking hebben op hartkleppen in de periode 2010-2014.



Figuur 27. Meldingen die betrekking hebben op hartkleppen in de periode 2010-2014

Tabel 49 geeft het aantal ernstige voorvallen weer in relatie tot het aantal bewerkte hartkleppen in de periode 2010 - 2014. Er zijn 2,3 ernstige voorvallen gemeld per 1000 bewerkte hartkleppen.

Tabel 49. Voorvallen bij hartkleppen in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010-2014	Gemiddeld per jaar
Aantal bewerkte hartkleppen (aorta en pulmonaal)	246	162	452	468	398	1.726	345
Aantal voorvallen	1	2	0	1	2	6	1,2
Aantal ernstige voorvallen	1	1	0	1	1	4	0,8
Aantal ernstige voorvallen per 1000 bewerkt	4,1	6,2	0	2,1	2,5	2,3	2,3

3.7 Huid

In de afgelopen vijf jaar zijn tien meldingen van voorvallen en bijwerkingen ontvangen die betrekking hadden op donorhuid en gekweekte huid. Slechts één melding betrof een ernstig voorval, er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld. Vanwege het geringe aantal ernstige meldingen wordt huid niet verder behandeld.

3.8 Beschouwing

In deze paragraaf worden de overzichtsgegevens gepresenteerd met betrekking tot ernstige voorvallen, ernstige bijwerkingen en ernstige donatiecomplicaties. TRIP wijst er uitdrukkelijk op dat het berekende aantal meldingen per 1000 bewerkings-, behandel- of donatietrajecten niet zondermeer geïnterpreteerd kan worden als de kans dat 'iets' misgaat. In de eerste plaats zijn de aantallen meldingen klein. Ten tweede zijn er per bewerkings- of behandeltraject vele stappen en varianten en is het niet altijd mogelijk een 'noemer' te kiezen die optimaal is. Ten derde was de participatie niet altijd 100% en zijn de cijfers daarmee niet helemaal volledig maar wel voldoende geacht om als basis te dienen voor een eerste indruk van de risico's op voorvallen en bijwerkingen gebaseerd op vijf jaar vigilantie meldingen. Daarnaast herinnert TRIP de lezer eraan, dat in de biovigilantie het melden van bijwerkingen aan TRIP zich beperkt tot *onbedoelde* bijwerkingen die gevolg konden zijn van kwaliteit of veiligheid van het product.

In Tabel 50, 51 en 52 worden een overzicht gegeven van ernstige voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties van de afgelopen vijf jaar in relatie tot de best passende noemer; hierbij zijn buiten beschouwing gelaten de weefsel- en celtypen met een te klein aantal meldingen. De noemers verschillen per weefsel- of celtipe en de uitkomsten van de berekeningen zijn daarom niet zondermeer onderling vergelijkbaar.

Tabel 50. Ernstige voorvallen in relatie tot bewerking, transplantatie of behandelcyclus in de periode 2010-2014

Weefsel- of celtipe	Indicatie aantal ernstige voorvallen	Per 1000
Gameten, embryo's of gonadaal weefsel	1,1	IVF/ICSI cycli met follikelpunctie
	0,02	IUI/KID cycli
Hematopoëtische stamcellen	3,0	Onverwante stamceltransplantaties*
	1,0	Verwante stamceltransplantaties*
	1,2	Autologe stamceltransplantaties**
Bot en andere musculoskeletale weefsels	0,2	Bewerkte heupkoppen
	1,4	Bewerkte autologe schedelbotlappen
	11,2	Autologe chondrocyten biopsiën
	2,0	Bewerkte pezen
Oculaire weefsels	1,7	Bewerkte cornea
Cardiovasculaire weefsels	2,3	Bewerkte hartkleppen

* Beenmerg, perifere bloedstamcellen en navelstrengbloed

** Beenmerg en perifere bloedstamcellen

Tabel 51. Ernstige bijwerkingen in relatie tot distributie, transplantatie of behandelcyclus in de periode 2010-2014

Weefsel- of celtipe	Indicatie aantal ernstige bijwerkingen	Per 1000
Gameten, embryo's of gonadaal weefsel	0,01	IUI/KID cycli
Hematopoëtische stamcellen	2,0	Onverwante stamceltransplantaties*
	1,0	Verwante stamceltransplantaties*
	0,4	Autologe stamceltransplantaties**
Bot en andere musculoskeletale weefsels	0,2	Gedistribueerde heupkoppen
	9,6	Gedistribueerde autologe schedelbotlappen
	0,5	Gedistribueerde pezen

* Beenmerg, perifere bloedstamcellen en navelstrengbloed

** Beenmerg en perifere bloedstamcellen

Tabel 52. Ernstige donatiecomplicaties in relatie tot donaties in de periode 2010-2014

Weefsel- of celtipe	Aantal ernstige donatiecomplicaties	Per 1000
Hematopoëtische stamcellen	36,3*	Onverwante stamceldonaties**
	4,1	Verwante stamceldonaties**
	0	Autologe stamceldonaties**

* Alle ernstige donatiecomplicaties bij onverwante stamceldonoren betroffen lange termijn complicaties met een lage imputabiliteit (mogelijk of onwaarschijnlijk). Lange termijn follow-up vindt alleen plaats bij onverwante donoren

** Beenmerg en perifere bloedstamcellen

In de bovenstaande tabellen vallen de volgende punten op:

- Bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel is het aantal ernstige meldingen in de afgelopen vijf jaar zeer laag per behandelcyclus, ondanks het intensieve bewerkingstraject
- Er zijn in de periode 2010-2014 relatief meer ernstige meldingen bij procedures met autoloog kraakbeen/chondrocyten en autologe schedelbotlappen dan bij andere musculoskeletale weefsels
- Er zijn de afgelopen vijf jaar alleen ernstige donatiecomplicaties gemeld die betrekking hebben op hematopoëtische stamceldonaties (perifere bloedstamcellen en beenmerg). Het hoger aantal donatiecomplicaties bij onverwante stamceldonaties kan worden verklaard door de systematische lange follow-up van deze donoren in vergelijking tot de follow-up bij verwante donoren die slechts één jaar beslaat. Bij autologe donoren zijn donatiecomplicaties lang niet altijd te onderscheiden zijn van hun onderliggende ziektebeeld

Er zijn trends te zien in de cijfers waar door de verschillende beroepsgroepen rekening mee gehouden kan worden bij het bewaken en verbeteren van de veiligheid en kwaliteit van het bewerken, distribueren en toepassen van humane weefsels en cellen.

In andere EU lidstaten is voor zover bekend nog geen vijf-jaarsoverzicht van ernstige voorvallen en bijwerkingen gemaakt, gerelateerd aan bewerking- of behandelingstrajecten. Deze opgave is een eerste indicatie over het voorkomen van voorvallen en bijwerking gebaseerd op de Nederlandse praktijk. Internationale vergelijking van deze cijfers zou van belang kunnen zijn om het voorkomen van zeldzame bijwerkingen op te sporen alsmede de invloed van eventuele verschillen in werkwijze.

4. Participatie

De participatie van alle betrokken instellingen aan het TRIP meldsysteem bepaalt in belangrijke mate de kwaliteit van het biovigilantiesysteem. Met participatie wordt enerzijds bedoeld het melden van (ernstige) ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij de toepassing van weefsels en cellen en anderzijds het opgeven van aantallen van iedere soort weefsels en cellen die bewerkt, gedistribueerd en toegepast zijn en het aantal ontvangers dat hiermee behandeld is. Ook de kwaliteit en volledigheid van de gebruikscijfers en meldingen spelen een rol.

Bij de participatie wordt onderscheid gemaakt tussen twee categorieën instellingen:

1. de weefselinstellingen (waaronder orgaanbanken) die weefsels en cellen ontvangen, eventueel bewerken, bewaren en/of distribueren en
2. de ziekenhuizen, klinieken, zelfstandige behandelcentra en tandheelkundige praktijken die weefsels en cellen transplanteren of toepassen.

4.1 Weefselinstellingen

Volgens de definitie uit de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl), artikel 1.1.k, is een weefselinstelling een weefselbank, ziekenhuisafdeling of andere instantie waar werkzaamheden met betrekking tot het bewerken, conserveren, bewaren of distribueren van lichaamsmateriaal worden uitgevoerd. Een ziekenhuis kan dus naast het transplanteren en/of toepassen van weefsels en cellen, ook onderdak bieden aan een of meerdere weefselinstellingen.

Een weefselinstelling is niet bevoegd zonder erkenning weefsels of cellen in ontvangst te nemen na het verkrijgen hiervan. Het in ontvangst nemen van lichaamsmateriaal - na verkrijgen - is voorbehouden aan de weefselinstellingen met een erkenning als orgaanbank. Orgaanbanken mogen, conform artikel 1.1.l van de Wvkl, lichaamsmateriaal, daarnaast ook bewerken, bewaren en vrijgeven. Orgaanbanken mogen geen winstoogmerk hebben. De orgaanbanken zijn dus tegelijkertijd ook weefselinstellingen, echter niet alle weefselinstellingen zijn orgaanbanken. De activiteiten die een instelling of kliniek uitvoert, bepalen of een erkenning als orgaanbank of als weefselinstelling noodzakelijk is.

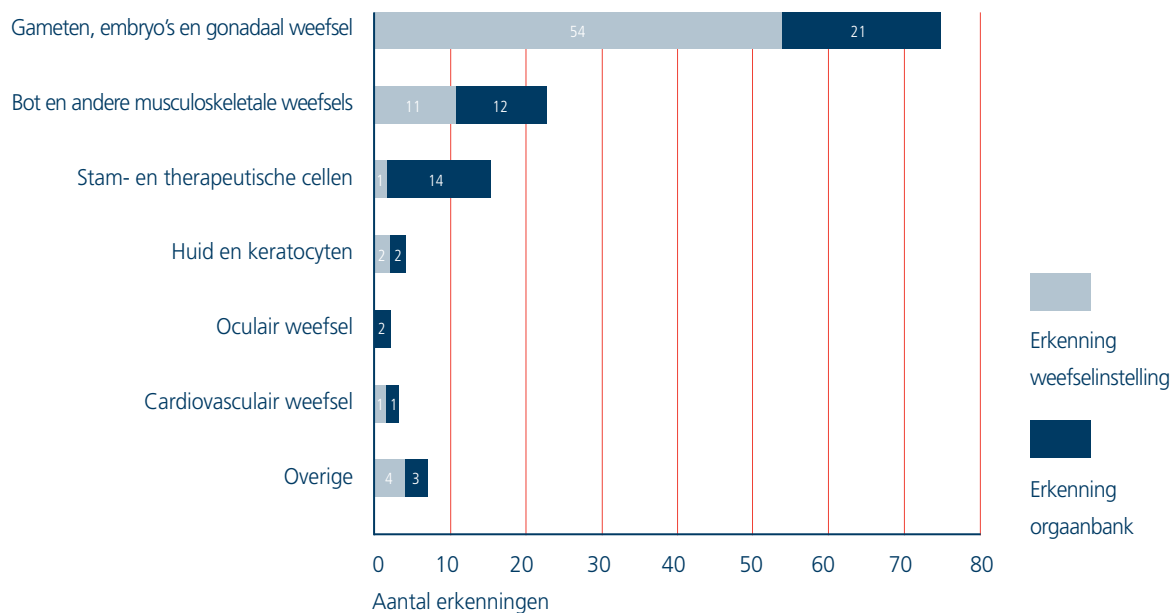
Tabel 53 geeft een overzicht van het aantal weefselinstellingen en orgaanbanken in Nederland in 2014. In een aantal ziekenhuizen zijn meerdere weefselinstellingen en/of orgaanbanken gevestigd.

Tabel 53. Aantal weefselinstellingen en orgaanbanken met erkenning(en) in 2014

	Weefselinstellingen	Orgaanbanken	Totaal
Zelfstandige instellingen*	10	11	21
Gevestigd in een ziekenhuis/kliniek	60	38	98
Totaal	70	49	119

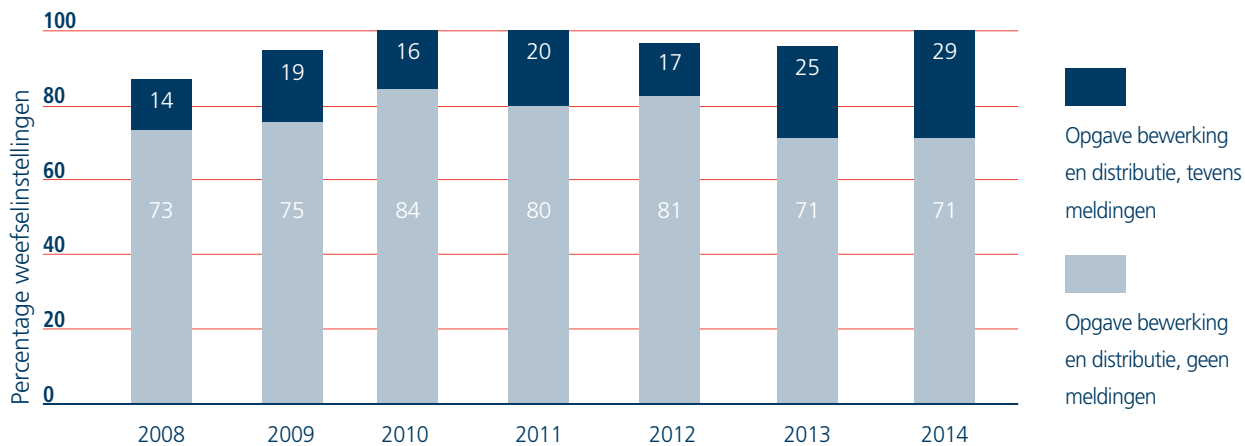
* Exclusief twee zelfstandige instellingen waarbij de erkenning als weefselinstelling is aangevraagd

Figuur 28 laat per type lichaamsmateriaal het aantal erkenningen zien dat is afgegeven door Farmatec. Deze organisatie maakt deel uit van het Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg (uitvoeringsorganisatie van VWS) en verstrekt vergunningen en erkenningen die betrekking hebben op geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, bloedproducten en lichaamsmateriaal. Sommige weefselinstellingen of orgaanbanken hebben meerdere erkenningen.



Figuur 28. Aantal erkenningen als weefselsinstelling of orgaanbank per type lichaamsmateriaal 2014

Figuur 29 geeft het percentage weefselsinstellingen weer dat informatie heeft verstrekt over bewerking en distributie, en daarover vigilantiemeldingen heeft gedaan. Van alle weefselsinstellingen zijn gegevens ontvangen betreffende bewerking en distributie. Eén weefselsinstelling heeft aangegeven dat zij in 2014 geen handelingen hebben verricht die vallen onder de Wwkl. De participatie van weefselsinstellingen in 2014 was 100% (119 van 119).

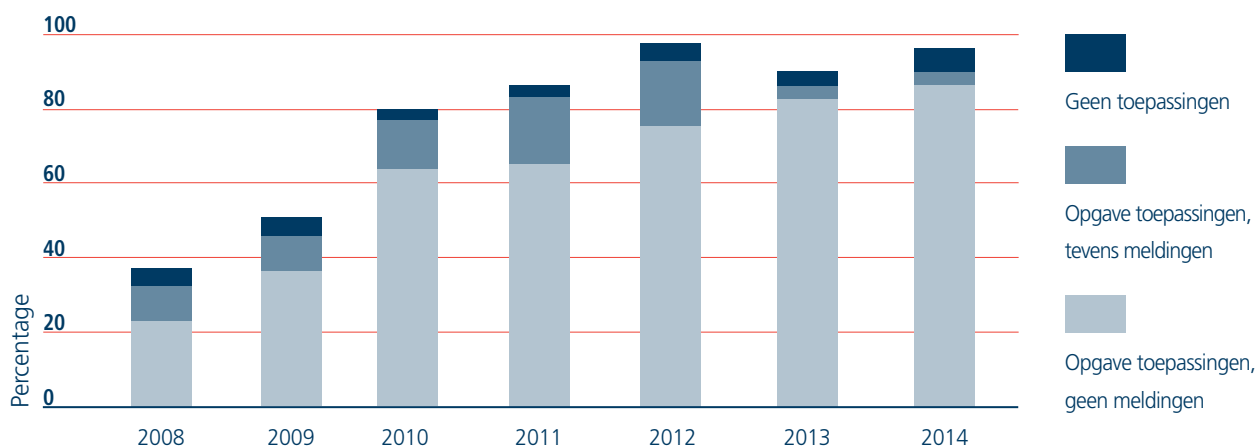


Figuur 29. Participatie van weefselsinstellingen (periode 2008-2011: n=20, 2012-2014*: n=118-119)

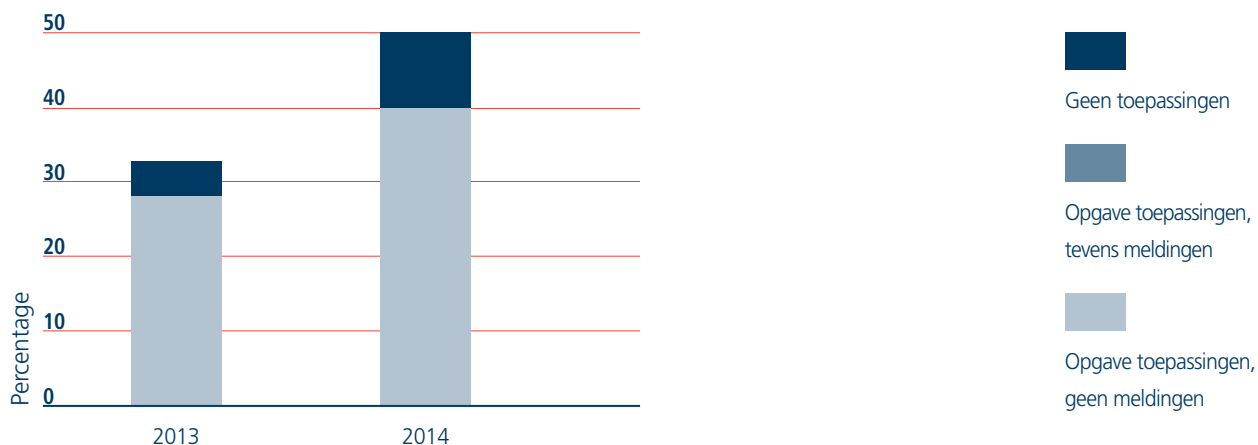
* Tot 2012 werden weefselsinstellingen die gevestigd zijn in een ziekenhuis of kliniek niet onder de participatie van weefselsinstellingen ingedeeld.

4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal

In 2014 zijn 94 ziekenhuizen, 21 klinieken en zelfstandige behandelcentra en 36 tandheelkundige implantologiepraktijken benaderd voor het opgeven van de aantallen van verschillende typen toegepaste weefsels en cellen, het aantal ontvangers en het melden van voorvallen en/of bijwerkingen uit 2014. De zelfstandige behandelcentra en tandheelkundige implantologiepraktijken die hebben aangegeven menselijk lichaamsmateriaal toe te passen zijn na een inventarisatie in 2013 toegevoegd aan de database van transplanterende of toepassende instellingen. De participatie van ziekenhuizen, klinieken en zelfstandige behandelcentra in 2014 is 96% (110 van 115). De toepassende implantologiepraktijken zijn in 2014 voor de tweede keer benaderd en laten een participatie zien van 50% (18 van de 36). Dit is een stijging van 17% ten opzichte van 2013. Twee ziekenhuizen, vier zelfstandige behandelcentra en vier tandheelkundige implantologiepraktijken hebben aangegeven dat zij geen weefsels en cellen hebben getransplanteerd of toegepast in 2014. In Figuur 30 en 31 is het verloop van de participatie in de afgelopen jaren weergegeven.



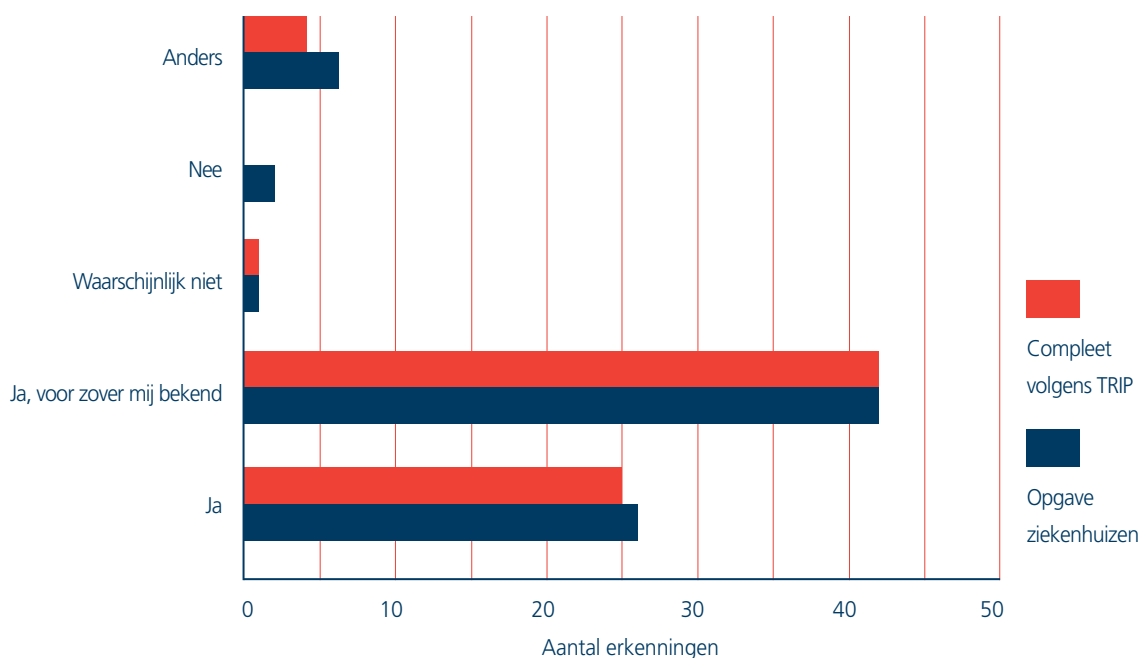
Figuur 30. Participatie Nederlandse ziekenhuizen en klinieken (n=101-115)



Figuur 31. Participatie Nederlandse tandheelkundige implantologiepraktijken (n=36)

4.3 Onderzoek compleetheid toepassingscijfers en behoefte aan ondersteuning

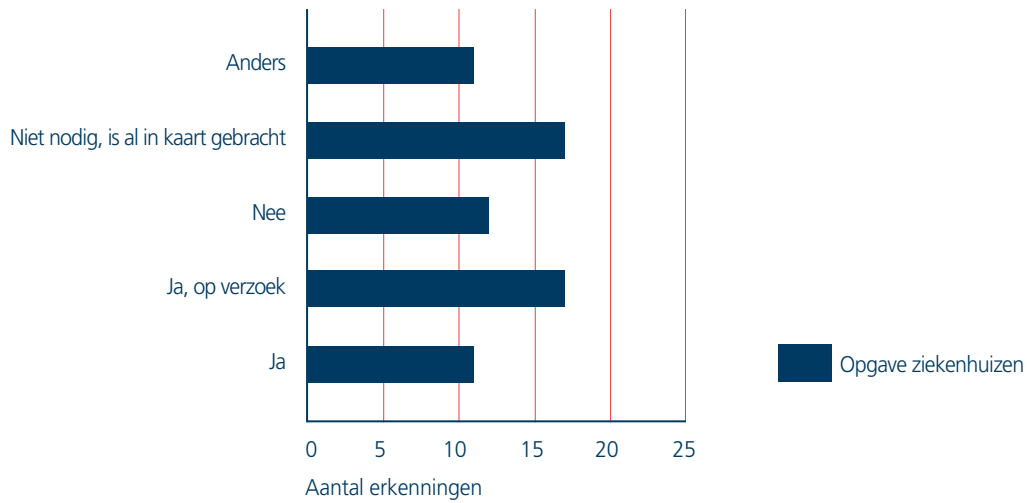
Bij de inventarisatie van aantallen weefsels en cellen die getransplanteerd of toegepast zijn en het aantal ontvangers dat hiermee behandeld is bij de ziekenhuizen, zelfstandige behandelcentra en tandheelkundige implantologiepraktijken die weefsels en cellen transplanteren of toepassen zijn twee aanvullende vragen gesteld om inzicht te krijgen in de compleetheid van de cijfers en het bewustzijn hierover en de behoefte om ondersteuning te krijgen voor het volledig in kaart brengen van de weefsels en cellen die getransplanteerd of toegepast worden in de betreffende instelling. In Figuur 32 worden de antwoorden op de vraag 'Zijn de cijfers in de door u ingevulde tabellen compleet?' weergegeven.



Figuur 32. Antwoorden op enquête-vraag 'Zijn de cijfers in de door u ingevulde tabellen compleet?'

Achtentzestig van de 77 antwoordende ziekenhuizen, klinieken en tandheelkundige implantologiepraktijken (88%) geven aan dat ze weten of denken dat hun cijfers compleet zijn. Op één na komt dit overeen met de gegevens die TRIP heeft over deze instellingen. Bij de keuze voor 'anders' werd vaak vermeld dat een deel van de cijfers door andere afdelingen, personen of aanwezige weefselinstellingen opgegeven zijn.

In Figuur 33 worden de antwoorden weergegeven op de vraag of er prijs gesteld werd op een ondersteunende rol van TRIP bij het volledig in kaart brengen van de toegepaste/getransplanteerde weefsels en cellen in de betreffende instelling.



Figuur 33. Antwoorden op enquête-vraag 'Stelt u het op prijs als TRIP een ondersteunende rol verleent bij het volledig in kaart brengen van toegepaste/getransplanteerde weefsels en cellen in uw instelling?'

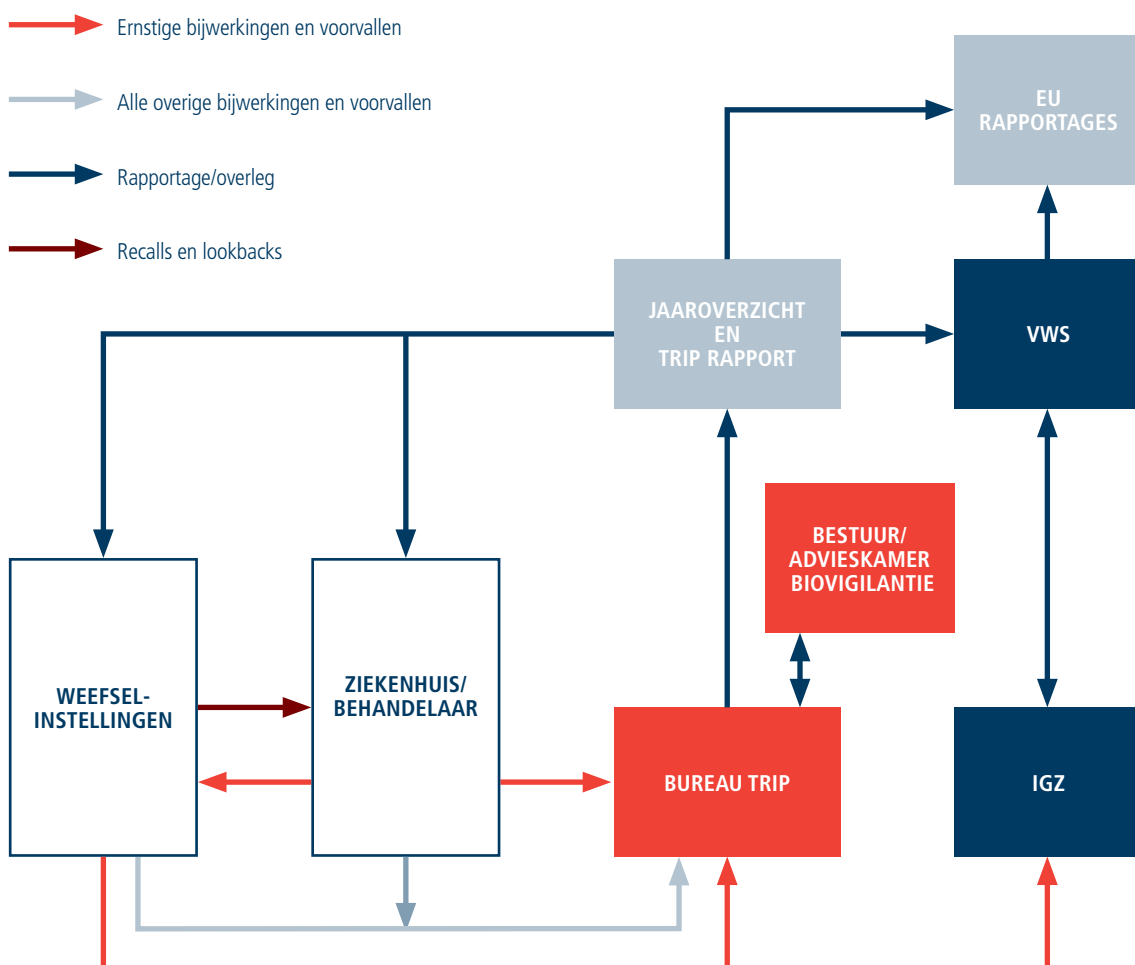
Vierenzeventig ziekenhuizen, klinieken en tandheelkundige implantologiepraktijken hebben deze vraag beantwoord. Vijfendertig (47%) geven aan hier geen prijs op te stellen of de toegepaste/getransplanteerde weefsels en cellen in hun instelling al in kaart te hebben gebracht. Achttentwintig (38%) stellen wel prijs op ondersteuning, al dan niet op verzoek. Degene die 'anders' aangaven geven vaak als aanvulling dat ze eerst willen weten wat de ondersteuning inhoudt.

Bijlage 1. Over TRIP

De Stichting TRIP (Transfusie- en transplantatiereacties in patiënten) is in 2001 opgericht ten behoeve van de hemovigilantie. In 2006 is TRIP, op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) projectmatig gestart met de dataverzameling ten behoeve van de biovigilantie. Met ingang van 2012 is biovigilantie een structurele taak van TRIP.

Op basis van de Europese wetgeving op het gebied van kwaliteit van menselijke weefsels en cellen zijn de lidstaten verplicht om over een systeem voor het melden van bijwerkingen en voorvallen bij het gebruik van deze lichaamsmaterialen te beschikken (Richtlijn 2004/23/EG). Dit wordt biovigilantie genoemd en betreft het systematisch monitoren van (ernstige) voorvallen en bijwerkingen in de gehele transplantatieketen van menselijk lichaamsmateriaal, met als uiteindelijk doel te komen tot een veiliger en effectiever gebruik van weefsels, cellen en organen.

Het TRIP meldsysteem voor ongewenste voorvallen en bijwerkingen die optreden bij het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal, sluit aan bij de vereisten in de Nederlandse en Europese wetgeving. Met het online meldsysteem kunnen ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen tegelijkertijd aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) worden gemeld. De IGZ is de bevoegde autoriteit namens het ministerie van VWS. Deze wettelijke meldingsplicht geldt voor weefselinstellingen conform de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl) en het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006. Het Eisenbesluit is in 2012 aangepast op basis van de Europese richtlijn 2010/53/EG. Figuur 34 toont het stroomschema van zowel ernstige als niet ernstige meldingen in de Nederlandse gezondheidszorg.



Figuur 34. Stroomschema t.a.v. meldingen en rapportages

In principe vallen alle typen menselijk lichaamsmateriaal (zowel van levende als postmortale donoren) onder de reikwijdte van de Wvkl, met uitzondering van lichaamsmateriaal dat in één en dezelfde operatie wordt weggenomen en teruggeplaatst bij dezelfde persoon. Indien autoloog (lichaamseigen) materiaal wordt bewaard of bewerkt (dit omvat ook het opwerken, vermalen en dergelijke op een andere locatie dan waar de patiënt verblijft) en eventueel ook gepreserveerd, dan valt dit wel onder de bepalingen van de Wvkl. Allogene toepassingen (afkomstig van een menselijke donor) vallen in alle gevallen onder de reikwijdte van de Wvkl.

Werkwijze

TRIP is een onafhankelijke stichting die opereert in samenwerking met gebruikers van menselijk lichaamsmaterialen en weefselinstellingen. Het TRIP meldsysteem, dat reeds sinds 2006 informatie ontvangt van ziekenhuizen, klinieken en erkende weefselinstellingen, dient als ondersteuning bij het bewaken en het verhogen van de kwaliteit en veiligheid van menselijk lichaamsmateriaal. Alle ingezonden meldingen worden geregistreerd, geanalyseerd en besproken met deskundigen. De resultaten en conclusies worden jaarlijks gerapporteerd. Daarnaast inventariseert TRIP jaarlijks bij alle weefselinstellingen, ziekenhuizen en overige relevante zorgaanbieders in Nederland, conform Europese regelgeving, cijfers over de bewerking, distributie en toepassing van menselijk lichaamsmateriaal. Deze gegevens worden geaggregeerd als 'noemer' voor de door TRIP verzamelde informatie over bijwerkingen en voorvallen en voor de jaarlijkse verplichte opgave aan de Europese Commissie. Namens de IGZ verzorgt TRIP de verplichte jaaroverzichten van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen, die aan de Europese Commissie gestuurd moeten worden.

Weefselinstellingen, ziekenhuizen en andere instellingen die bewerkings-, distributie- en/of toepassingscijfers opgeven en voorvallen en/of bijwerkingen aan TRIP melden, ontvangen jaarlijks een participatieverklaring. De participatieverklaring van TRIP vormt een onderdeel van het veiligheidsbewustzijn bij het toepassen van menselijk lichaamsmateriaal en sluit daarom goed aan bij het veiligheidsmanagementsysteem (VMS). Tevens kan bij een inspectie - in het kader van verkrijgen of verlengen van een erkenning als weefselinstelling of orgaanbank - naar deze participatieverklaring gevraagd worden.

TRIP wordt ondersteund door een Advieskamer voor het werkteerrein biovigilantie, waarin de betrokken (beroeps)organisaties en specialismen zijn vertegenwoordigd. De Advieskamer voorziet het bestuur en de medewerkers van Bureau TRIP van vakinhoudelijk en strategisch advies ten aanzien van biovigilantie. De Advieskamer beoordeelt anoniem de binnengekomen meldingen en adviseert ten aanzien van de jaarrapportages.

Bijlage 2:

Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen conform EU wetgeving

In Tabel 54 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige bijwerkingen en voorvallen die in 2014 gemeld zijn en betrekking hebben op humane weefsels of cellen. In totaal zijn 29 meldingen beoordeeld als ernstig. Het betreffen 21 ernstige voorvallen en acht ernstige bijwerkingen waarvan één ernstige donatiecomplicatie.

Tabel 54. Overzicht van ernstige meldingen in 2014

Type	Ernstige bijwerking	Ernstig voorval	Ernstige donatiecomplicatie	Totaal ernstige meldingen
Semen	1	4	0	5
Oöcyten	0	6	0	6
Semen en oöcyten	0	1	0	1
Embryo's	0	5	0	5
Oculair weefsel	0	1	0	1
HPSC en therapeutische cellen	2	0	1	3
Botweefsel	4	1	0	5
Bot- en peesweefsel	0	1	0	1
Cardiovasculair weefsel	0	1	0	1
Huid	0	1	0	1
Totaal	7	21	1	29

In Tabel 55 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige bijwerkingen en voorvallen die in 2013 gemeld zijn inclusief de nagekomen meldingen. Hierbij komt het totaal aantal ernstige meldingen in 2013 op 39.

Tabel 55. Overzicht van ernstige meldingen in 2013 inclusief nagekomen meldingen

Type	Ernstige bijwerking	Ernstig voorval	Ernstige donatiecomplicatie	Totaal ernstige meldingen
Semen	0	1	0	1
Oöcyten	0	5	0	5
Embryo's	0	10	0	10
Oculair weefsel	0	5	0	5
HPSC en therapeutische cellen	1	6	4	11
Botweefsel	2	1	0	3
Kraakbeen	0	1	0	1
Peesweefsel	1	1	0	2
Cardiovasculair weefsel	0	1	0	1
Totaal	4	31	4	39

Bijlage 3. Definities en meldcriteria

Ernstig voorval

Een ernstig voorval wordt in artikel 1.1. van het Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006 als volgt gedefinieerd:

Een ernstig voorval is een ongewenst voorval in verband met het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van weefsels en cellen, dat voor een patiënt besmetting met een overdraagbare ziekte, overlijden, levensgevaar, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg kan hebben, dan wel zou kunnen leiden tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt (artikel 1.1. Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006).

In Tabel 56 zijn de criteria die door de Europese commissie zijn vastgesteld, weergegeven. Deze criteria zijn ontwikkeld door de EU-projecten EUSTITE en SOHO V&S en zijn overgenomen in de "Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC"

Tabel 56. Criteria voor ernstig ongewenst voorval

Weefsels/cellen die niet aan de vereisten voldeden zijn gedistribueerd en/of klinisch toegepast.
Het voorval kan gevolgen hebben voor andere ontvangers of donoren vanwege gemeenschappelijke procedures, diensten, materialen of donoren.
Het voorval heeft geleid tot het verlies van onvervangbare autologe weefsels of cellen of ontvangerspecifieke allogene weefsels of cellen.
Het voorval heeft geleid tot het verlies van een significant aantal niet ontvangerspecifieke allogene weefsels of cellen.
Het voorval heeft geleid tot een ernstige ongewenste bijwerking (graad 2,3,4).
Het voorval heeft geleid tot verwisseling van gameten of embryo's.
Het voorval heeft geleid tot het verloren gaan van een gehele voortplantingscyclus.
Het voorval heeft geleid tot de geboorte van een neonaat of het afbreken van een zwangerschap van een foetus met een genetische afwijking na donatie van gameten of embryo's van niet-partner donor(s).
Bij een donor (niet partner) wordt een genetische afwijking vastgesteld na donatie van gameten of embryo's

Ernstige bijwerking

Een ernstige bijwerking wordt in artikel 1.1 van het Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006 als volgt gedefinieerd:

Een ernstige bijwerking is een onbedoelde reactie, met inbegrip van een overdraagbare ziekte, bij de donor of de ontvanger in verband met het verkrijgen of het toepassen op de mens van weefsels en cellen die dodelijk is, levensgevaar oplevert, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, dan wel leidt tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt (artikel 1.1 Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006).

In Tabel 57 worden de definities voor de ernstgraden van bijwerkingen weergegeven. De definitie van ernstige bijwerkingen komt overeen met bijwerkingen die vallen onder ernstgraad 2 of hoger.

Tabel 57. Ernstgraad van bijwerkingen

Graad 0	Geen morbiditeit.
Graad 1	Geringe mate van morbiditeit. Geen levensgevaar.
Graad 2	Matig tot ernstige morbiditeit, al dan niet levensbedreigend; of leidend tot ziekenhuisopname of verlenging van ziekte; of gepaard gaande met chronische invaliditeit of arbeidsongeschiktheid te voorkomen.
Graad 3	Ernstige morbiditeit, direct levensbedreigend.
Graad 4	Mortaliteit als afloop van een bijwerking. <i>NOOT</i> Graad 4 is niet van toepassing indien de betrokken persoon na verschijnselen van een bijwerking hersteld is naar een stabiele klinische toestand en later om niet aan de weefsel- of celtransplantatie gerelateerde redenen is overleden.

Donatiecomplicaties zijn op dezelfde manier naar ernstgraad in te delen als bijwerkingen bij ontvangers. Ernstige donatiecomplicaties zijn geen verplichte meldingen aan de EU. De EU verzoekt wel om deze meldingen op vrijwillige basis in te dienen. TRIP verzamelt deze meldingen voor het overzicht van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen die aan de Europese Commissie gerapporteerd worden.

Calamiteit

Een calamiteit wordt als volgt gedefinieerd:

Volgens de definitie van de Kwaliteitswet Zorginstellingen is een calamiteit 'een niet-beoogde of onverwachte gebeurtenis, die betrekking heeft op de kwaliteit van de zorg en die tot de dood van of een ernstig schadelijk gevolg voor een patiënt of cliënt van de instelling heeft geleid'.

Bijlage 4. Lijst van begrippen en afkortingen

Aferese	- Bloedafnametechniek waarbij één of meer bloedbestanddelen machinaal uit het bloed worden verwijderd en de overige bloedbestanddelen teruggegeven worden aan de donor/patiënt	Kliniek	- Gespecialiseerd ziekenhuis dat zich richt op één vakgebied
Allogeen	- Afkomstig van een donor (genetisch niet-verwante persoon)	Lareb	- Bijwerkingencentrum voor geneesmiddelen
AML	- Acute myeloïde leukemie	MESA	- Microchirurgische epididymale sperma aspiratie
Autoloog	- Lichaamseigen	Morbiditeit	- Mate van ziekte
Bewerken	- Alle handelingen die worden verricht bij het prepareren, manipuleren, conserveren en verpakken van lichaamsmateriaal	Mortaliteit	- Overlijden
Cryopreservatie	- Invriezen en vervolgens bewaren van weefsels en cellen	NL	- Nederland
CVA	- Cerebro vasculair accident	NOTR	- Nederlands oogheelkundig transplantatie register
Distribueren	- Het transporteren en de afleveren van lichaamsmateriaal	NVOG	- Nederlandse vereniging voor obstetrie en gynaecologie
DLI	- Donor lymfocyten infusie	OK	- Operatiekamer
DMSO	- Dimethylsulfoxide	Oöcyten	- Eicellen
EC	- Europese Commissie	Orgaanbank	- Een erkende weefselinstelling die lichaamsmaterialen in ontvangst neemt na het verkrijgen daarvan
ED	- Stichting Europdonor	Pathogenen	- Ziekteverwekker van biologische oorsprong
ET	- Embryo Transfer	PBSC	- Perifere bloedstamcellen
EU	- Europese Unie	PESA	- Percutane epididymale sperma aspiratie
EUSTITE	- European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments (EU project 2007-2009)	PGD	- Preimplantatie genetische diagnostiek
Farmacovigilantie	- Vigilantie van geneesmiddelen	PN	- Pro Nuclei
Farmatec	- Onderdeel van het centraal informatiepunt beroepen gezondheidszorg (CIBG, uitvoeringsorganisatie van VWS) dat vergunningen en erkenningen die betrekking hebben op geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, bloedproducten en lichaamsmateriaal verstrekt	Semen	- Sperma of zaadcellen
Gonadaal	- Behorend tot geslachtsklieren	SOHO V&S	- Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (EU project 2010-2013)
HLA	- Human leukocyten antigenen	TESE	- Testiculaire sperma-extractie
HPSC	- Hematopoëtische stamcellen	TIA	- Transient ischemic attack, tijdelijke afsluiting van een bloedvat in de hersenen
ICSI	- Intra cytoplasmatische sperma injectie (vorm van IVF)	Verkrijgen	- Een proces waardoor lichaamsmateriaal of een gedoneerd orgaan beschikbaar komt
IGZ	- Inspectie voor de gezondheidszorg	VWS	- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Imputabiliteit	- Toeschrijfbaarheid	Weefselinstelling	- Een weefselbank, een ziekenhuisafdeling of een andere instantie waar werkzaamheden met betrekking tot het bewerken, conserveren, bewaren of distribueren van lichaamsmateriaal worden uitgevoerd
IUI	- Intra Uteriene Inseminatie	WMDA	- World Marrow Donor Association
IVF	- In vitro fertilisatie	Wvkl	- Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal
KID	- Kunstmatige inseminatie donorsperma	ZBC	- Zelfstandig behandelcentrum
KLEM	- Vereniging voor klinische embryologie	ZH	- Ziekenhuis

TRIP Nationaal bureau voor hemo- en biovigilantie
Schuttersveld 2 | 2316 ZA Leiden
Email: info@tripnet.nl
www.tripnet.nl

