

TRIP RAPPORT 2015

Biovigilantie

Uitgebreide versie



TRIP RAPPORT 2015



Biovigilantie

Uitgebreide versie

Datum: september 2016

Het TRIP rapport 2015 Biovigilantie in Nederland verschijnt onder redactie en verantwoordelijkheid van de Stichting TRIP (Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten).



Dagelijks Bestuur Stichting TRIP

Namens

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

Advieskamer Biovigilantie

Dr. J.A. Bekkers	Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie, vice-voorzitter Advieskamer Biovigilantie
Mw. Drs. B.C.M. Berbee	Nederlandse Transplantatie Stichting (vanaf maart 2016)
Mw. Prof. Dr. A. Brand	Nederlandse Internisten Vereniging
Dr. P.M.W. Janssens	Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige inseminatie, voorzitter Advieskamer Biovigilantie
Mw. Dr. P.A. Kramer	Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland (vanaf mei 2015)
Mw. Drs. A. Laven	BISLIFE Foundation (plaatsvervangend vanaf maart 2016)
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
Dhr. P.J. Schoen	Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
Mw. Drs. A. Tewarie	Nederlandse Transplantatie Stichting (tot maart 2016)
Dr. S.M. Weima	Vereniging voor Klinische Embryologie
Mw. Dr. M.J. van Wijk	BISLIFE Foundation (tot maart 2016)
Dr. M.L. Zandvliet	Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers
Prof. Dr. P.P.M. van Zuijlen	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

Raad van Advies

Mw. Dr. R.M.Y. Barge	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
Dr. J.T. Tamsma	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
Drs. H.J.C. de Wit	Raad van Bestuur Sanquin
Drs. J.R. van Diermen	Inspectie voor de Gezondheidszorg (vanaf mei 2016)

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. Dr. S.M. van Walraven	Beleidsmedewerker biovigilantie (tot juli 2015)
Mw. I.C. van Veen-Rottier	Office Manager
Drs. M. Wilson	Onderzoeker in opleiding



Inhoud

Inleiding	4
Bevindingen en aanbevelingen	5
1 Meldingen	7
1.1 Ontvangen meldingen 2015	7
1.2 Nagekomen meldingen 2014	8
2 Weefsels en cellen	9
2.1 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	9
2.2 Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel	20
2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels	29
2.4 Oculair weefsel	34
2.5 Cardiovasculair weefsel	37
2.6 Huid	38
2.7 Overige weefsels en cellen	39
3 Verlies van gameten en embryo's	41
3.1 Inleiding: meldingen bij geassisteerde voortplanting	41
3.2 Meldingen bij verlies van gameten en embryo's in de periode 2007-2015	42
3.3 Conclusie	45
4 Participatie	46
4.1 Weefselinstellingen	46
4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal	48
Bijlages	49
1 Over TRIP	49
2 Het melden van voorvallen en bijwerkingen	51
3 Definities en meldcriteria	53
4 Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen conform EU wetgeving	55
5 Lijst van begrippen en afkortingen	56

Inleiding

Met dit TRIP rapport 2015 Biovigilantie wordt voor het negende achtereenvolgende jaar verslag gedaan van de meldingen van voorvallen en bijwerkingen die optreden bij de toepassing van humane weefsels en cellen. Deze meldingen worden door TRIP geregistreerd in samenwerking met het veld, met het doel om aanbevelingen te kunnen doen voor de verbetering van de kwaliteit en veiligheid.

In 2015 zijn in totaal 115 meldingen ontvangen van 35 instellingen, hetgeen een lichte stijging betekent in vergelijking met voorgaande jaren. De meldingen worden in de hoofdstukken van dit rapport nader besproken. Aan alle weefselinstellingen en instellingen die patiënten behandelen wordt bovendien jaarlijks gevraagd om opgave te doen van aantallen producten. De deelname (participatie) van zowel weefselinstellingen als ziekenhuizen en klinieken is stabiel en bijna volledig. De participatie van tandheelkundige implantologiepraktijken toont een gestage toename.

Er zijn twee opvallende clusters van meldingen te zien bij geassisteerde voorplanting. De eerste cluster betreft meldingen van eicellen (oöcyten) en embryo's die blijven vastplakken in een pipet bij het overzetten en zodoende verloren zijn gegaan. De andere cluster betreft meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van eicellen. In hoofdstuk 2 van het rapport wordt hierop ingegaan. Het melden van bijwerkingen bij donoren is relevant en gewenst door de Europese Commissie, ook indien de bijwerking geen invloed heeft op de kwaliteit en veiligheid van weefsels en cellen.

De aanbeveling in het rapport van 2013 ten aanzien van het tijdig melden van voorvallen en bijwerkingen heeft er toe bijgedragen dat er geen nagekomen meldingen ontvangen zijn die behoren in het meldjaar 2014. Ten tijde van het schrijven van dit rapport zijn slechts twee meldingen betreffende 2015 na de sluitingsdatum ontvangen.

In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van de grootste groep meldingen die wij de afgelopen jaren hebben ontvangen: Verlies van gameten en embryo's. Deze meldingen hebben zich in de periode 2007-2015 het meest voorgedaan in de fase bewerken. Een handeling vergeten, stoten met een pipet, laten vallen en abusievelijk vernietigen zijn de bewerkingfouten die in deze fase het meest gemeld zijn. Deze fouten zouden mogelijk (deels) voorkomen kunnen worden door opnieuw inrichten en protocolleren van werkprocessen en invoeren van extra controles waardoor verlies zo veel mogelijk beperkt wordt.



In november 2015 heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) een brief gezonden aan alle weefselinstellingen en zorginstellingen die menselijk lichaamsmateriaal toepassen. Hierin wordt toegelicht wanneer ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen behalve aan TRIP ook aan de IGZ gemeld moeten worden. Dit wordt ook jaarlijks beschreven in het TRIP rapport Biovigilantie.

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 aan het verder verhogen van de veiligheid en kwaliteit van de keten van menselijk lichaamsmateriaal.

Bevindingen en aanbevelingen

Bevindingen 2015

- 1 De participatie van ziekenhuizen, klinieken en zelfstandige behandelcentra is het hoogst (100%) sinds de start van het biovigilantie systeem in 2006. Van de 112 zorginstellingen hebben zeven aangegeven geen volledige cijfers van toepassing/transplantatie aan te kunnen leveren.
- 2 Het aantal tandheelkundige implantologiepraktijken die bekend zijn bij TRIP is in 2015 gestegen mede als gevolg van attendering door één van de weefselinstellingen die humane weefsels distribueert aan deze praktijken.
- 3 In 2015 heeft 63% van het totaal aantal meldingen (72 van de 115) betrekking op geassisteerde voortplanting. Onder deze meldingen bevinden zich 11 meldingen in de categorie donatiecomplicaties. Zeven van de 11 gemelde donatiecomplicaties bij geassisteerde voortplanting betroffen het ovarieel hyperstimulatiesyndroom.
- 4 Er zijn zes ernstige donatiecomplicaties gemeld bij hematopoëtische stamcellen, waarbij de imputabiliteit hoog was.
- 5 In 2015 is het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij de groep gameten en embryo's het hoogst in de periode 2007-2015. Voorvallen waarbij sprake is van verlies van gameten of embryo's in deze periode hebben zich het meest voorgedaan in de fase bewerken.
- 6 Er is een groter aantal meldingen ontvangen dan in voorgaande jaren betreffende verlies van oöcyten en embryo's die bleven 'plakken' in pipetten bij IVF of ICSI behandelingen.
- 7 In een melding betreffende een eigen semendonor (donatie ten behoeve van specifieke wensmoeder niet zijnde de eigen partner) bleek bij aanleveren van de gameten op het IVF-laboratorium dat de transportkliniek een minder uitgebreid screeningsprotocol heeft gehanteerd voor het semen. Daarom zijn bepaalde serologische testen die het IVF-laboratorium wel vereist alsnog uitgevoerd. De IVF-behandeling is afgebroken wegens een positieve screeningsuitslag op chlamydia en de embryo's zijn vernietigd.



Aanbevelingen 2015

- 1 Conform besluitvorming in de EU worden weefselinstellingen gevraagd ook ernstige bijwerkingen t.g.v. medicamenteuze stimulatie van stamcellen en eicellen bedoeld voor donatie te melden aan TRIP, die op haar beurt zal zorgen voor afstemming met de farmacovigilantie.
- 2 Vanwege een toename van het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' waarbij oöcyten of embryo's in pipetten bleven plakken tijdens het overzetten, zou een risico inventarisatie gedaan kunnen worden van mogelijke oorzaken van een dergelijk voorval waarbij ook aandacht gegeven moet worden aan merk en type van de gebruikte pipetten.
- 3 Transportklinieken die gameten transporteren naar een andere instelling voor de laboratoriumfase van een IVF-behandeling moeten nagaan of hun protocollen voor screening op infectieziekten overeenkomen met de protocollen van de andere instelling die mogelijk een uitgebreidere screening hanteert.
- 4 Bewerkingsfouten bij geassisteerde voorplanting die leiden tot verlies van gameten en embryo's, zoals een handeling vergeten of het abusievelijk vernietigen van gameten of embryo's, zouden mogelijk (deels) voorkomen kunnen worden door opnieuw inrichten en protocolleren van werkprocessen en invoering van extra controles, waardoor verlies zo veel mogelijk beperkt wordt. TRIP beveelt daarom alle fertiliteitslaboratoria aan om hun protocollen hierop te evalueren en bij vernietiging van gameten of embryo's altijd een dubbele controle uit te voeren.

Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen in het TRIP rapport 2014

In het TRIP rapport Biovigilantie 2014 zijn zes aanbevelingen gedaan. De aanbevelingen waarbij zich relevante ontwikkelingen hebben voorgedaan worden hier vermeld.

- 1 Donor semenbanken dienen te verifiëren of in hun procedures het geadviseerde maximum van 25 nakomelingen per semendonor afdoende bewaakt wordt.

Ontwikkeling: Dit is in de landelijke, plenaire vergadering van donor semenbanken onder de aandacht gebracht. Verificatie van gebruikte werkwijzen en toepassing van de norm ontbreekt nog.

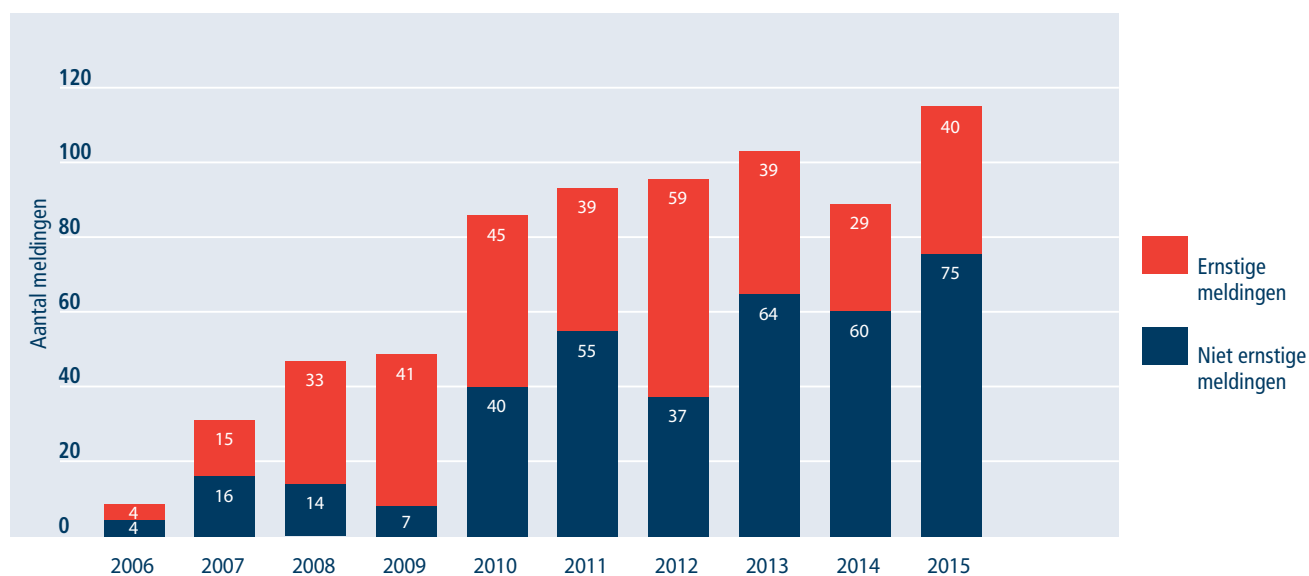
- 6 Ingeval van een her-operatie waarbij getransplanteerd weefsel uitgenomen wordt, moet dit weefsel altijd retour gezonden worden aan de distribuerende weefselinstelling, zodat deze aanvullend onderzoek kan doen ter verbetering van de veiligheid.

Ontwikkeling: In 2015 heeft éénmaal re-transplantatie van een cornea plaatsgevonden, wegens verdenking op een schimmelinfectie van de getransplanteerde cornea. De uitgenomen cornea werd teruggestuurd.

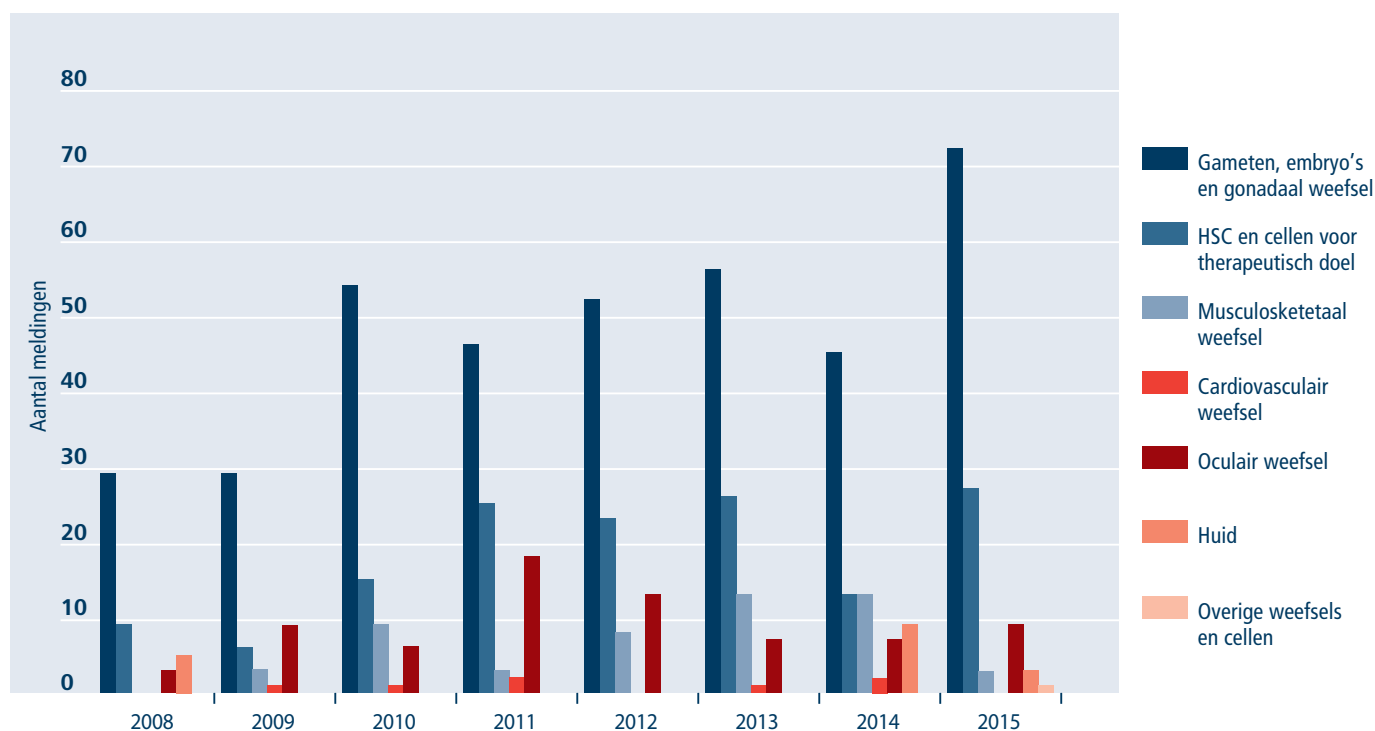
Meldingen 2015

1.1 Ontvangen meldingen 2015

Betreffende het meldjaar 2015 zijn 115 meldingen ontvangen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op humane weefsels en cellen. Het betrof 88 voorvallen (77%) en 27 bijwerkingen (23%), waaronder 17 donatiecomplicaties. De sluitingsdatum voor het includeren van meldingen in het rapport 2015 en de EU-rapportage was 1 maart 2016. Van het totale aantal meldingen zijn 40 meldingen (35%) beoordeeld als ernstig. Deze ernstige meldingen zijn opgenomen in het jaaroverzicht voor de Europese Commissie (zie Bijlage 4). Figuur 1 toont het aantal ontvangen meldingen in de afgelopen jaren, onderverdeeld naar ernstig en niet ernstig en in Figuur 2 naar weefsel- of celtype.



Figuur 1. Aantal ontvangen meldingen in de periode 2006-2015



Figuur 2. Aantal meldingen per weefsel/celtype per meldjaar, 2006-2015

Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal meldingen in 2015 per type menselijk lichaamsmateriaal.

Tabel 1. Overzicht meldingen per type weefsel of cellen in 2015

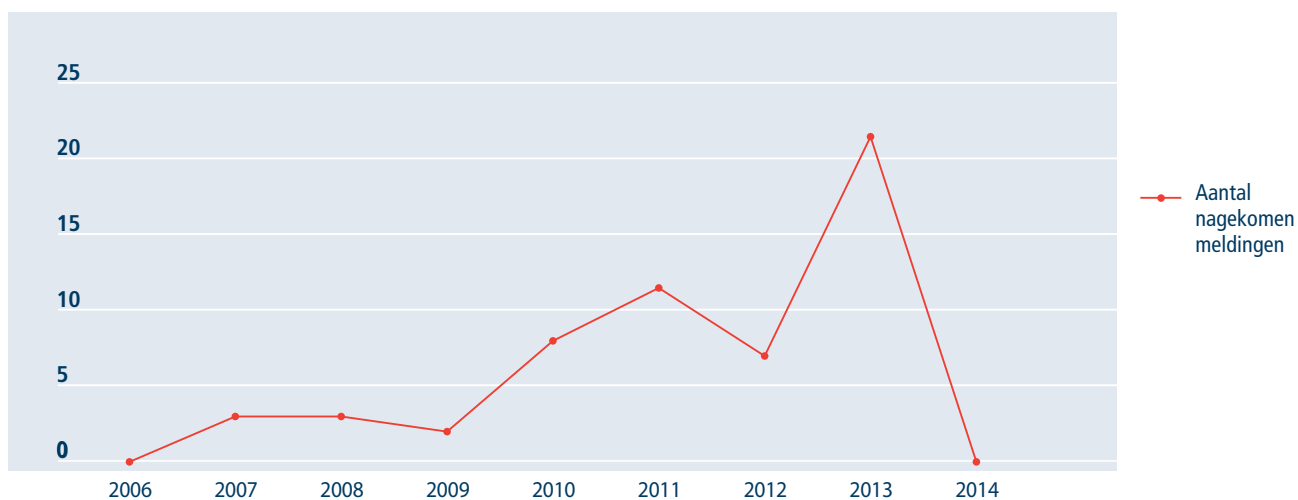
	Totaal	Niet ernstig	Ernstig
Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	72	43	29
Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel	27	18	9
Bot en ander musculoskeletaal weefsel	3	3	0
Huid	3	3	0
Oculair weefsel	9	7	2
Cardiovasculair weefsel	0	0	0
Overige weefsels en cellen	1	1	0
Totaal	115	75	40

Het aantal meldingen die gameten, embryo's en gonadaal weefsels betreffen is 63% (72 van 115) van het totale aantal ontvangen meldingen. In voorgaande jaren varieerde dit van 48 tot 64%.

1.2 Nagekomen meldingen 2014

Na de sluitingsdatum voor het Biovigilantie rapport 2014 zijn geen meldingen ontvangen. In 2013 is met succes een aanbeveling gedaan betreffende nagekomen meldingen en zijn melders persoonlijk verzocht om voorvallen en bijwerkingen tijdig te melden.

Figuur 3 toont het aantal nagekomen meldingen per meldjaar over de afgelopen acht jaar.



Figuur 3. Aantal nagekomen meldingen in de periode 2006-2014

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 2015 worden schematisch weergegeven en geanalyseerd. Enkele meldingen worden als casuïstiek uitgelicht.

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 eikel 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 2015 in 13 laboratoria (weefselinstellingen) IUI, IVF en ICSI bewerkingen uitgevoerd. Naast gameten uit eigen kliniek bewerken zij ook gameten van patiënten uit andere klinieken (transportklinieken). Tevens zijn er 60 erkende, veelal klinische chemische laboratoria waar alleen semen wordt bewerkt 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 én oöcyten maar voert zelf geen IVF of ICSI behandelingen uit.

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 2 en 3 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. Sommige weefselinstellingen hebben semen dat voor IVF behandelingen wordt gebruikt ook als gedistribueerd opgegeven.



Tabel 2. Bewerking en distributie van gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2015

Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd					
			Eenheid	In NL eigen kliniek	in NL overige	in EU	Buiten EU	Totaal
Partner semen vers	73	35665	Donatie	330505	0	91	0	33596
Partner semen cryo	20	2314	Rietje	1234	540	535	0	2309
Donor semen vers	6	89	Donatie	75	0	0	0	75
Donor semen cryo	16	7625	Rietje	14626	673	201	0	15500
Partner semen MESA/ PESA/ TESE vers	8	303	Punctie of biopt	60	0	0	0	60
Partner semen MESA/ PESA/ TESE cryo	10	641	Rietje of biopt	588	44	80	0	712
Donor semen MESA/ PESA/ TESE cryo	0	0	Rietje of biopt	0	0	0	0	0
Oöcyten eigen vers	14	115925	Oöcyt	103906	0	3495 *	0	107401
Oöcyten eigen cryo	12	3622	Oöcyt	595	17	20	0	632
Oöcyten voor donatie vers	12	2345	Oöcyt	709	0	1169 *	0	1878
Oöcyten voor donatie cryo	3	423	Oöcyt	31	0	0	0	31
Embryo's eigen vers	14	45289	Embryo	18939	0	0	0	18939
Embryo's eigen cryo	14	26499	Embryo	14181	26	14	0	14221
Embryo's vers voor donatie	1	270	Embryo	36	0	0	0	270
Embryo's cryo voor donatie	2	234	Embryo	18	0	0	0	234
Ovarieel weefsel	3	404	Transplantaat	10	0	0	0	404
Testiculair weefsel	3	30	Transplantaat	4	0	0	0	4

* Oöcyten die gedistribueerd zijn naar een IVF-laboratorium in andere EU-lidstaat

Tabel 3. Toepassing van gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2015

Type	Zieken- huizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten					
			Eenheid	Uit eigen kliniek	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Semen partner vers	72	11940	Donatie	23452	50	0	0	23502
Semen partner cryo	21	166	Rietje	509	10	0	0	519
Donor semen vers	6	32	Donatie	67	0	0	0	67
Donor semen cryo	16	2698	Rietje	10555	1157	1965	46	13723
Embryo's eigen vers	14	9016	Embryo	13447	0	0	0	13447
Embryo's eigen cryo	14	5846	Embryo	12426	0	4	0	12430
Embryo's vers gedoneerd	1	33	Embryo	36	0	0	0	36
Embryo's cryo gedoneerd	2	5	Embryo	7	0	0	0	7
Ovarieel weefsel	1	1	Transplantaat	10	0	0	0	10
Testiculair weefsel	1	3	Transplantaat	4	0	0	0	4

Het aantal inseminaties met vers partner semen is in 2015 ongeveer gelijk gebleven na een afnemende trend in de afgelopen jaren. Er is een kleine toename te zien van inseminaties met cryo donor semen. Bij het aantal teruggeplaatste eigen verse embryo's is een dalende trend te zien sinds 2013. Het aantal terugplaatsingen van eigen gecryopreserveerde embryo's is sinds 2013 toegenomen. Het aantal terugplaatsingen met gedoneerde embryo's is ongeveer gelijk gebleven. Er zijn meer verse gedoneerde embryo's teruggeplaatst dan gecryopreserveerde gedoneerde embryo's, in tegenstelling tot voorgaande jaren.

Meldingen

In 2015 heeft TRIP 72 meldingen ontvangen die betrekking hebben op procedures of toepassingen van gameten, embryo's en/of gonadaal weefsel tijdens geassisteerde voortplanting. Dit betreft 63% van het totale aantal ontvangen meldingen. Er zijn 61 voorvallen gemeld, waaronder 18 ernstige voorvallen en 11 bijwerkingen die allen ernstige donatiecomplicaties zijn. Er is een toename van het aantal meldingen ten opzichte van de afgelopen vijf jaar waarin gemiddeld 51 meldingen zijn ontvangen.

Dit is te verklaren doordat, in tegenstelling tot voorgaande jaren, meldingen zijn ontvangen in de categorie 'donatiecomplicatie'. Tabel 4 geeft een overzicht het aantal ontvangen meldingen in 2015 van de verschillende fertiliteits-laboratoria.

Tabel 4. Overzicht meldingen 2015 van fertiliteitslaboratoria

Fertiliteitslaboratoria	Aantal in NL	Meldingen door	Aantal meldingen 2015
13 IVF-laboratoria en 1 IVF voorbereidingslaboratorium	14	12 (86%)	60
Semenlaboratoria	60	6 (10%)	12
Totaal	74	18 (24%)	72

* 2 IVF-laboratoria hebben aangegeven dat zich geen (ernstige) voorvallen of bijwerkingen hebben voorgedaan in 2015

Bijwerkingen

Bijwerkingen bij geassisteerde voortplanting worden zelden gemeld. In de voorgaande acht jaar zijn in totaal drie bijwerkingen gemeld die in twee gevallen een infectie aan de hoger gelegen voortplantingsorganen (PID*) betroffen na IUI en in één geval een overgevoeligheidsreactie na IUI. Er zijn in 2015 11 bijwerkingen gemeld in de categorie 'donatiecomplicatie'. Zeven van deze meldingen betroffen het ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) na stimulatie voor het verkrijgen van oöcyten middels OPU (Ovum Pick-Up) voor eigen fertiliteitsbehandeling. Er zijn niet eerder meldingen ontvangen in deze categorie.

Ovarieel hyperstimulatiesyndroom

Het ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) is een potentieel levensbedreigende complicatie die kan ontstaan bij de behandeling van anovulatie door middel van ovulatie-inductie en bij de gecontroleerde ovariële hyperstimulatie als onderdeel van een techniek voor geassisteerde voortplanting. In 0,1-2% van die behandelingen treedt een ernstig OHSS op. Het OHSS ontstaat in de luteale fase van de cyclus vooral na stimulatie met gonadotrofinen, met name in combinatie met een GnRH-agonist. Het syndroom treedt vrijwel alleen op als hCG wordt toegediend of door een zwangerschap wordt geproduceerd. Het OHSS wordt gekenmerkt door klachten van een opgezette buik, buikpijn, dyspneu en algehele malaise als gevolg van vergrote ovaria, ascites en verminderde orgaanperfusie. Omdat de oorzaak van het OHSS nog niet bekend is en geen causale therapie kan worden ingesteld, is preventie nodig.

Preventieve maatregelen kunnen zowel voor als tijdens ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële

hyperstimulatie worden genomen. Ondanks de beste voorzorgen is het OHSS niet altijd te vermijden. De behandeling van een OHSS bestaat uit symptoombestrijding. Treedt het syndroom op, dan moet men beducht zijn voor complicaties, met name trombo-embolische processen.

OHSS is ingedeeld in drie gradaties: licht tot matig, ernstig en zeer ernstig. Vanaf ernstig is opname in een zorginstelling geïndiceerd.

(Bron: Richtlijn NVOG Ovarieel hyperstimulatiesyndroom Versie 2.0)

In wezen is OHSS een bijwerking van toegepaste medicatie en zou in dat kader thuishoren onder farmacovigilantie bij Lareb, het bijwerkingencentrum voor geneesmiddelen. Echter in de "Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC, version 2.3 (2014)" staat het volgende (vertaling TRIP):

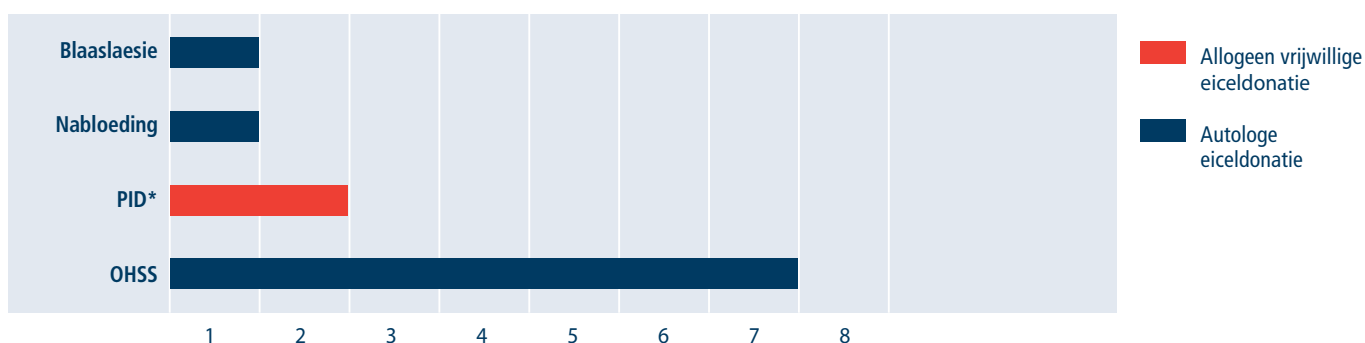
Veel lidstaten van de EU verzamelen data van bijwerkingen bij donoren die geen invloed hebben op de kwaliteit en veiligheid van weefsels en cellen. Bijwerkingen die vallen buiten de reikwijdte van Richtlijn 2004/23/EG en elders gemeld zouden moeten worden (bijv. aan farmacovigilantie systemen) zijn o.a.:

- Ovarieel hyperstimulatiesyndroom als overreactie op het gebruik van ovulatie stimulerende medicatie
- Reacties op groeifactoren (G-CSF) in het kader van perifere bloedstamcelddonatie
- Bijwerkingen die resulteren in schade aan de donor (o.a. cardiologisch of neurologisch)

Desondanks erkent de Commissie de waarde van deze data in de context van regelgeving voor humaan lichaamsmateriaal en nodigt lidstaten uit jaarlijks donatiecomplicaties die geen invloed hebben op de kwaliteit en veiligheid van weefsels en cellen, op vrijwillige basis te rapporteren.

TRIP zal aan het verzoek van de Europese Commissie voldoen om deze bijwerkingen vrijwillig te melden en beveelt het veld aan deze te melden bij TRIP. Er zal met Lareb en de betrokken professionals afgestemd worden over het melden van deze donatiecomplicaties.

De overige vier meldingen zijn andere donatiecomplicaties ontstaan bij of door de OPU en vallen onder het EU criterium: Bijwerkingen die resulteren in schade aan de donor. Figuur 4 geeft een overzicht van de meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten. Twee meldingen betroffen vrijwillige oöcyten donoren.



Figuur 4. Overzicht meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten

* *Pelvic inflammatory disease*

Bij alle 11 donatiecomplicaties was er sprake van ziekenhuisopname en van volledig herstel. De imputabiliteit was voor de meldingen van OHSS, nabloeding en blaaslaesie zeker, voor de twee meldingen van PID waarschijnlijk.

Voorvallen

In 2015 zijn 61 voorvallen gemeld die betrekking hebben op gameten en embryo's. Hiervan zijn 18 meldingen beoordeeld als ernstig voorval.

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. Met betrekking tot geassisteerde voortplanting zijn specifieke criteria geformuleerd voor het beoordelen van de ernst van een voorval of bijwerking (zie Tabel 37 en 38 in Bijlage 3). Voorvallen met verlies van een gehele voortplantingscyclus en de overdracht van genetische aandoeningen bij gameet- en embryodonatie worden als ernstig bestempeld en zijn daarom meldingsplichtig. 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 sinds 2013 ten opzichte van voorgaande jaren. In Tabel 5 is daarom ook een kolom voor meldingen die volgens de geldende richtlijn van de KLEM en gemeld moeten worden aan TRIP. Een revisie van de KLEM richtlijn is in voorbereiding.

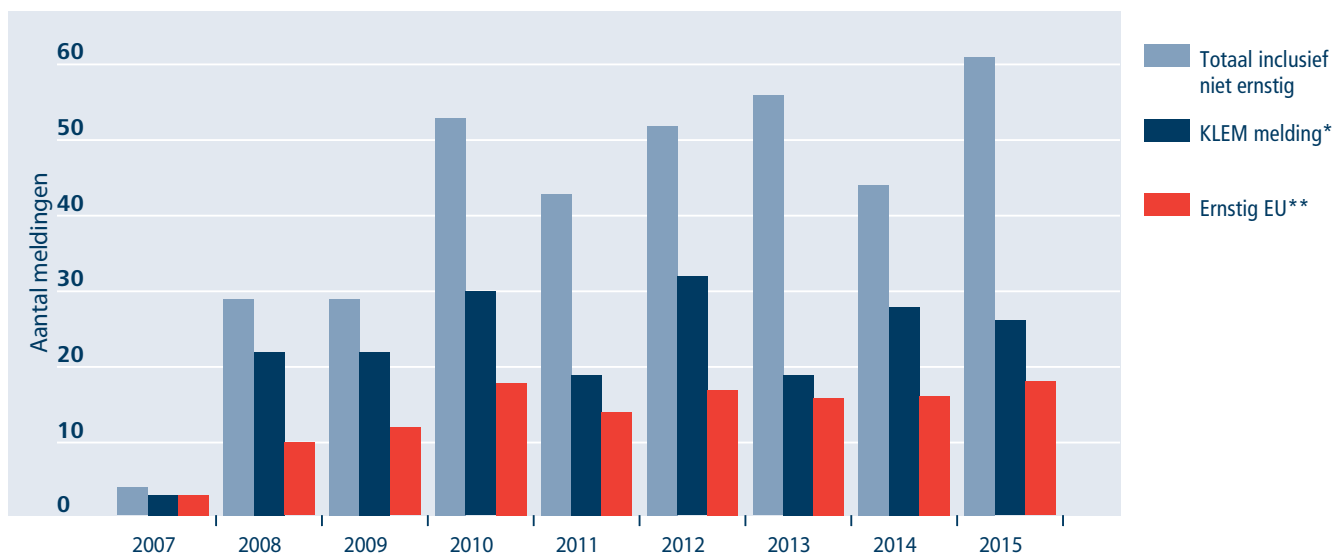
In Figuur 5 zijn de meldingen van voorvallen te zien die ontvangen zijn in de periode 2007-2015, ingedeeld naar de nieuwe definitie van ernstig voorval van de EU**.

Tabel 5. Overzicht voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2015

Soort weefsel	Type voorval	Totaal	KLEM meldingen*	Ernstig EU**
Semen	Verlies cellen of weefsel(s)	5	3	3
	Overig incident	6	0	0
	Virale besmetting product	1	1	1
	Bijna ongeluk	3	0	0
Oöcyten	Verlies cellen of weefsel(s)	13	5	4
	Overig incident	1	0	0
Semen en oöcyten	Verlies cellen of weefsel(s)	1	1	1
	Bacteriële contaminatie	1	1	1
Embryo's	Verlies cellen of weefsel(s)	23	13	6
	Verkeerd product getransplanteerd	1	1	1
	Overig incident	4	0	0
	Bacteriële contaminatie product	1	1	1
	Bijna ongeluk	1	0	0
Totaal		61	26	18

* 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.

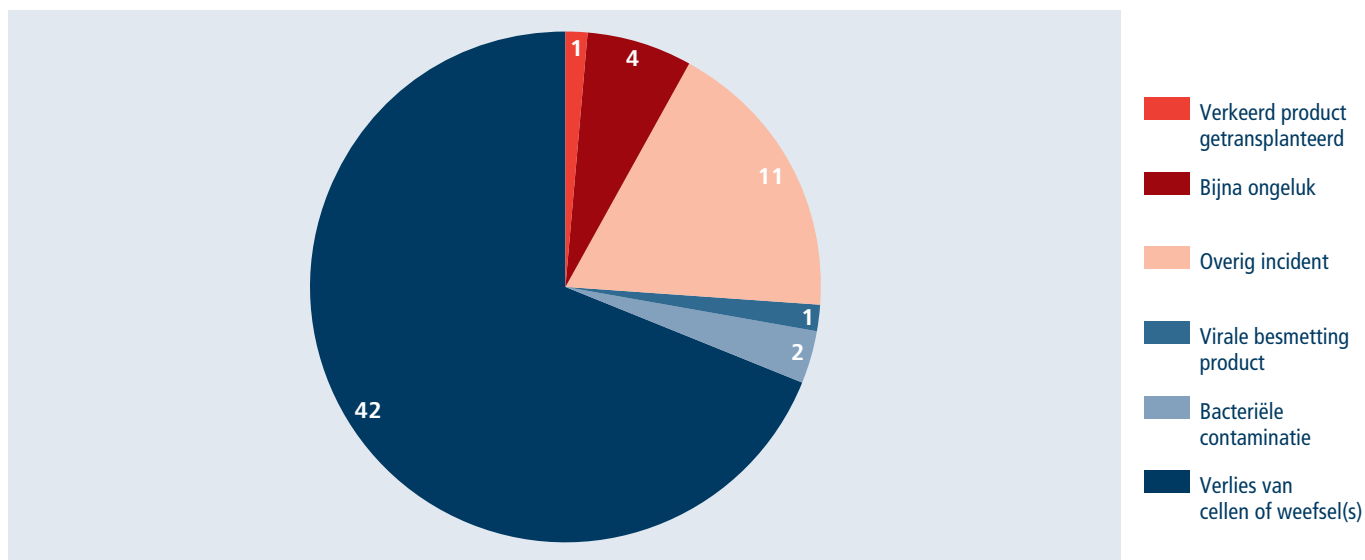


Figuur 5. Aantal meldingen van voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2007-2015

* 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 6 toont de verdeling van de voorvallen in 2015. Evenals in de voorgaande jaren is de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' het grootst.

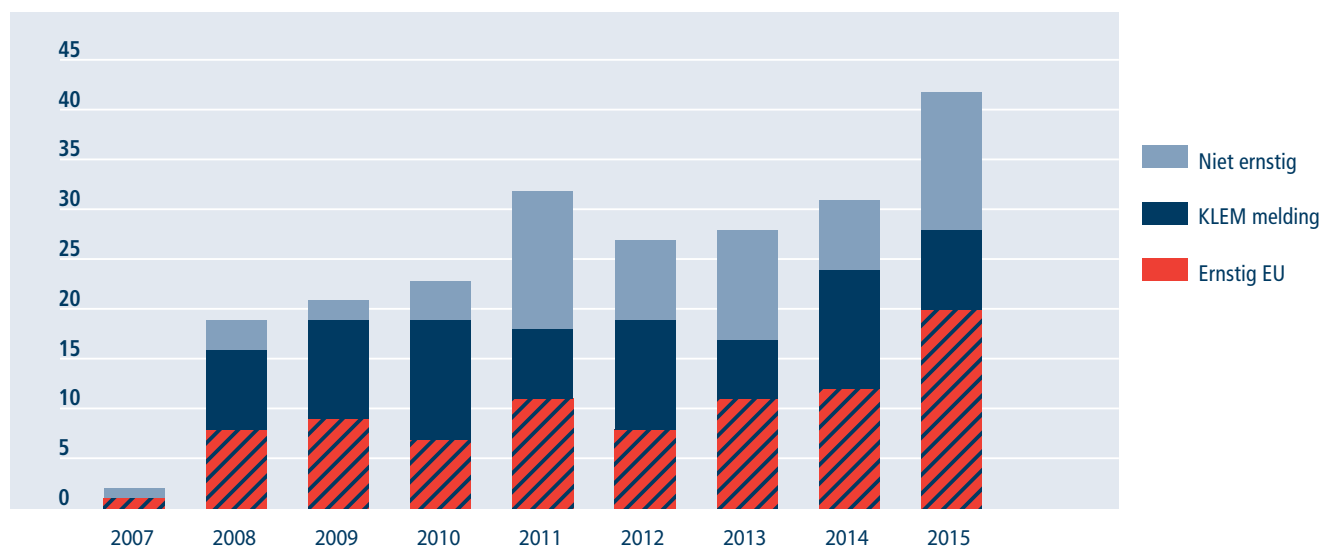


Figuur 6. Aantal meldingen per categorie voorval bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2015

Verlies van cellen of weefsel(s)

In 2015 zijn 42 meldingen ontvangen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. Het percentage voorvallen dat valt in deze categorie varieerde in de afgelopen jaren tussen 54 en 81% (2015: 58 %) en is door de jaren heen de grootste categorie. Dit is ook in 2015 het geval, zoals te zien valt in Figuur 6. Verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel kan in bepaalde gevallen tot gevolg hebben dat een gehele voortplantingscyclus verloren gaat of als voortplantingsweefsel of -cellen niet bewerkt of opge-

slagen kunnen worden voor fertiliteitspreservatie. In het hoofdstuk 3 zullen de meldingen in de categorie 'Verlies van cellen en weefsel(s)' in de periode 2007-2015 uitgebreid worden besproken. Figuur 7 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van weefsel(s) of cellen' in de periode 2007-2015. Figuur 8 toont de voorvallen in deze categorie die zijn gemeld in 2015. Ze zijn per soort voortplantingscellen ingedeeld naar fase en aard van het voorval.



Figuur 7. Meldingen in de categorie verlies van cellen of weefsels in de periode 2007-2015



Figuur 8. Meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsels(s)' bij gameten en embryo's, per fase en aard voorval, in 2015

De meeste voorvallen (13) zijn ingedeeld de fase 'overzetten' bij oöcyten en embryo's. Hiervan zijn 11 voorvallen gemeld waarbij oöcyten of embryo's zijn blijven plakken in pipetten of slangensystemen tijdens overzetten of vitrificeren en zo verloren zijn gegaan. Bij vier van deze meldingen is het niet zeker of er sprake is van 'plakken' maar dit is wel waarschijnlijk. Deze meldingen zijn afkomstig van drie fertiliteitslaboratoria. In afgelopen vijf jaren zijn vergelijkbare voorvallen vijf keer gemeld.

Omdat er een plotseling sterke toename is van deze meldingen is het belangrijk om te volgen of dit een trend wordt en zou onderzoek gedaan kunnen worden naar de gebruikte pipetten en het risico van plakken bij bepaalde typen of merken TRIP heeft hierover contact met de KLEM. Casus 1 betreft één van deze meldingen.

Casus 1. Plakken in pipet

Tijdens het voorbereiden van de ICSI zijn bij het overzetten drie van de vijf oöcyten blijven 'plakken' in de pipet. Eén oöcyt is teruggevonden. Hierdoor zijn twee van de vijf oöcyten verloren gegaan en is er sprake van een mogelijk verminderde kans om zwanger te worden uit deze behandeling.

Een ander opvallende melding in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' betreft de screening van een eigen semendonor voor een IVF behandeling. Deze melding wordt beschreven in Casus 2.

Casus 2. Screening semen van eigen donor

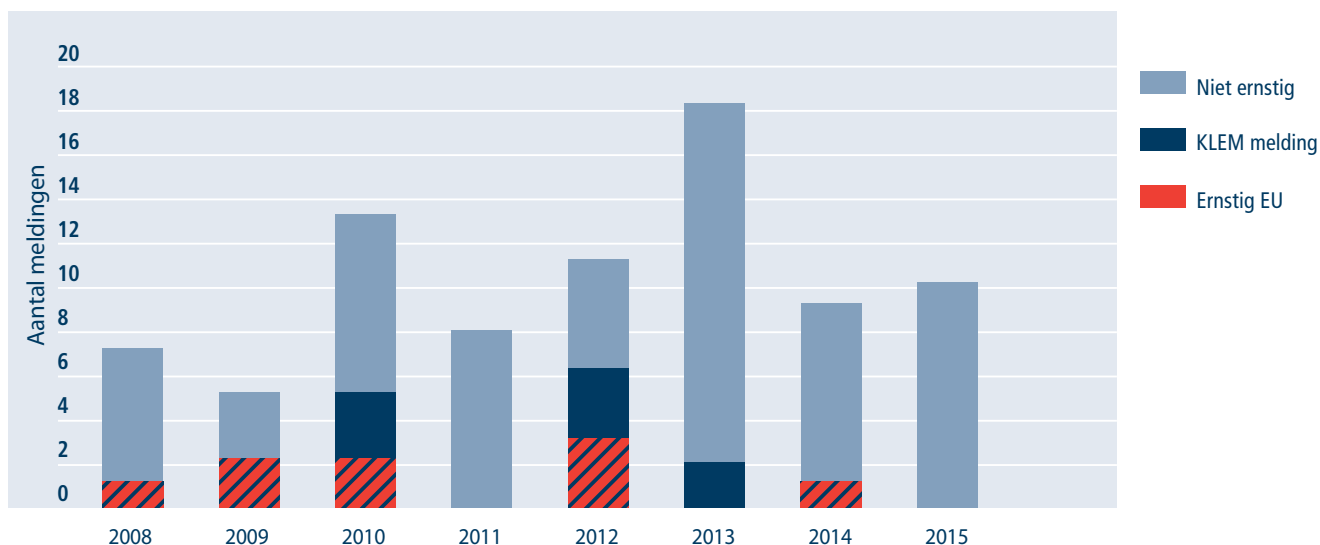
Semen van een eigen donor is gebruikt voor IUI. De donor werd gescreend op infectieziekten volgens het ziekenhuis protocol betreffende eigen semendonor voor IUI. Vervolgens doneert deze donor semen voor IVF waarvan de laboratoriumfase wordt uitgevoerd in een andere instelling. Bij het aanleveren van oöcyten en semen op dit laboratorium wordt opgemerkt dat de screening van de donor niet volledig is uitgevoerd door de transportkliniek volgens het in deze instelling geldende protocol. Aanvullende screening wordt alsnog ingezet en het IVF-traject voortgezet in afwachting van de uitslagen van de screening. De donor blijkt chlamydia positief en de IVF-behandeling wordt gestopt. De embryo's worden niet teruggeplaatst of ingevroren maar vernietigd.

In de richtlijn 2006/17/EC staat vermeld dat gameetdonoren minimaal moeten worden getest op HIV 1 en 2, HBV en HCV, chlamydia en lues. Het Nederlandse 'Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties' vermeldt dat in de EU-richtlijn eigen gameetdonoren niet apart worden gedefinieerd. Bij eigen semen- en eiceldonoren wordt in overleg met de patiënt besloten om te kiezen voor gebruik van gecryopreseerde of verse gameten. Indien vanwege risicoreductie besloten wordt om gebruik te maken van gecryopreseerde gameten, vindt screening en opslag in quarantaine plaats zoals bij algemene donoren. Bij het gebruik van vers semen is de infectiescreening tenminste gelijk aan die bij een partner. Deze casus illustreert dat de beroepsverenigingen een gewogen risico accepteren door af te wijken van de EU-richtlijn. Transportklinieken die gameten transporteren naar een andere instelling voor de laboratoriumfase van een IVF-behandeling doen er goed aan na te gaan of hun protocollen voor screening op infectieziekten overeenkomen met de protocollen van de andere instelling die mogelijk een uitgebreidere screening hanteert.

Overig incident

In de categorie 'Overig incident' vallen bij geassisteerde voortplanting voornamelijk voorvallen die mogelijk verlies van kwaliteit of volume betreffen. Het percentage in deze categorie varieert jaarlijks tussen 8 en 27% van de meldingen bij geassisteerde voortplanting.

Figuur 9 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie overig incident in de periode 2008-2015.

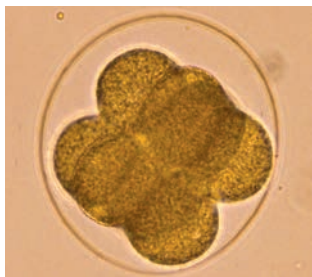


Figuur 9. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2008-2015

In 2015 zijn tien meldingen ontvangen, waaronder geen ernstige meldingen. Tabel 6 beschrijft de meldingen in de categorie 'Overig incident'.

Tabel 6. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2015

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Bewaarfout	3	Doneren Verkrijgen	Partner semen Partner semen	1x ongeschikt opvangmateriaal verstrekt 2x semen aangeleverd in ongeschikt opvangmateriaal
Bewerkingsfout	3	Invriezen Verkrijgen	Embryo's Oöcyten	2x temperatuurschommeling tijdens invriezen Follikelvloeistof gemorst
Identificatiefout	2	Ontdooien Bewaren	Embryo Donor semen	Verkeerd embryo ontdooid en weer ingevroren Fout bij overnemen van code bij opslag
Administratieve fout	1	Bewaren	Donor semen	Bewaarplaats in cryovat onjuist geadministreerd
Overige	1	Kweken	Embryo	Mono-choriale, tri-amniotische drieling na assisted hatching



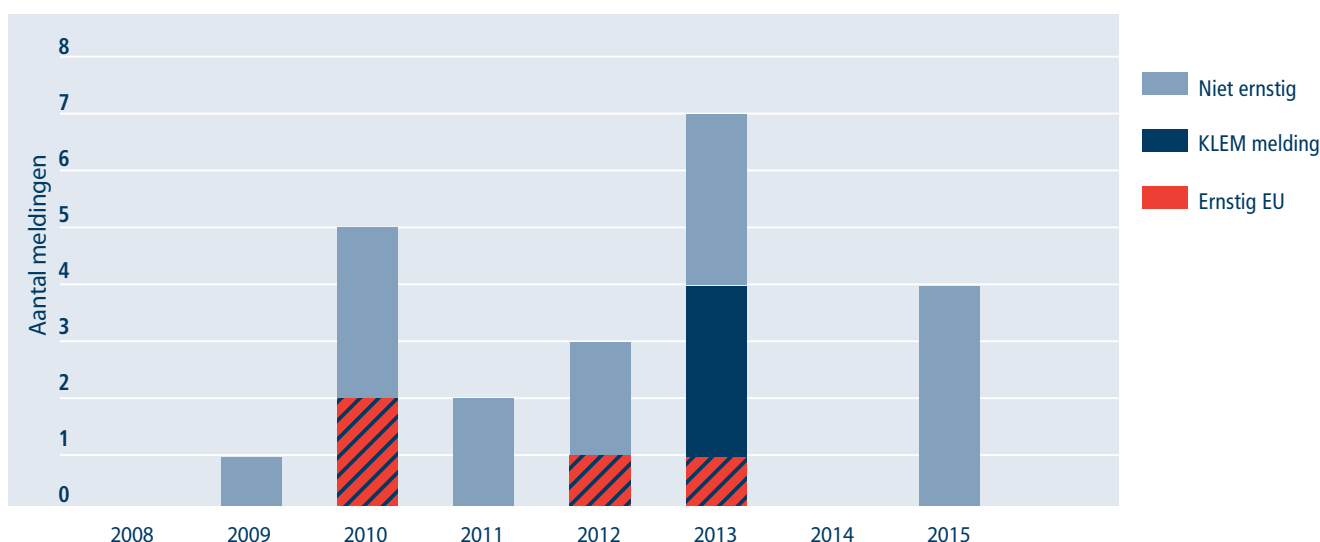
Casus 3 beschrijft één van de meldingen in de categorie 'Overig incident' uitbreider.

Casus 3. Mono-choriale, tri-amniotische drieling

Bij een embryo werd op de derde dag tijdens het kweken de zona pellucida dunner gemaakt met een laser (assisted hatching) voor verbetering van innesteling na terugplaatsing. Het embryo werd op de vijfde dag teruggeplaatst. Bij echo bleek later een mono-choriale tri-amniotische drieling zwangerschap. Het is algemeen bekend dat de kans op een mono-zygotische tweeling verhoogd is bij 'assisted hatching'. Een drieling is echter zeer uitzonderlijk¹.

Bijna ongeluk

In de categorie 'Bijna ongeluk' zijn in 2015 vier meldingen ingediend. De meldingen in de periode 2008-2015 worden in Figuur 10 weergegeven. 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 10. Meldingen in de categorie 'Bijna ongeluk' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2008-2015

De vier meldingen uit 2015 betroffen allen identificatiefouten. In Tabel 7 ziet u hier een overzicht van.

Tabel 7. Meldingen in de categorie 'Bijna ongeluk' bij gameten en embryo's in 2015

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Identificatie fout	4	Verkrijgen	Partner semen	2 semenmonsters hetzelfde gelabeld, 1 voorzien van 2 labels
		Ontdooien	Donor semen	Patiëntensticker van andere ontvanger op KID-formulier geplaatst
		Invriezen	Embryo	Verkeerde patiëntensticker klaargelegd voor labeling van rietje
		Distribueren	Donor semen	Semen van verkeerde donor ontdooid bij opslag van 2 donoren voor 1 ontvanger

¹ Schieve L.A. et al. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? Fertility and sterility Augustus 2000 Vol.74 No.2; 288-94

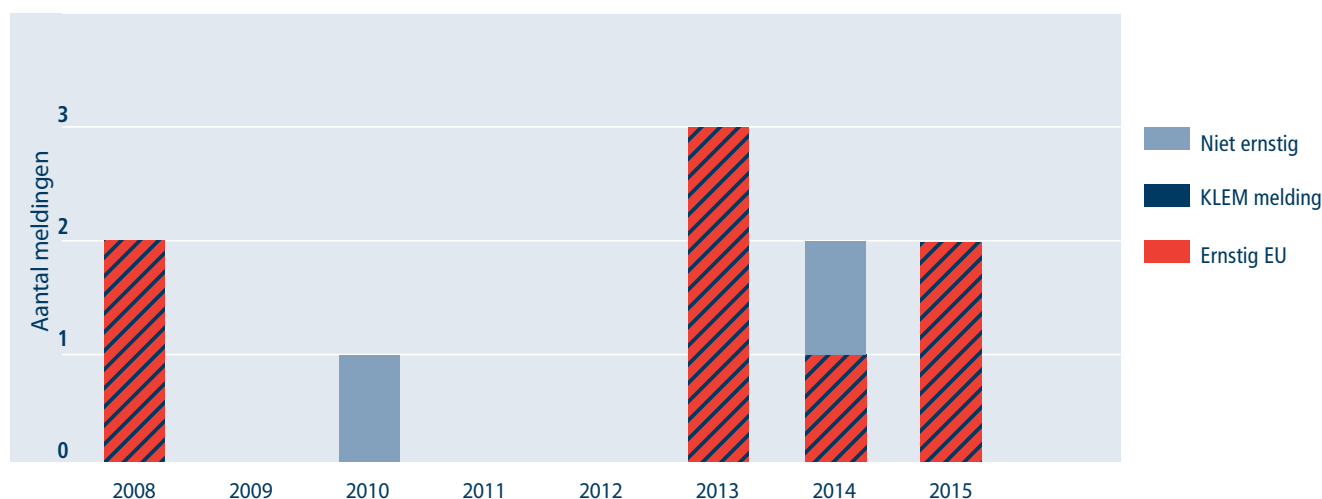
Bacteriële contaminatie

De twee meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' in 2015 staan beschreven in Tabel 8. Beide meldingen zijn ernstig vanwege het volledig verloren gaan van de cyclus.

Tabel 8. Meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie' bij gameten en embryo's in 2015

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Overige fout	2	Kweken	Embryo's	Bacteriële contaminatie met E-coli. Bron onbekend Bacteriële contaminatie met Proteus Mirabilis. Bron was partner semen

Het verloop van meldingen in de categorie bacteriële contaminatie product in de periode 2008-2015 wordt getoond in Figuur 11.



Figuur 11. Meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' bij gameten en embryo's in de periode 2008-2015

Virale besmetting

In de categorie 'Virale besmetting product' is één melding ontvangen. Alleen in 2008 is ook een melding bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel ontvangen in deze categorie. De melding van 2015 is weer-gegeven in Tabel 9.

Tabel 9. Meldingen in de categorie 'Virale besmetting product' bij gameten en embryo's weefsel in 2015

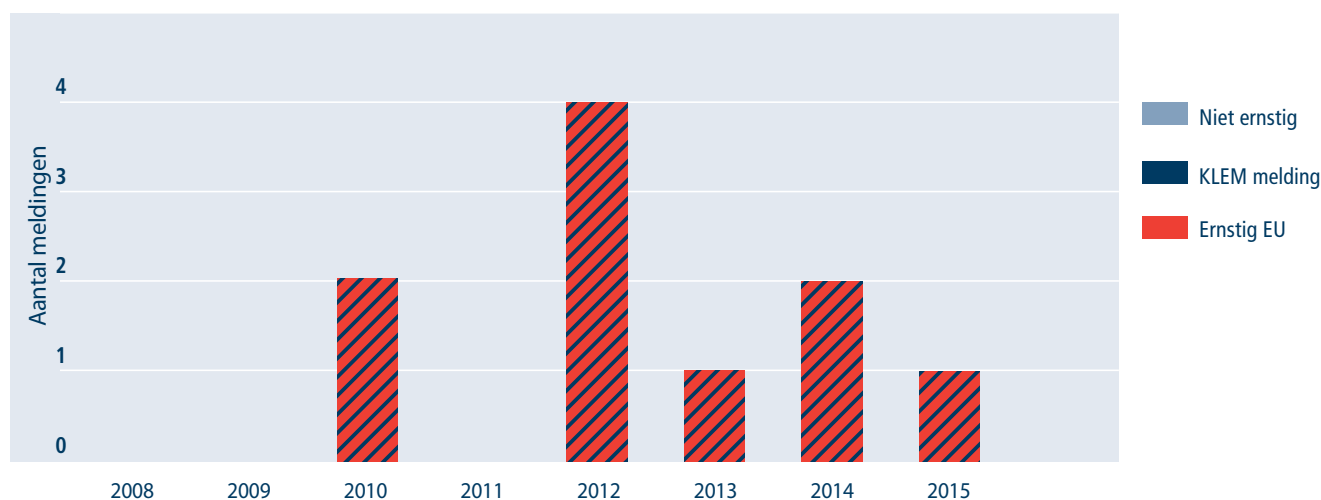
Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gameet of embryo	Aantal en omschrijving
Beeoordelingsfout	1	Testen	Partner semen	Mannelijke partner is HBsAg positief. Geen viral load bepaald en toch ICSI uitgevoerd. Toen viral load hoog bleek is behandeling gestopt

Verkeerd product getransplanteerd

In 2015 is één melding ontvangen, waarbij een verkeerd product werd getransplanteerd, beschreven als Casus 4. Meldingen in deze categorie worden altijd als ernstig beoordeeld. In Figuur 12 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Verkeerd product getrans-planteerd' in de periode 2008-2015.

Casus 4. Verkeerd product getransplanteerd

Er is een embryo met 4 pronuclei ingevroren en na ontdooiing teruggeplaatst. Tijdens autorisatie van deze cryo-cyclus werd ontdekt dat dit embryo niet gecryopreserveerd had mogen worden in verband met abnormale bevruchting. Deze abnormale bevruchting is niet goed genoteerd op het formulier voor beoordeling van de bevruchting. Er was geen doorgaande zwangerschap.



Figuur 12. Meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' bij gameten en embryo's in de periode 2008-2015

Congenitale afwijking

In het meldjaar 2015 zijn geen meldingen gedaan in de categorie 'Congenitale afwijking'. 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.

2.2 Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel

Hematopoëtische stamcellen (HSC) worden toegepast bij aandoeningen waarbij het eigen bloedvormend apparaat van de patiënt wegens ziekte vervangen moet worden. De HSC 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 navelstrengbloed.

Autologe of allogene HSC 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 'geoogst' kan worden en het niet noodzakelijk zijn van een narcose voor de afname. Cellen voor therapeutisch doel, zoals mesenchymale stamcellen en donorlymfocyten (DLI) worden vaak toegepast ter ondersteuning van stamceltransplantaties.

In Nederland zijn 13 stamcellaboratoria bevoegd voor het afnemen, bewerken, opslaan en distribueren van HSC van autologe en verwante donoren. Alle stamcelproducten van onverwante donoren (navelstrengbloed inbegrepen) worden via de Stichting Matchis (voorheen 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 (95 % in 2015, zie Tabel 12). In samenwerking met Sanquin laat Matchis beenmerg of perifere bloedstamcellen 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 Matchis geleverd aan buitenlandse transplantatiecentra.

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

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 10, 11 en 12 worden de cijfers betreffende bewerking, distributie en toepassing van hematopoëtische stamcellen (HSC) en cellen voor therapeutisch doel gepresenteerd.

Tabel 10. Bewerking van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel in 2015

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Bewerking transplantaten*			
		Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HSC onverwant					
Beenmerg	4	8	23	2	33
PBSC	6	34	227	20	281
Navelstrengbloed	7	1625	73	15	1713
HSC verwant					
Beenmerg	5	14	0	0	14
PBSC	6	123	0	0	123
Navelstrengbloed	2	6	0	0	6
HSC autoloog					
Beenmerg	3	8	0	0	8
PBSC	10	3181	0	0	3181
Navelstrengbloed	2	733	6438	2204	9375
Therapeutische cellen					
Mesenchymale stamcellen onverwant	4	24	2	0	26
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	10	0	0	10
Lymfocyten (DLI) onverwant	6	78	146	9	233
Lymfocyten (DLI) verwant	6	152	0	0	152
Dendritische cellen onverwant	1	9	0	0	9
Dendritische cellen verwant	2	5	0	0	5
Dendritische cellen autoloog	1	18	0	0	18
Natural Killer cells onverwant	1	5	0	0	5
Granulocyten verwant	1	6	0	0	6
TC-Til cells autoloog	0	0	0	0	0

* Indien een transplantaat een tweede bewerking ondergaat in het ontvangende stamcellaboratorium wordt dit opnieuw meegeteld.

Tabel 11. Distributie van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel in 2015

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Gedistribueerde zakken			
		In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
HSC onverwant					
Beenmerg	6	30	1	4	35
PBSC	7	307	11	11	329
Navelstrengbloed	7	111	1	1	113
HSC verwant					
Beenmerg	5	15	0	0	15
PBSC	7	139	0	0	139
Navelstrengbloed	2	3	0	0	3
HSC autoloog					
Beenmerg	2	7	0	0	7
PBSC	10	2945	0	0	2945
Navelstrengbloed	1	0	1	0	1
Therapeutische cellen					
Mesenchymale stamcellen onverwant	5	125	0	0	125
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	10	0	0	10
Lymfocyten (DLI) onverwant	5	125	4	1	130
Lymfocyten (DLI) verwant	6	87	0	0	87
Dendritische cellen onverwant	1	9	0	0	9
Dendritische cellen verwant	2	9	0	0	9
Dendritische cellen autoloog	0	0	0	0	0
Natural Killer cells onverwant	1	3	0	0	3
Granulocyten verwant	1	6	0	0	6
TC-Til cells autoloog	1	8	0	0	8



Tabel 12. Toepassing van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel in 2015

Type	Trans-plantatie-centra	Ontvangers	Getransplanteerde zakken			
			Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HSC onverwant						
Beenmerg	6	33	3	28	4	35
PBSC	8	312	12	263	32	307
Navelstrengbloed	7	55	3	80	16	99
HSC verwant						
Beenmerg	6	15	15	0	0	15
PBSC	7	115	139	0	0	139
Navelstrengbloed	2	2	3	0	0	3
HSC autoloog						
Beenmerg	2	5	6	0	0	6
PBSC	11	807	2852	1	0	2853
Navelstrengbloed	0	0	0	0	0	0
Therapeutische cellen						
Mesenchymale stamcellen onverwant	5	41	123	2	0	125
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	5	10	0	0	10
Lymfocyten (DLI) onverwant	4	74	80	13	0	93
Lymfocyten (DLI) verwant	6	62	87	0	0	87
Dendritische cellen onverwant	2	3	9	0	0	9
Dendritische cellen verwant	2	2	6	0	0	6
Dendritische cellen autoloog	0	0	0	0	0	0
Natural Killer cells onverwant	1	3	3	0	0	3
Granulocyten verwant	1	1	6	0	0	6
TC-Til cells autoloog	1	8	8	0	0	8

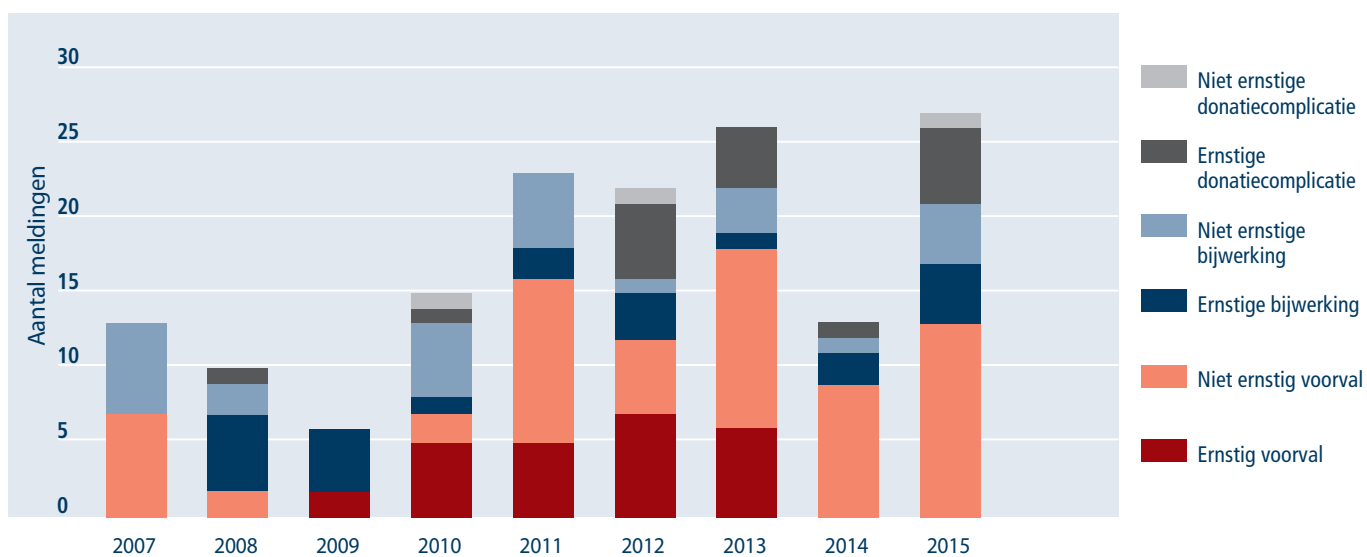
Er lijkt een opvallende stijging in de bewerking van het aantal allogene navelstrengbloed eenheden van 284 in 2014 naar 1713 in 2015; echter bij navraag bleek door de navelstrengbloedbank de afgelopen jaren alleen opgave gedaan te zijn van het aantal bewerkte eenheden die geschikt waren voor transplantatie. Het aantal eenheden navelstrengbloed opgeslagen voor autoloog gebruik daalde met 23% ten opzichte van het voorgaande jaar. Evenals in 2014 is in 2015 één eenheid autoloog navelstrengbloed gedistribueerd buiten Nederland. Met betrekking tot cellen voor therapeutisch doel is er een stijging in het aantal ontvangers van verwante en onverwante DLI's van 30%. In Figuur 13 a en b wordt het aantal ontvangers van verschillende typen stamcellen weergegeven. De daling van het aantal autologe beenmergtransplantaties zet verder door en is gedaald naar vijf ontvangers. Er bestaat een toenemende voorkeur voor verkrijging van autologe stamcellen via een afereseprocedure. Het aantal autologe transplantaties met stamcellen uit perifeer bloed stijgt met 14% ten opzichte van 2014.



Figuur 13 a-b. Aantal ontvangers van HSC transplantaties per type transplantaat, 2012-2015

Meldingen

In 2015 zijn 27 meldingen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel ontvangen. Figuur 14 geeft de meldingen in de periode 2007-2015 weer. Na een lager aantal meldingen in 2014 is het aantal meldingen terug op niveau van 2013. Er zijn in 2014 en 2015 geen ernstige voorvallen gemeld. Voor 2014 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 als ernstig beoordeeld in het kader van de Wvkl meldingsplicht aan IGZ.



Figuur 14. Meldingen die betrekking hebben op HSC en cellen voor therapeutisch doel in de periode 2007-2015



De meldingen in 2015 betroffen in totaal 13 niet ernstige voorvallen, acht bijwerkingen, waaronder vier ernstige, en zes donatiecomplicaties, waarvan er vijf als ernstig zijn beoordeeld. De voorvallen worden in Tabel 13 samengevat, onderverdeeld naar type hematopoëtische stamcel.

Tabel 13. Overzicht voorvallen per soort hematopoëtische stamcellen of therapeutische cellen in 2015

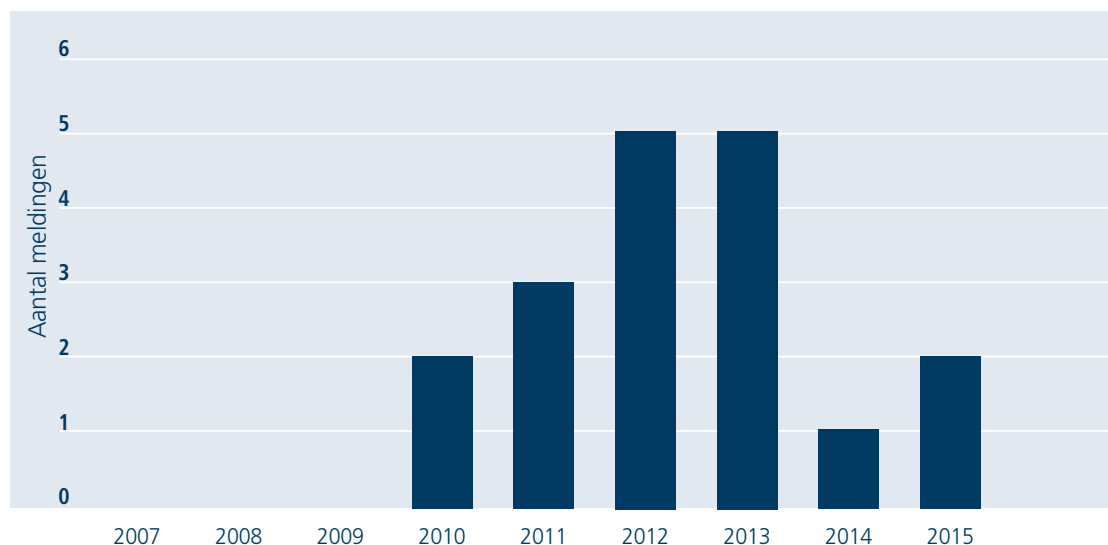
Type	Voorval (categorie en omschrijving)	Aantal meldingen
Perifere bloedstamcellen (PBSC) autoloog	Verlies van weefsels en cellen - PICC lijn liep niet goed, waardoor stolling in eenheid. Halve eenheid weggegooid. Geen gevolg patiënt - Deel DLI product (10 ml) verloren door toedieningsfout	2
	Overig incident - Technisch probleem met aferese-apparaat, waardoor procedure extra lang duurde - Scheur in zak van gecryopreserveerd product	2
	Bacteriële contaminatie product - Staphylococcus epidermidis, geen gevolg patiënt - Staphylococcus epidermidis, product verkregen via lieslijn; preventief antibiotica bij transplantatie	2
PBSC allogeen onverwant	Bacteriële contaminatie product Staphylococcus epidermidis, geen consequenties patiënt	1
Beenmerg autoloog	Bacteriële contaminatie product Paenibacillus, geen consequenties voor patiënt	1
	Overig incident Paenibacillus, geen consequenties voor patiënt	1
Beenmerg allogeen verwant	Bacteriële contaminatie product - Propionibacterium, geen consequenties voor patiënt - Staphylococcus epidermidis, geen consequenties voor patiënt	2
	Verlies van weefsels of cellen Staphylococcus saccharolyticus gekweekt in surplus beenmerg dat bestemd was voor ATMP (mesenchymale stromale cellen)productie. Geen consequenties patiënt	1
Navelstrengbloed allogeen verwant	Verlies van weefsels of cellen 20% volume verloren gegaan door lekkende zak van gecryopreserveerd product, geen consequenties patiënt	1

Totaal

13

Afkortingen: PICC=Perifeer Ingebrachte Centrale Lijn, DLI=Donor Lymfocyten Infusie

Onder de meldingen van 2015 zijn twee voorvallen betreffende een gescheurde zak. Figuur 15 geeft een overzicht van de meldingen van de lekkende of gescheurde zakken of afnamesets voor stamcellen in de periode 2007-2015.



Figuur 15. Meldingen van lekkend opvang- en opslagmateriaal van hematopoëtische stamcellen in de periode 2007-2015

In Tabel 14 en 15 worden de gemelde bijwerkingen en donatiecomplicaties samengevat.

Tabel 14. Overzicht bijwerkingen per soort hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen in 2015

Type	Bijwerking (categorie en omschrijving)	Aantal
Patiënt: PBSC autoloog	Overige reactie - Tijdens toediening epileptisch insult, geduid als DMSO encefalopathie* - Kort na toediening dyspnoe met saturatiedaling. Op CT scan worden l ongembolieën gezien t.g.v. DVT* - Hypotensie, bradycardie, passagère neurologische uitval*	3
Patiënt: PBSC, allogeen verwant	Anafylactische reactie Tensiedaling, flushing, misselijk en buikpijn	1
Patiënt: PBSC allogeen onverwant	Anafylactische reactie Tensiedaling en duizeligheid, goed reagerend op clemastine	1
	Overige reactie Tijdens toediening major en minor incompatibele SCT: onwel, hypertensie, tachycardie, koude rilling, druk op de borst, misselijk, braken. Met verlagen infusiesnelheid geen klachten meer*	1
	Post-transplantatie koortsreactie Geen relatie met kwaliteit of veiligheid product	2
Totaal		8

* *Ernstig*

Afkorting: GCSF=granulocyte colony stimulating factor (groeifactor, wordt gedurende +/- 5 dagen voorafgaand aan afname van de perifere bloedstamcellen toegediend)

Tabel 15. Overzicht Donatiecomplicaties per soort hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen in 2015

Type	Donatiecomplicatie omschrijving	Aantal
Donor: PBSC verwant	• Diepe veneuze trombose na inbrengen lieslijn voor aferese, gecompliceerd door longembolie* • Inflammatoire darmziekte na enkel weken*	2
Donor: PBSC onverwant	• Ernstige tetanie en laryngospasme tgv hypocalciëmie. 2e aferese procedure moet ook gestaakt worden wegens beginnende hypocalciëmieklachten. Onvoldoende opbrengst*. • Tijdens mobilisatie GCSF hematurie, die later bleek te berusten op opvlamming onderliggende IgA nefropathie*	2
PBSC autoloog	• Miltruptuur t.g.v. GCSF 2 dagen na stamcelcollectie, waarvoor miltextirpatie*	1
Donor: therapeutische cellen	• Vitiligo ontstaan na behandeling met GCSF en dexamethason voor granulocytaferese	1
Totaal		6

* Ernstig

Afkorting: GCSF=granulocyte colony stimulating factor (groeifactor, wordt gedurende +/- 5 dagen voorafgaand aan afname van de perifere bloedstamcellen toegediend)

Over 2015 valt het hoge aantal (zes) ernstige donatiecomplicaties op die, in tegenstelling tot voorgaande jaren, allen zijn geregistreerd met hoge imputabiliteit. Het betreft hier deels bekende zeldzame complicaties van GCSF (miltruptuur, IgA nefropathie), deels complicaties (vitiligo, inflammatory bowel disease), waarbij GCSF een rol zou kunnen spelen. Daarnaast zijn twee ernstige complicaties van stamcelfereseprocedure gemeld: ernstige tetanie en laryngospasme bij hypocalciëmie en diepe veneuze trombose gevolgd door longembolie bij een gezonde verwante donor, bij wie een lieslijn werd ingebracht.

In Tabel 16 wordt een overzicht gegeven van donatiecomplicaties die aan TRIP gemeld zijn in de periode 2007-2015.



Tabel 16. Overzicht donatiecomplicaties bij hematopoëtische stamcellen in de periode 2007-2015

Type weefsel	Aantal	Donatiecomplicatie	Interval t.o.v. donatie	Imputabiliteit
PBSC verwant	8	• Schouderabces (S. aureus) • AML • MDS-RAEB • Passagère creatininestijging • Benigne paroxysmale positieduizeligheid • Verergering astma en rugklachten • Inflamatoire darmziekte • Diepe veneuze trombose longembolie	12 dagen 7 jaar 5 jaar Tijdens procedure Direct 7 dagen 6 maanden Tijdens procedure	mogelijk mogelijk mogelijk waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk mogelijk zeker
PBSC onverwant	7	• Mammacarcinoom • Flebitis • CVA • Reumatoïde artritis • Polyartritis reumatica • Tetanie en laryngospasmen tgv extreme reactie op hypocalciëmie • IgA nefropathie	2 jaar ? 2 maanden 6 jaar 4 jaar Tijdens procedure Tijdens GCSF mobilisatie	onwaarschijnlijk waarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk zeker waarschijnlijk
Beenmerg onverwant	2	• Mammacarcinoom • TIA	2 jaar 8 maanden	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
PBSC autoloog	2	• Trombopenie • Miltruptuur	Tijdens aferese 2 dagen	Zeker zeker
Therapeutische cellen verwant	1	• Vitiligo	6 maanden	mogelijk

Totaal 20

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.

2.3 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 donoren. 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 acht weefselinstellingen gevestigd die musculoskeletale weefsels importeren (voornamelijk uit de Verenigde Staten van Amerika) en in Europa distribueren. Er is één weefselinstelling die autologe chondrocyten opkweekt voor terugplaatsing.

Botweefsel

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 17 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden bot weergegeven. Tabel 18 geeft het aantal toegepaste eenheden botweefsel weer. De gegevens zijn afkomstig van 20 weefselinstellingen (botbanken), drie zelfstandige behandelcentra, 32 tandheelkundige implantologiepraktijken en 66 ziekenhuizen.

Tabel 17. Bewerking en distributie van botweefsel in 2015

Type	Weefsel-instellingen*	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Hele botstukken	1	187	Per stuk	85	5	0	90
Botvulmiddel gemineraliseerd: chips, blokjes en wedges	11	2544	Per verpakking	4199	5159	3678	13036
Botvulmiddel gemineraliseerd: hele en halve heupkoppen	12	2989	Per stuk	2437	419	0	2856
Botvulmiddel gedemineraliseerd	6	6121	Per verpakking	1672	20157	21445	43274
Gehoorbeentjes	1	0	Per stuk	33	0	0	33
Schedelbotlap	5	208	Per stuk	119	0	0	
Overige	0	0	Per stuk	0	0	0	0

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

Tabel 18. Toepassing van botweefsel in 2015

Type	Ziekenhuizen/ klinieken/ praktijken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Hele botstukken	13	84	Per stuk	89	2	0	91
Botvulmiddel gemineraliseerd: chips, blokjes en wedges	73	2582	Per verpakking	2184	403	139	2726
Botvulmiddel gemineraliseerd: hele en halve heupkoppen	56	1371	Per stuk	1502	0	0	1502
Botvulmiddel gedemineraliseerd	17	225	Per verpakking	186	0	46	232
Gehoorbeentjes	2	15	Per stuk	0	15	0	15
Schedelbotlap	7	105	Per stuk	104	0	1	105
Overige	0	0	Per stuk	0	0	0	0

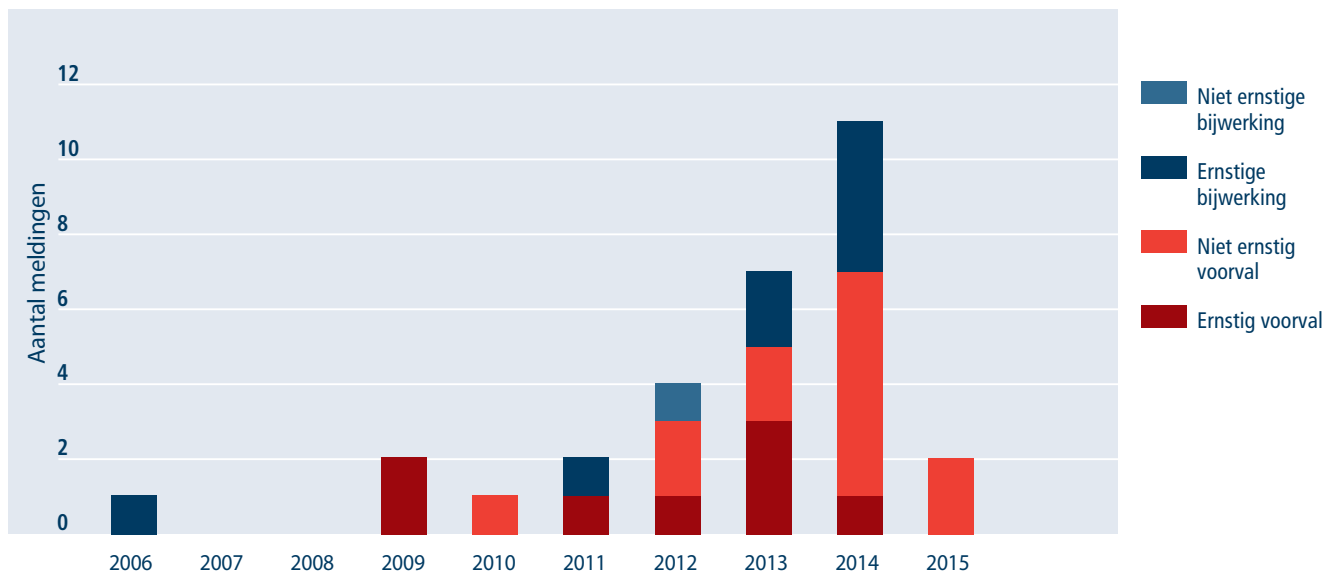
Er is een verdrievoudiging van het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden gedemineraliseerd botvulmiddel vergeleken met 2014. Deze producten worden voor een groot deel buiten de EU gedistribueerd. Het aantal ontvangers van verschillende botproducten vertoont geen opvallende verschuivingen, met uitzondering van gemineraliseerd botvulmiddel. Er is een stijging van 40% in het aantal ontvangers ten opzichte van 2014. Dit is te verklaren door een stijging in het aantal instellingen dat cijfers opgegeven heeft (73 in 2015 en 51 in 2014). Het aantal bewerkte en gedistribueerde schedelbotlappen is gedaald ten opzichte van 2014 (105 bewerkt t.o.v. 257 in 2014; 105 gedistribueerd t.o.v. 174 in 2014). Er is ook een lichte afname van het aantal ontvangers van autologe schedelbotlappen (2015: 105, 2014:122).

Meldingen

In 2015 zijn twee meldingen betreffende botweefsel ontvangen. Beiden waren niet ernstige voorvallen. Figuur 16 geeft het aantal meldingen die betrekking hebben op botweefsel in de periode 2006-2015 weer. In Tabel 19 worden de voorvallen kort beschreven.

Er is een daling van het aantal meldingen. Er zijn met name geen meldingen betreffende autologe schedelbotlappen ontvangen, terwijl er in 2014 vijf meldingen waren en één in 2013. 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.

Eén van de meest gevreesde complicaties bij het transplanteren van bot is de overdracht van pathogenen, omdat botinfecties moeilijk behandelbaar zijn. Dit jaar waren er geen meldingen betreffende een bacteriële infectie na transplantatie van bot.



Figuur 16. Meldingen die betrekking hebben op botweefsel in de periode 2006-2015

Tabel 19. Overzicht voorvallen bij botweefsel in 2015

Categorie voorval	Beschrijving	Meldingen
Overig incident	• Verwisseling van follow-up formulieren van allogene heupkoppen • Gedemineraliseerde botmatrix mengt niet met toegevoegde beenmergconcentraat. Geen gevolg patiënt. Incident wordt nog onderzocht door buitenlandse bank	2

Kraakbeen

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 20 en 21 worden de cijfers van bewerkte en gedistribueerde respectievelijk toegepaste eenheden kraakbeen gepresenteerd. Er zijn in 2015 aanzienlijk minder (11) kraakbeentransplantaten bewerkt in vergelijking met 2014 (118). Ook het aantal bewerkte chondrocyten daalt. Er is een lichte daling van 14% in het aantal ontvangers.

Tabel 20. Bewerking en distributie van kraakbeen in 2015

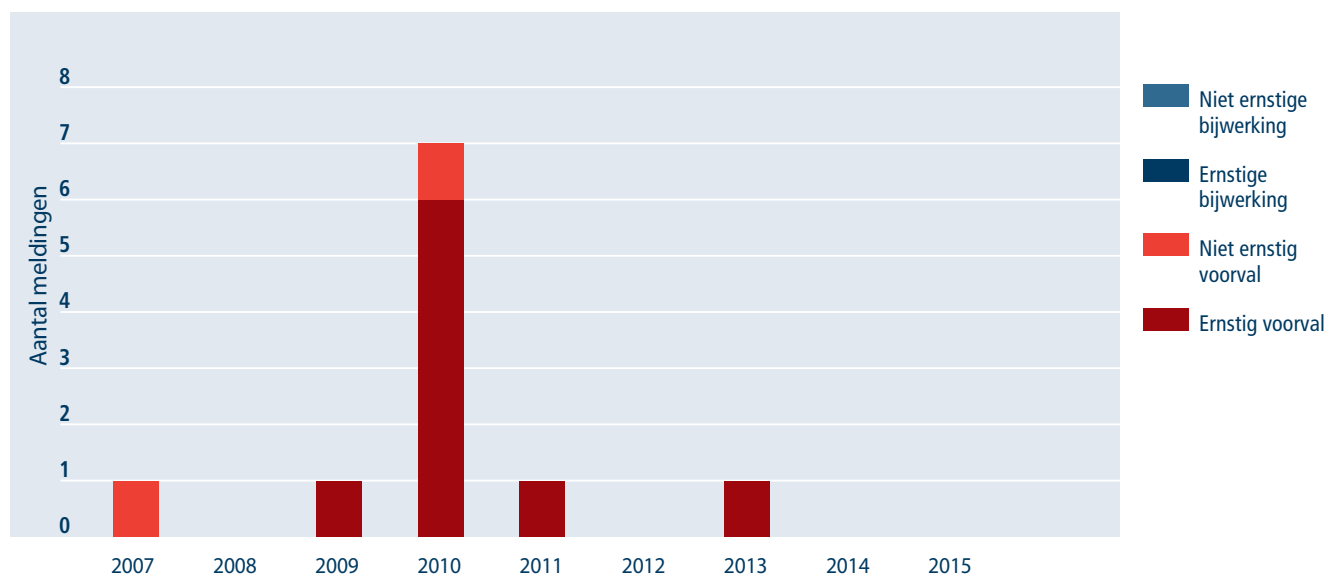
Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Kraakbeen	2	11	Transplantaat	90	0	0	90
Chondrocyten	1	154	Transplantaat	93	66	0	159

Tabel 21. Toepassing van kraakbeen in 2015

Type	Ziekenhuizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Kraakbeen	9	118	Transplantaat	111	4	0	115

Meldingen

In het meldjaar 2015 zijn evenals in 2014 geen meldingen gedaan betreffende kraakbeen. Figuur 17 geeft een overzicht van meldingen die betrekking hebben op kraakbeen in de periode 2007-2015.



Figuur 17. Meldingen die betrekking hebben op kraakbeen in de periode 2007-2015

Pezen, ligamenten, fascia en menisci

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 22 worden de bewerkings- en distributiecijfers van pezen, ligamenten, fascia en menisci gepresenteerd. Tabel 23 geeft een overzicht van de toepassingscijfers van pezen, ligamenten, fascia en menisci. Er zijn geen opvallende verschuivingen in het aantal toepassingen en ontvangers.

Tabel 22. Bewerking en distributie van pezen, ligamenten, fascia en menisci in 2015

Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Pezen	2	671	Transplantaat	585	31	0	616
Ligamenten en fascia	4	44	Transplantaat	1598 *	168	0	1766
Menisci	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Overige	0	0	Transplantaat	0	0	0	0

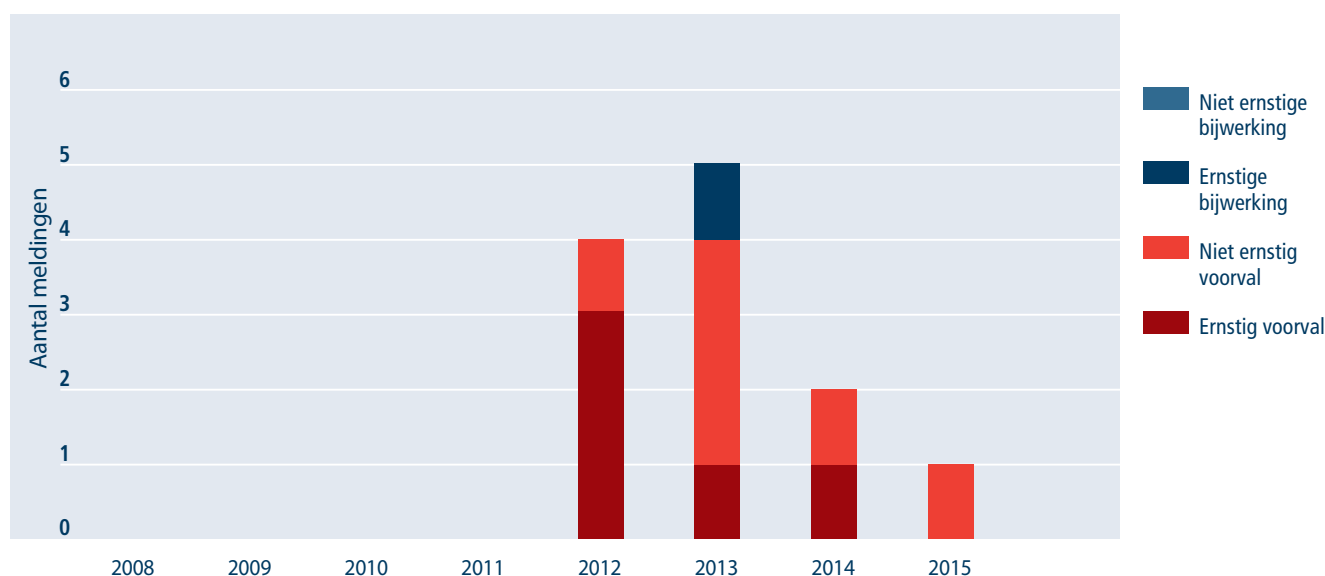
* Eén distributeur is in 2015 gestart met distributie van ligamenten en fascia

Tabel 23. Toepassing van pezen, ligamenten, fascia en menisci in 2015

Type	Ziekenhuizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Pezen	33	268	Transplantaat	281	1	0	282
Ligamenten en fascia	18	509	Transplantaat	342	167	0	509
Menisci	1	15	Transplantaat	0	15	0	15
Overige	0	0	Transplantaat	0	0	0	0

Meldingen

In 2015 is één niet ernstige melding betreffende peesweefsel ontvangen. In Figuur 18 wordt een overzicht weergegeven van meldingen die betrekking hebben op peesweefsel in de periode 2008-2015. De melding uit 2015 wordt in Tabel 24 kort beschreven.



Figuur 18. Overzicht meldingen die betrekking hebben op peesweefsel in de periode 2008-2015

Tabel 24. Beschrijving voorval bij pees in 2015

Categorie voorval	Omschrijving
Overig incident	Preïmplantatiekweek van tibialis anterior pees positief: <i>Staphylococcus warneri</i> . Ontvanger: ongecompliceerde transplantatie, alle steriliteitstesten bij de bank negatief, geduid als peroperatieve contaminatie kweek

2.4 Oculair weefsel

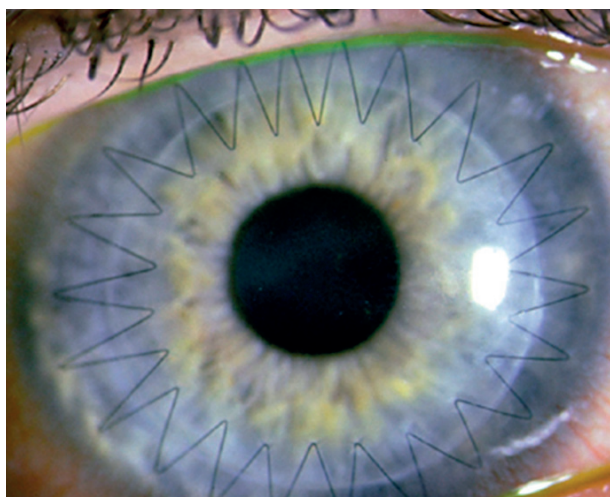
Twee onderdelen van het oog worden gebruikt voor transplantatie: de cornea (het hoornvlies) en de sclera (de harde oogrok of oogwit). Een corneatransplantatie wordt meestal verricht als het zicht is verminderd door een hoornvliesandoening, maar kan ook nodig zijn ter behoud van het oog of om pijn te verlichten. 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 geëcnucleerd en verder bewerkt in één van de twee oogbanken in Nederland. Cornea en sclera worden ook geëxporteerd en geïmporteerd.

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 25 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden oculair weefsel weergegeven. Tabel 26 laat het aantal toegepaste eenheden zien zoals opgegeven door de aangeschreven ziekenhuizen, klinieken en behandelcentra. Tweeëndertig ziekenhuizen en klinieken transplanteren oculair weefsel. Zesentwintig zijn corneatransplantatiecentra. Hiervan hebben 25 centra cijfers aangeleverd van getransplanteerde cornea's, hetgeen de discrepantie tussen distributie en transplantatie van cornea kan verklaren. Veertien van de 26 corneatransplantatiecentra passen zowel cornea als sclera toe. Er is een grotere discrepantie te zien tussen distributie en transplantatie van sclera dan van cornea. Dit kan gedeeltelijk te verklaren zijn door de langere opslagtijd van sclera. Sclera's worden ook door oogartsen toegepast die geen cornea transplanteren en mogelijk minder bekend zijn met de opgave van toegepaste weefsels en waarbij in het ziekenhuis of de kliniek niet bekend is dat er sclera wordt getransplanteerd.



Tabel 25. Bewerking en distributie van oculair weefsel in 2015

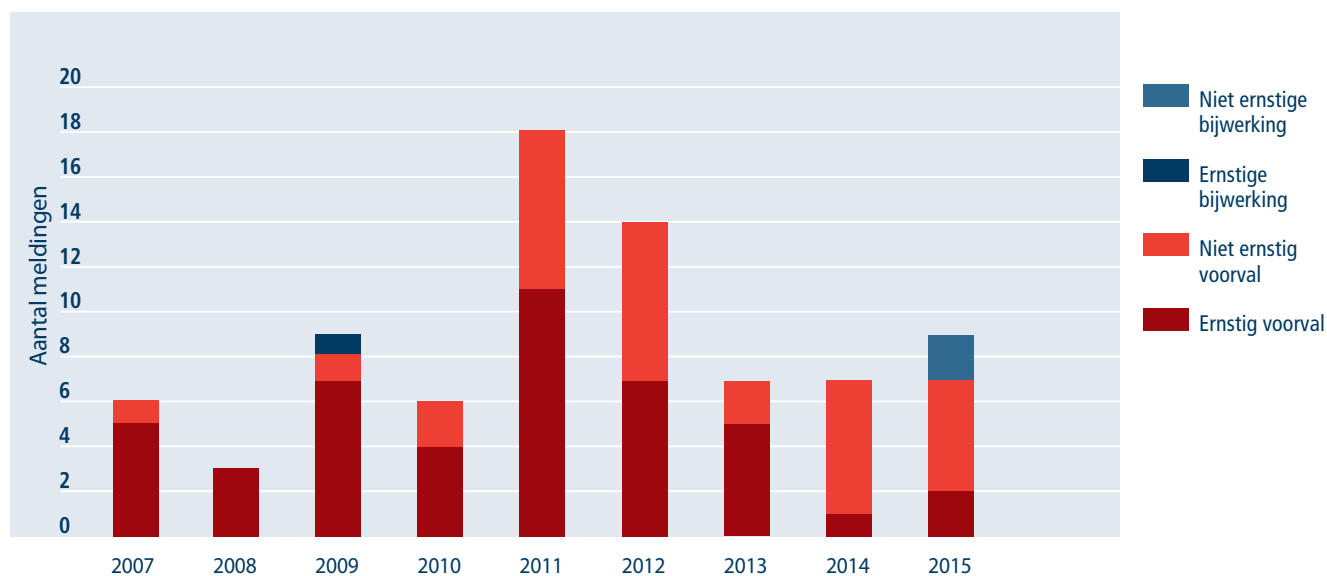
Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Cornea	2	3288	Compleet of lamel	1462	256	68	1786
Sclera	1	383	Compleet of kwadrant	1651	10	0	1661

Tabel 26. Toepassing van oculair weefsel in 2015

Type	Ziekenhuizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Cornea	19	1463	Compleet of lamel	1460	16	0	1476
Sclera	16	1167	Compleet of kwadrant	1213	0	0	1213

Meldingen

In 2015 zijn zeven voorvallen en twee bijwerkingen gemeld bij oculair weefsel. In Figuur 19 wordt een overzicht getoond van de meldingen betreffende oculair weefsel in de periode 2007-2015.



Figuur 19. Meldingen die betrekking hebben op oculair weefsel in de periode 2007-2015

De zeven voorvallen in 2015 zijn afkomstig van twee weefselinstellingen, één organisatie voor allocatie en één toepassende instelling; drie meldingen zijn beoordeeld als ernstig. De meldingen worden in Tabel 27 weergegeven. De bijwerkingen worden in Tabel 28 kort beschreven.

Tabel 27. Overzicht voorvallen bij oculair weefsel in 2015

Categorie voorval	Beschrijving	Meldingen
Verkeerd product getransplanteerd	Ipv aangevraagde DSAEK is een DMEK transplantaat gedistribueerd door een administratieve fout in de bank. Ontvanger minder geschikt voor dit type transplantaat, maar operatie toch uitgevoerd. Patiënt moest 2e operatie ondergaan*	1
Verlies van cellen of weefsel(s)	- Bij snijden van cornealamellen zijn in totaal 22 cornea's verloren gegaan tgv verschillende technische problemen met microkeratoom, hierbij speelde ook verschil in elasticiteit van cornea's een rol* - Bij transplantatie is lamel weer verwijderd wegens irregulaire brede rand. Bij de bank geen afwijkingen in geretourneerde weefsel. Mogelijk is anterieure en posterieure deel cornea verwisseld	2
Risico overdracht overige aandoening	Bij vrijgeven cornea, hartklep en bot is gemist dat donor in malariagebied was geweest. Malariaprofylaxe gebruikt. Cornea's zonder problemen getransplanteerd. Bot en hartkleppen nog niet gedistribueerd	1
Overig incident	- Bij transplantatie blijkt dopje cornea container bruin verkleurd te zijn tgv surplus jodium. Geen gevolg patiënt - Bij uitname van oogbollen gemist dat donor niet voldeed aan medische criteria voor donatie van cornea 1 week postoperatief infiltraat cornea, verdacht voor schimmelinfectie. Retransplantatie eveneens problemen. Onderzoek cornea: geen afwijkingen. Blijkt patiënt-gerelateerd probleem te zijn	3

* ernstig

Afkortingen: DSAEK=Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty ,

DMEK=Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty

Tabel 28. Overzicht bijwerkingen bij oculair weefsel in 2015

Categorie bijwerking	Beschrijving	Meldingen
Overige reactie	1 dag na ongecompliceerde PKP ivm ulcus (Propionibacterium bacterium): oedemateus transplantaat met hypopyon en descemetplooien. Geen aanwijzingen infectie, FU helder transplantaat zonder restverschijnselen - Her-PKP ivm keratoconus: 1 dag postoperatief uveïtis-achtig beeld, FU helder transplantaat zonder restverschijnselen	2

Afkortingen: PKP=perforerende keratoplastiek, FU=follow up

2.5 Cardiovasculair weefsel

In Nederland worden hartkleppen, bloedvaten en patches getransplanteerd. Chirurgische hartklep-vervanging 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.

Bewerking, distributie en toepassing

In de Tabellen 29 en 30 wordt de toepassing, bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel weergegeven.

Tabel 29. Bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel in 2015

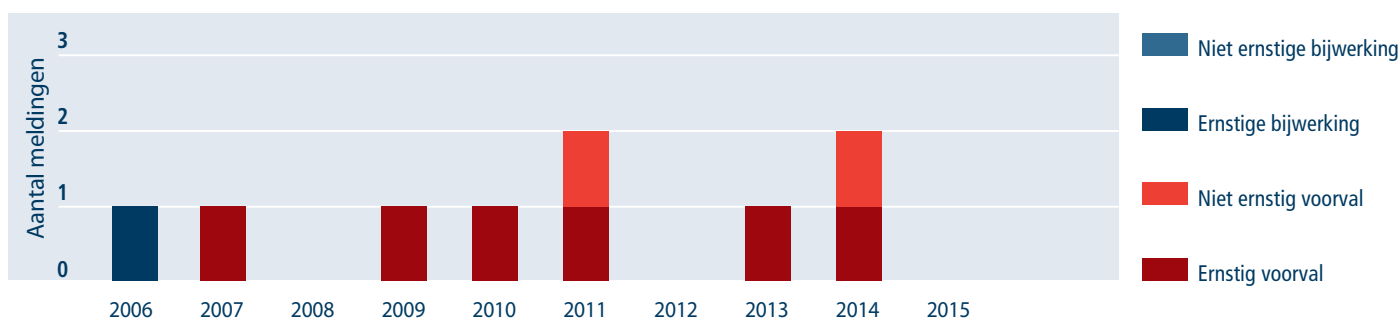
Type	Weefsel-instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Hartkleppen	1	374	Transplantaat	71	16	0	87
Vaten	1	41	Transplantaat	0	1	0	1
Patches, pericard of overig	1	38	Transplantaat	20	3	0	23

Tabel 30. Toepassing van cardiovasculair weefsel in 2015

Type	Ziekenhuizen/klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Hartkleppen	5	90	Transplantaat	70	20	0	90
Vaten	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Patches, pericard of overig	3	20	Transplantaat	20	8	0	28

Meldingen

Er zijn geen meldingen betreffende cardiovasculair weefsel ontvangen in 2015. Figuur 20 geeft de ontvangen meldingen betreffende cardiovasculair weefsel weer in de periode 2006-2015. Gemiddeld genomen betreft dit één ernstig voorval per meldjaar. Alle cardiovasculaire meldingen in de periode 2006-2015 betreffen hartkleppen (zowel aorta- als pulmonaal kleppen).



Figuur 20. Meldingen die betrekking hebben op cardiovasculair weefsel in de periode 2006-2015



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.

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 31 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2015 weergegeven. In Tabel 32 wordt het aantal toegepaste eenheden huid weergegeven. De aantallen zijn vergelijkbaar met 2014. Het verschil tussen distributie en transplantatie kan worden verklaard door het in voorraad houden van donorhuid in de ziekenhuizen en brandwondencentra. Eén brandwondencentrum heeft geen opgave gedaan van getransplanteerde huid.

Tabel 31. Aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2015

Type	Weefsel-instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Donorhuid	1	579 *	Verpakking	1500	7200	7940	16640
Gekweekte huid/cellen	1	10	Transplantaat	5	0	0	5
A-cellulaire dermis	3	101	Transplantaat	187	92	38	317

* Donoren

Tabel 32. Aantal toegepaste eenheden huid in 2015

Type	Ziekenhuizen/ klinieken/ praktijken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Donorhuid	5	77	Verpakking	512	1	0	513
Autologe huid	1	53	Transplantaat	53	0	0	53
Gekweekte huid/cellen	1	5	Transplantaat	5	0	0	5
A-cellulaire dermis	3	10	Transplantaat	2	4	6	12

Meldingen

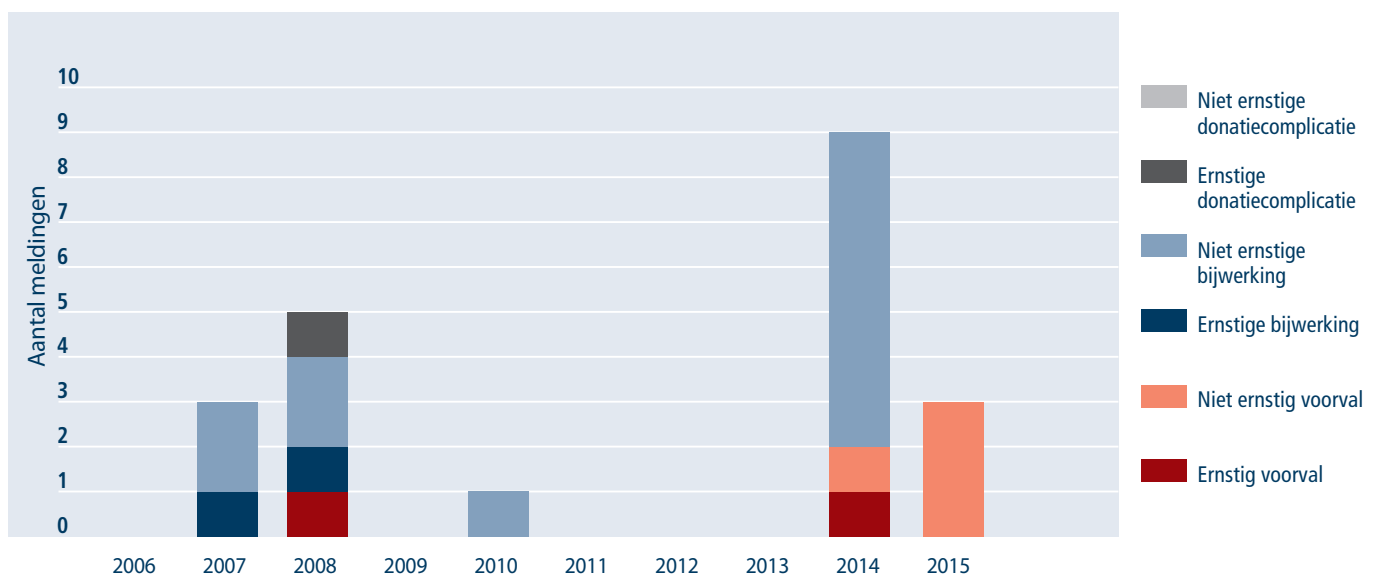
In 2015 zijn drie niet ernstige meldingen van voorvallen die betrekking hadden op huid ontvangen. Deze worden kort beschreven in Tabel 33.

Tabel 33. Meldingen bij huid

Categorie	Beschrijving	Meldingen
Bijna ongeluk	Tgv identificatiefout bij controle donornummer zijn huidbatches vrijgegeven uit quarantaine op basis van microbiologie uitslagen van een andere donor	1
Verlies van cellen of weefsel(s)	- Tgv identificatiefout bij controle donornummer is huidbatch ten onrechte vernietigd - Bloedmonsters voor virologie zoek geraakt. Donorhuid moest vernietigd worden	2

Deze meldingen tonen weer aan dat er bij handmatige identificatie op basis van een nummer gemakkelijk fouten gemaakt kunnen worden.

Het verloop van meldingen bij huid van 2006-2015 wordt getoond in Figuur 21. Het hogere aantal meldingen in 2014 kan verklaard worden door meldingen over een gecompliceerd beloop bij transplantatie van gekweekt autologe huid bij een patiënten met een chronisch ulcus, dat echter niet product-gerelateerd was.



Figuur 21. Meldingen die betrekking hebben op huid of keratinocyten in de periode 2006-2015

2.7 Overige weefsels en cellen

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

Bewerking, distributie en toepassing

In de onderstaande Tabellen 34 en 35 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden en het aantal toegepaste overige weefsels en cellen weergegeven. Er is ten opzichte van 2014 een toename van het aantal transplantaties van Eilandjes van Langerhans (19 ontvangers in 2015 t.o.v. 8 in 2014).

Tabel 34. Bewerking en distributie van overige weefsels en cellen in 2015

Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Amnion	2	3 *	Per verpakking	116	1	0	117
Eilandjes van Langerhans	1	40	Per transplantaat	40	0	0	40
Navelstreng-weefsel	1	5756	Per transplantaat	0	0	0	0
Colon-tumorweefsels	1	4	Per transplantaat	0	0	0	0
Glioma-tumorweefsel	1	16	Per transplantaat	16	0	0	16
Erytrocyten**	1	79	Per zak	79	0	0	79
Leukocyten**	1	146	Per zak	135	0	0	135

* Placentae

**Radioactief gelabeld voor diagnostiek

Tabel 35. Toepassing van overige weefsels en cellen in 2015

Type	Ziekenhuizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Amnion	8	51	Per verpakking	57	0	0	57
Eilandjes van Langerhans	1	19	Per transplantaat	40	0	0	40

Meldingen

In 2015 is één melding ontvangen betreffende overige weefsels en cellen. Dit betreft een niet ernstige melding over amnionweefsel. Ten gevolge van het plakken van een verkeerde sticker door de bank is amnionweefsel in het ziekenhuis bij kamertemperatuur in plaats van gekoeld bewaard en verloren gegaan.

Verlies van gameten en embryo's

3.1 Inleiding: meldingen bij geassisteerde voortplanting

In 2008 heeft de Nederlandse Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM) de richtlijn 'Melden van ernstige voorvallen, bijwerkingen en calamiteiten bij de toepassing van gameten en/of embryo's tijdens geassisteerde voortplanting' opgesteld. Deze richtlijn geeft heldere meldcriteria, wordt ondersteund door de gehele beroepsgroep en is met terugwerkende kracht vanaf 1 januari 2008 ingevoerd. Inmiddels heeft deze richtlijn twee herzieningen ondergaan. Het uitgangspunt van de KLEM om zoveel mogelijk alle ongewenste voorvallen volgens duidelijke criteria laagdrempelig te melden bij TRIP als een onafhankelijk instituut, is daarbij steeds gehandhaafd gebleven. De richtlijn wordt in 2016 wederom herzien op basis van aangepaste regelgeving van de Europese Commissie (EC) t.a.v. voortplantingscellen.

Sinds 2008 varieert het percentage meldingen dat gameten, embryo's en/of gonadaal weefsels betreft tussen de 48 en 63% (gemiddeld 57%) van het totaal aantal meldingen. Het aandeel van de meldingen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsels moet gezien worden in relatie tot het grote aantal behandelingen (ongeveer 15.000 IVF/ICSI behandelingen en 38.000 IUI/KID cycli per jaar). Tijdens iedere behandeling worden vele bewerkingsstappen en handelingen verricht. Het aantal ernstige voorvallen bij geassisteerde voortplanting in verhouding tot het aantal voortplantingscycli (1,1 per 1000 IVF/ICSI cycli en 0,02 per 1000 IUI/KID cycli) is niet hoger dan het aantal ernstige voorvallen bij andere weefsel- of celtypen (0,2 – 11,2 per 1000 bewerkte transplantaten)².

Bewerkingsstappen en handelingen bij geassisteerde voortplanting

Bij IVF/ICSI

- 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
- Overzetten naar kweekschalmpjes
- Insemineren met semen (IVF en/of ICSI)
- Plaatsen in incubators (kweken)
- Dagelijkse controle van kweekvoortgang (3-5 dagen)
- Selectie van embryo's
- Preïmplantatie genetische diagnostiek
- Embryo transfer(s) vers en/of cryo
- Cryopreservatie van (rest)embryo's en gameten
- Opslag van gameten en embryo's
- Ontdooien van gameten of embryo's
- Alle administratieve handelingen

Bij IUI of KID

- Opvangen van semen in container
- Vervoer van semen naar laboratorium
- Semen analyse en beoordelen van beweeglijkheid
- Opwerken van semen (inclusief evt.wassen)

² TRIP rapport 2014
Biovigilantie, Hoofdstuk 3

- Cryopreservatie
- Ontdooien
- Aanleveren in inseminatie spuitje
- Inseminatie
- Alle administratieve handelingen

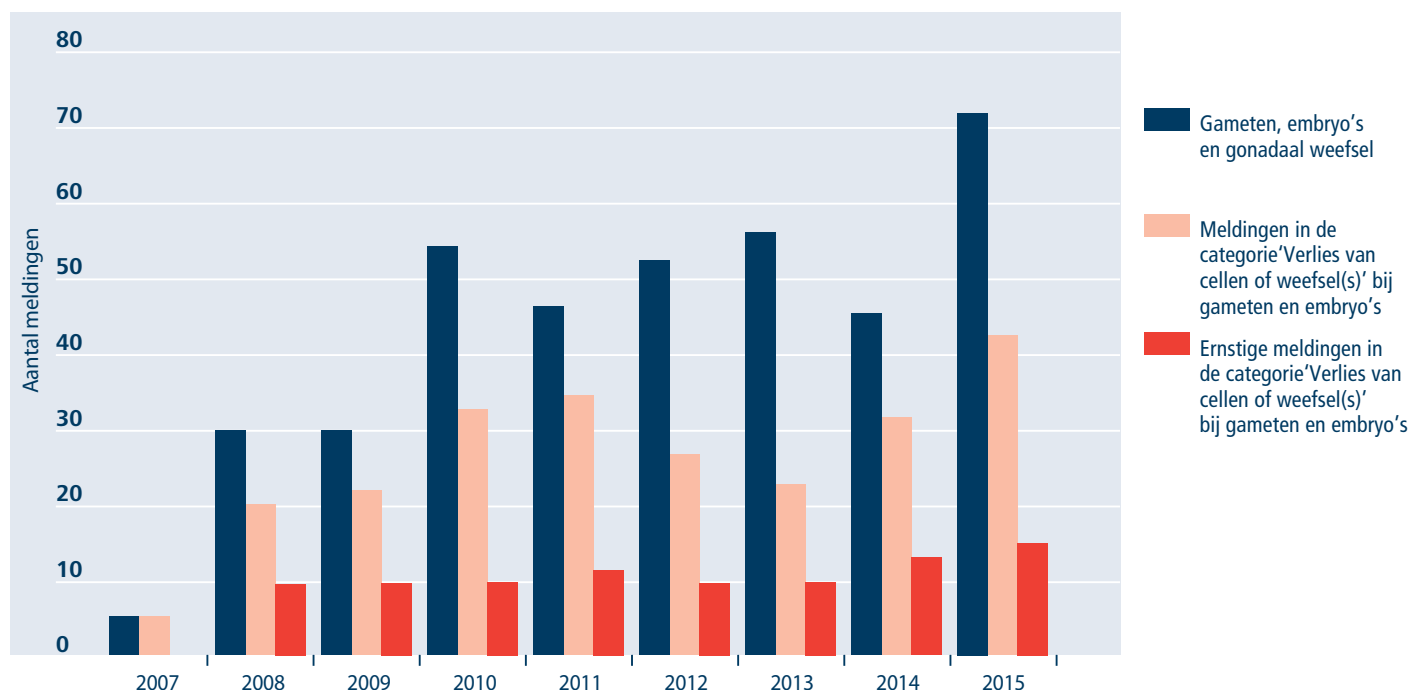
Sinds 2008 zijn jaarlijks de meeste voorvallen bij geassisteerde voortplanting geregistreerd in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' en betreffen uitsluitend gameten en embryo's. Er zijn geen meldingen in deze categorie die gonadaal weefsel betreffen. Het percentage in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' varieert sinds 2008 tussen 54 en 81% van het totaal aantal meldingen die betrekking hebben op gameten, embryo's en gonadaal weefsel.

De richtlijn van de KLEM hanteert meer laagdrempelige criteria voor het melden van ongewenste voorvallen dan de EC en de Nederlandse Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). De KLEM richtlijn kwalificeert een 'sterk verlaagde kans op zwangerschap' als één van de meldcriteria terwijl de EC en Wvkl sinds 2012 het 'verlies van de gehele voortplantingscyclus' als criterium hanteert. Het consequent melden van alle ongewenste voorvallen volgens eenduidige criteria over een langere periode maakt een langere termijn analyse mogelijk. In dit hoofdstuk zal dieper ingegaan worden op de meldingen van voorvallen in de categorie verlies van gameten en embryo's.

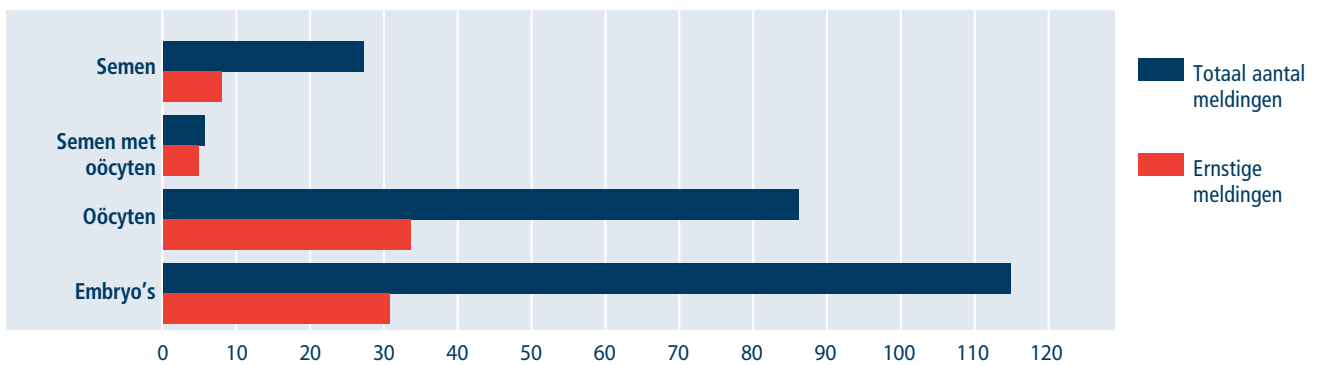
3.2 Meldingen bij verlies van gameten en embryo's in de periode 2007-2015

In de periode 2007-2015 zijn 387 meldingen ontvangen van voorvallen waarbij gameten, embryo's en/of gonadaal weefsel betrokken waren. Daarvan is 59% (227 meldingen) ingedeeld in de categorie 'Verlies van cellen en weefsel(s)' en betreffen uitsluitend gameten en embryo's.

Het grootste aantal meldingen bij verlies van gameten en embryo's doet zich voor bij embryo's. Figuur 22 toont het aantal meldingen waarbij sprake is van verlies van gameten en embryo's ten opzichte van het totaal aantal biovigilantie meldingen. Figuur 23 toont het aantal meldingen en de ernstige meldingen verdeeld in soort gameten of embryo's.

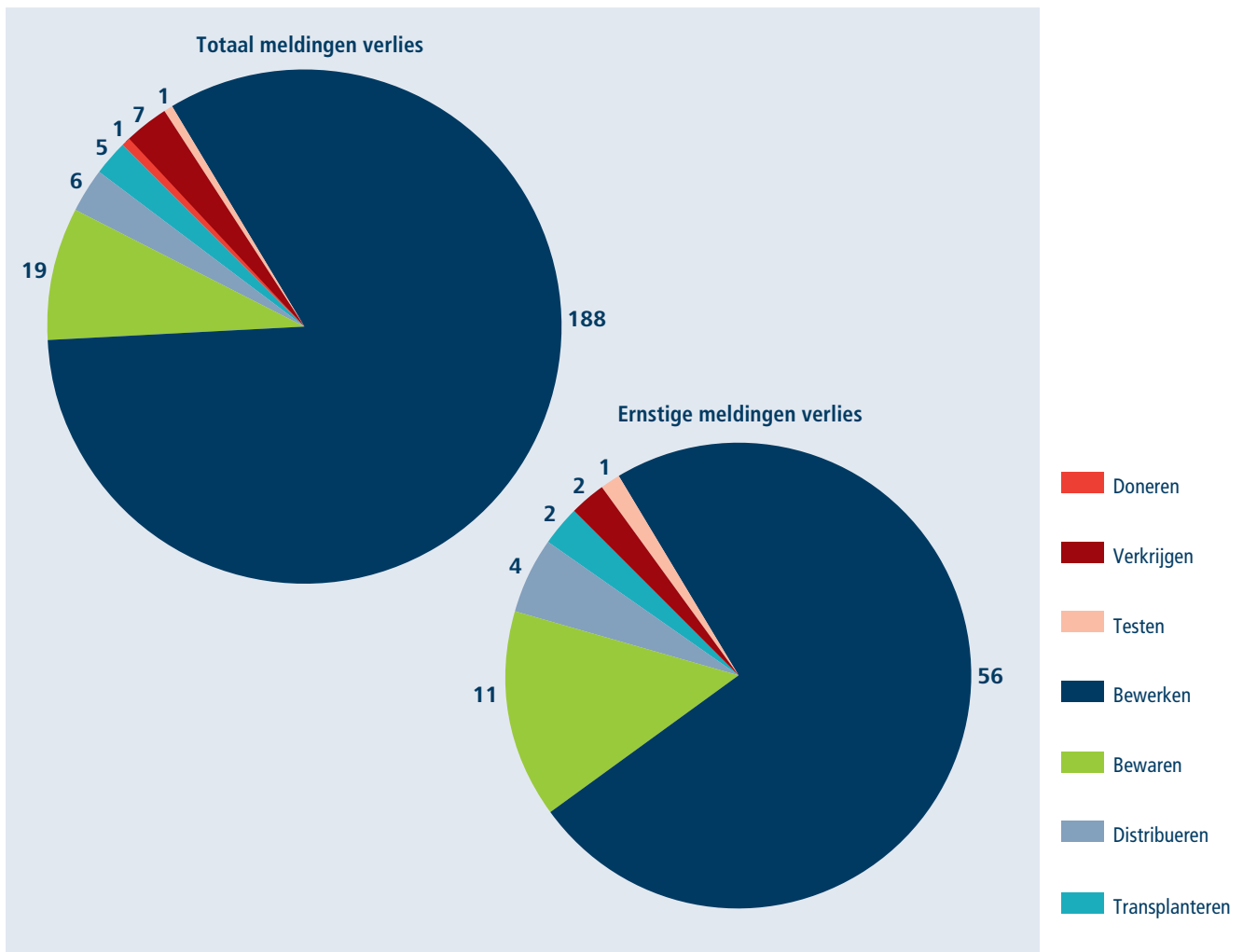


Figuur 22. Meldingen verlies van gameten en embryo's, 2007-2015

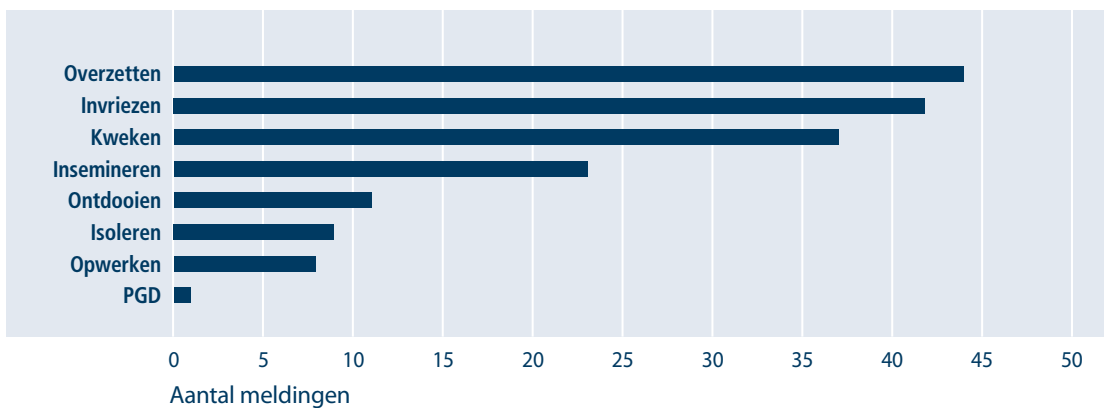


Figuur 23. Meldingen van verlies van gameten en embryo's, 2007-2015

De fasen waarin de voorvallen optraden worden in Figuur 24 weergegeven. De fase 'bewerken' betreft 83% van de meldingen. Bij de ernstige meldingen is hetzelfde beeld te zien. Het aantal meldingen per beweringsstap wordt weergegeven in Figuur 25.

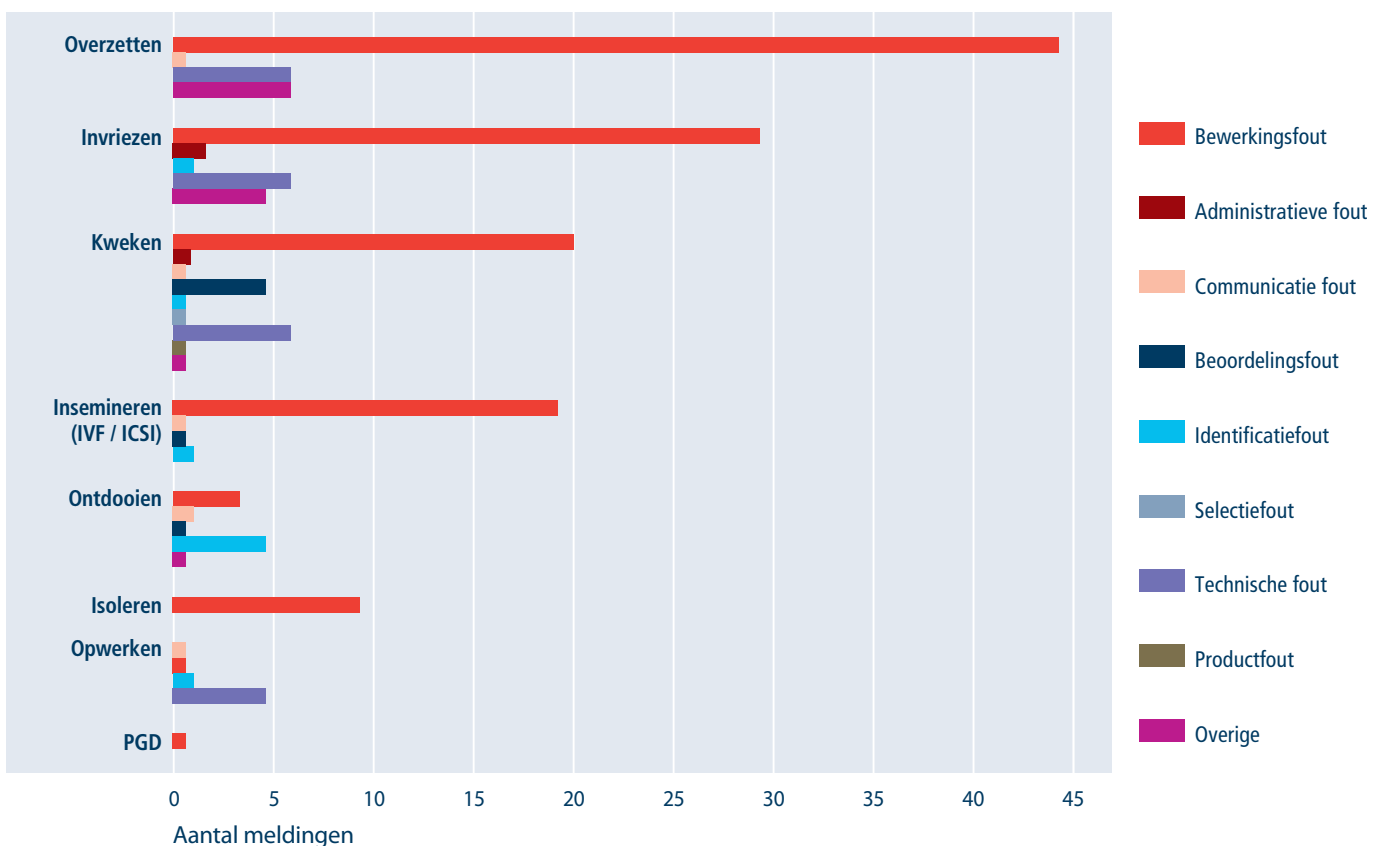


Figuur 24. Fase waarin verlies van gameten en embryo's optreedt, 2007-2015



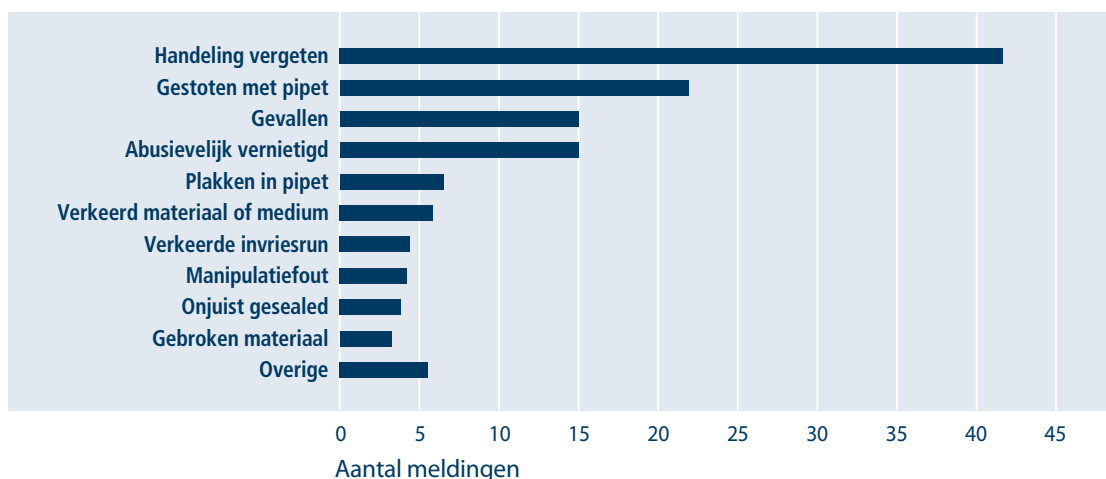
Figuur 25. Verlies van gameten en embryo's per bewerkingsstap, 2007-2015

Met name bij de bewerkingsstappen overzetten, invriezen, kweken en insemineren vonden de meeste voorvallen plaats, 85% (160 van 188) van alle meldingen bij verlies van gameten en embryo's. De ernstige meldingen laten een vergelijkbaar beeld zien. In Figuur 26 worden de verschillende bewerkingsstappen verder ingedeeld naar aard voorval³ en stap in het proces. In Figuur 27 worden deze bewerkingsfouten meer gedetailleerd weergegeven.



Figuur 26. Meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij gameten en embryo's, onderverdeeld naar aard voorval en bewerkingsstap, 2007-2015

³ Beschrijving te vinden op www.tripnet.nl



Figuur 27. Meldingen bij verlies van gameten en embryo's per soort bewerkingfout, 2007-2015

Tweeënveertig meldingen betroffen het vergeten van een handeling tijdens de bewerking. Bij 22 meldingen gingen oöcyten of embryo's verloren door het stoten met de pipet waarmee ze overgezet werden. Er zijn 15 meldingen waarbij gameten of embryo's zijn gevallen en zo verloren zijn gegaan. In 15 gevallen was er sprake van het abusievelijk vernietigen van gameten of embryo's.

3.3 Conclusie

Voorvallen waarbij sprake is van verlies van gameten of embryo's hebben zich in de periode 2007-2015 het meest voorgedaan in de fase bewerken. Een handeling vergeten, stoten met een pipet, laten vallen en abusievelijk vernietigen zijn de bewerkingfouten die in deze fase het meest gemeld zijn. Dit moet in verhouding worden gezien tot het grote aantal bewerkingsschappen en handelingen die nodig zijn bij geassisteerde voortplanting. Fouten, zoals een handeling vergeten of het abusievelijk vernietigen van gameten of embryo's, zouden mogelijk (deels) voorkomen kunnen worden door opnieuw inrichten en protocolleren van de werkprocessen. TRIP beveelt daarom alle fertiliteitslaboratoria aan om hun protocollen hierop te evalueren en bij vernietiging van gameten of embryo's altijd een dubbele controle uit te voeren.



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.

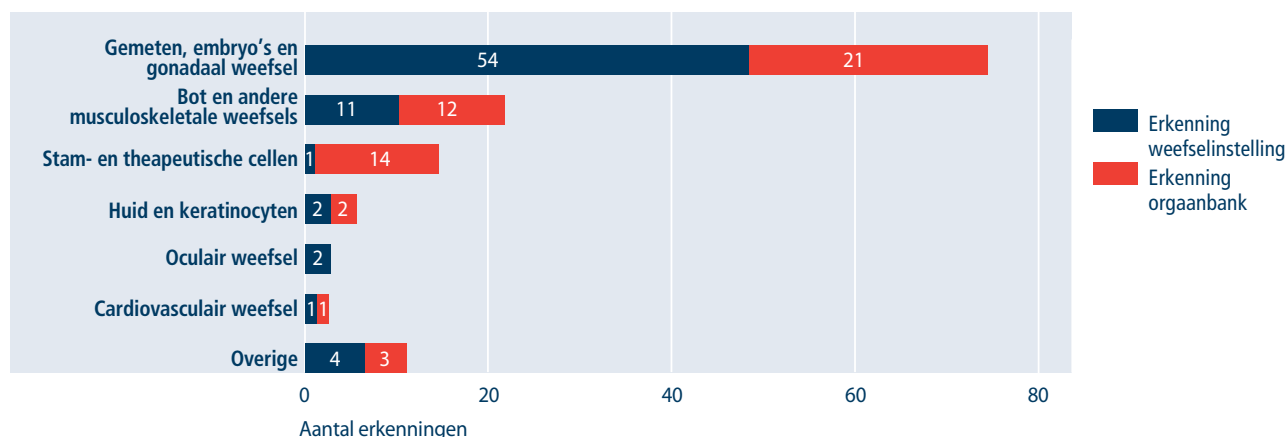
Tabel 36 geeft een overzicht van het aantal erkende weefselinstellingen en orgaanbanken in Nederland in 2015 (bron: Farmatec). In een aantal ziekenhuizen zijn meerdere weefselinstellingen en/of orgaanbanken gevestigd.

Tabel 36. Aantal weefselinstellingen en orgaanbanken met erkenning(en) in 2015

	Weefsel- instellingen	Orgaan- banken	Totaal
Zelfstandige instellingen*	10	11	21
Gevestigd in een ziekenhuis/kliniek	58	38	96
Totaal	68	49	117

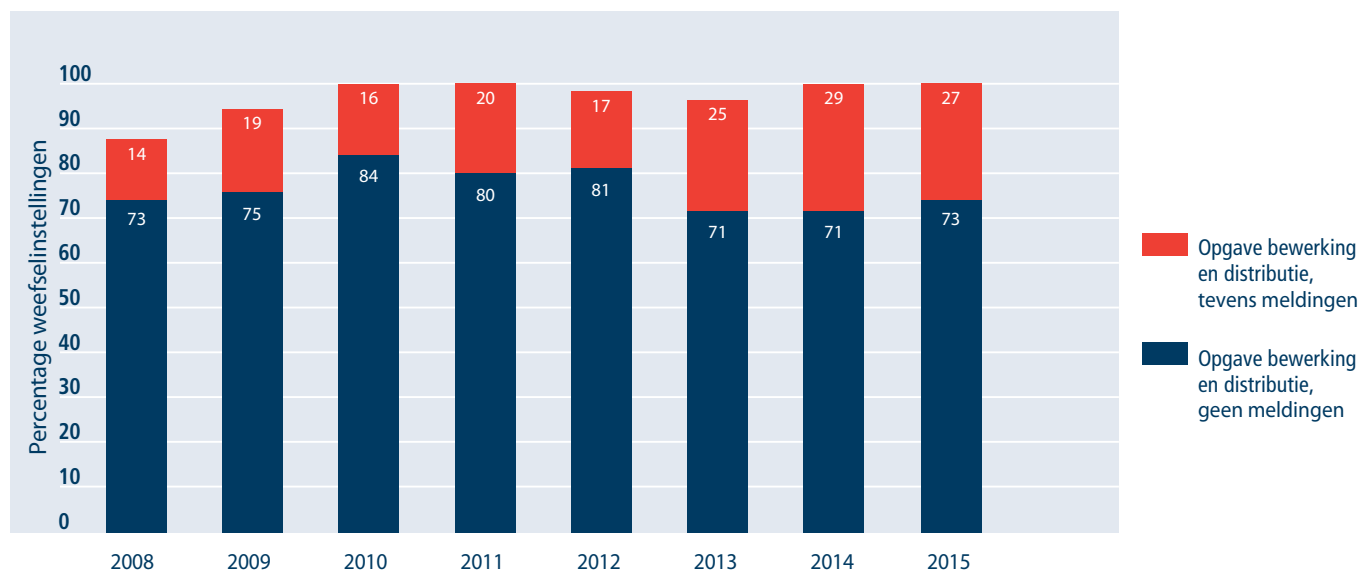
* Exclusief twee zelfstandige instellingen waarbij de erkenning als weefselinstelling is aangevraagd

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 orgaan banken hebben meerdere erkenningen.



Figuur 28. Aantal erkenningen als weefselinstelling of orgaanbank per type lichaamsmateriaal 2015

Figuur 29 geeft het percentage weefselinstellingen weer dat informatie heeft verstrekt over bewerking en distributie, en daarover vigilantiemeldingen heeft gedaan. Van alle weefselinstellingen zijn gegevens ontvangen betreffende bewerking en distributie. Twee weefselinstelling hebben aangegeven dat zij in 2015 geen handelingen hebben verricht die vallen onder de Wvkl. De participatie van weefselinstellingen in 2015 was 100% (118 van 118). Van één weefselinstelling waren de cijfers niet compleet.



Figuur 29. Participatie van weefselinstellingen (Periode 2008-2011: n=20, 2012-2015*: n=118-120)

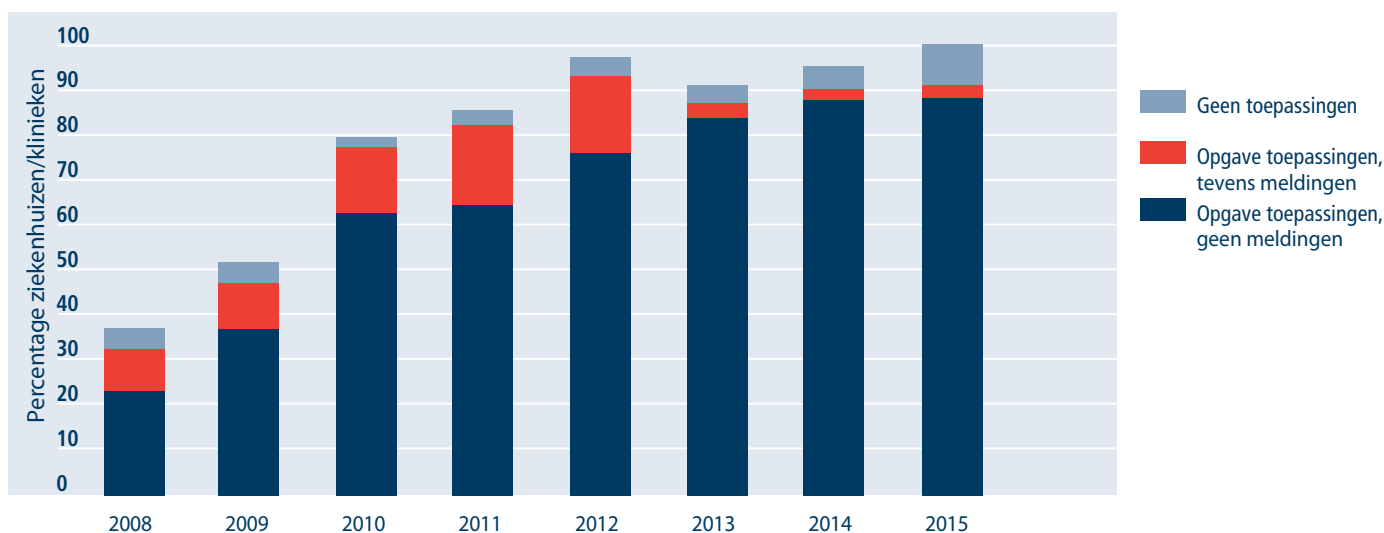
* Tot 2012 werden weefselinstellingen die gevestigd zijn in een ziekenhuis of kliniek niet onder de participatie van weefselinstellingen ingedeeld.

4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal

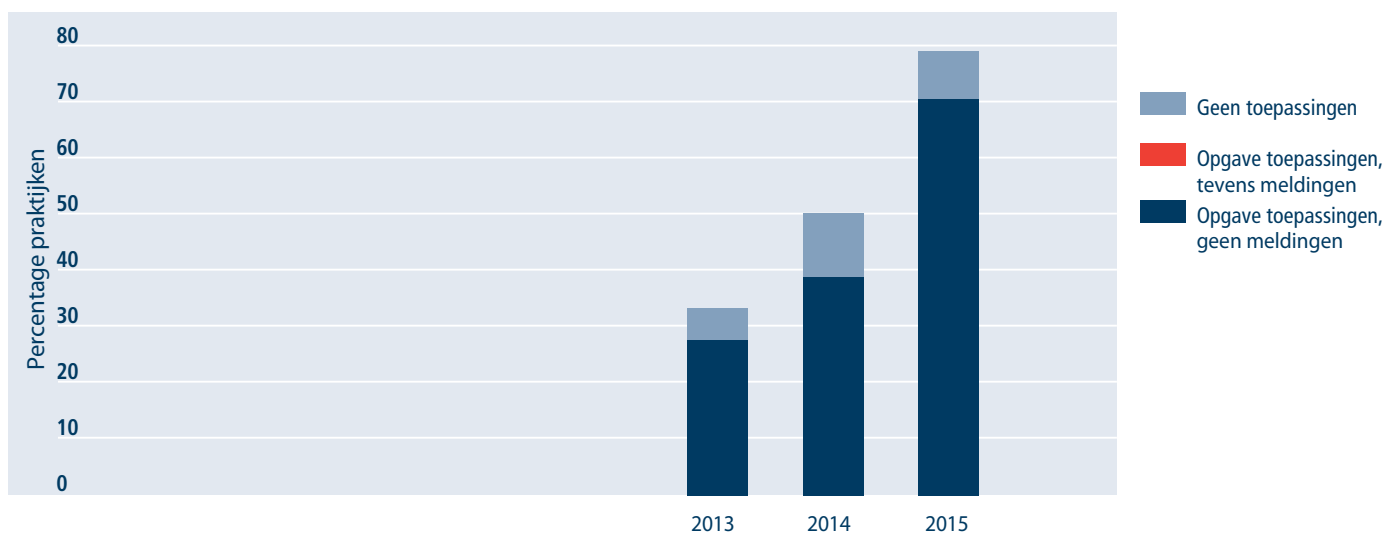
In 2015 zijn 92 ziekenhuizen, 20 klinieken en zelfstandige behandelcentra en 48 tandheelkundige implantologiepraktijken benaderd voor het opgeven van de aantallen van verschillende typen toegepaste weefsels en cellen, het aantal ontvangers en het melden van voorvallen en/of bijwerkingen uit 2015.

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 2015 is 100% (112 van 112). Hiervan hebben zeven geen complete cijfers aan kunnen leveren. De toepassende implantologiepraktijken zijn in 2015 voor de derde keer benaderd en laten een participatie zien van 79% (38 van de 48). Er is een toename van 36 naar 48 implantologiepraktijken die humane weefsels toepassen. Dit is te danken aan een weefselinstelling die humaan lichaamsmateriaal levert aan tandheelkundige implantologiepraktijken en alle gebruikers heeft geattendeerd op de opgave van toegepaste weefsels aan TRIP. De participatie toont een stijging van 29% ten opzichte van 2014. Twee ziekenhuizen, zeven zelfstandige behandelcentra en vier tandheelkundige implantologiepraktijken hebben aangegeven dat zij in 2015 geen weefsels en cellen hebben getransplanteerd of toegepast. De participatie van alle zorginstellingen tezamen is 94% (150 van 160).

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)



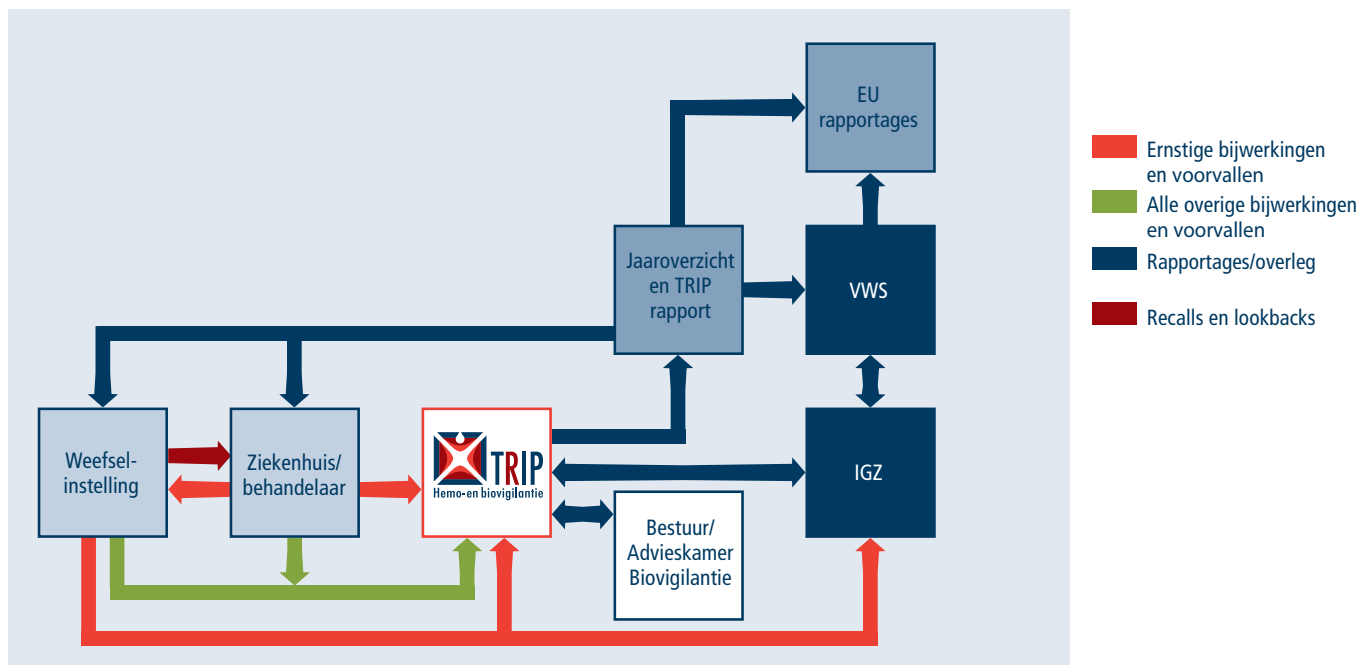
Figuur 31. Participatie Nederlandse tandheelkundige implantologiepraktijken (n=36-48)

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 32 toont het stroomschema van zowel ernstige als niet ernstige meldingen in de Nederlandse gezondheidszorg.



Figuur 32. 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 werkterrein 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 jaar-rapportages.

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, klinieken en praktijken** moeten (mogelijk) product gerelateerde bijwerkingen of voorvallen in ieder geval melden aan de weefselinstelling waarvan het materiaal is betrokken. Daarnaast mogen zij ook melden aan TRIP. Meldingen die zowel door de zorginstelling als de weefselinstelling worden gemeld worden ontdebeld.

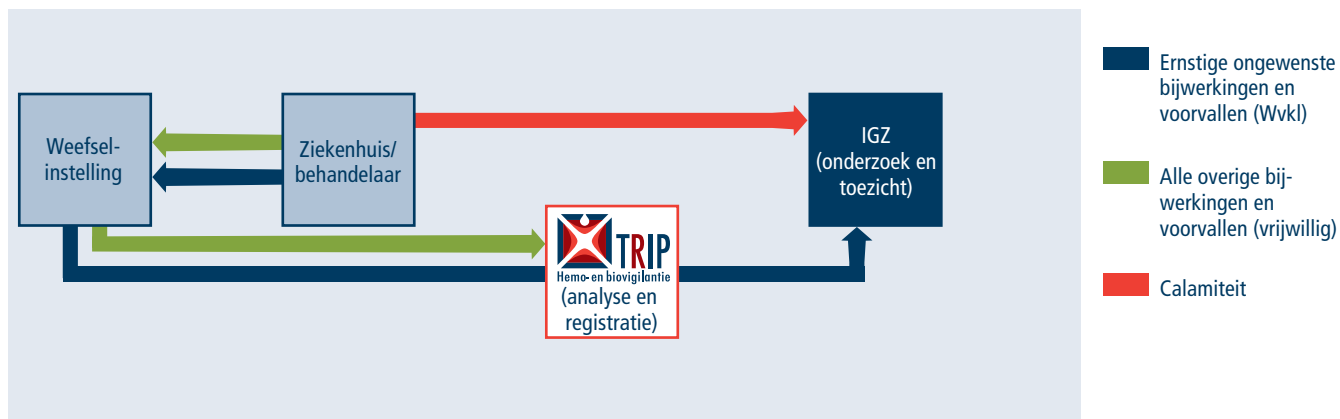
Indien sprake is van een calamiteit, (mogelijk) veroorzaakt door humaan lichaamsmateriaal, moet het ziekenhuis conform de Kwaliteitswet Zorginstellingen ook de IGZ informeren.

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 het ministerie van VWS en 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 via het digitale meldsysteem. 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 Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (voorheen Kwaliteitswet Zorginstellingen). Een calamiteit heeft een andere definitie (zie Bijlage 3, Definities en meldcriteria) en bij de afhandeling van een calamiteit hanteert de IGZ een eigen specifieke procedure. In november 2015 heeft de IGZ een brief verstuurd aan alle weefselinstellingen en zorginstellingen die humane weefsels of cellen transplanteren, waarin het melden van voorvallen en bijwerkingen aan TRIP en de IGZ verduidelijkt wordt.



In Figuur 33 wordt schematisch de meldingsroute weergegeven.



Figuur 33. Stroomschema meldingen lichaamsmateriaal

Ernstige voorvallen of bijwerkingen in het kader van de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl) kunnen het best via het TRIP meldsysteem ingestuurd worden naar de IGZ. De meldingen komen zo bij de inspecteurs terecht die betrokken zijn bij de handhaving van de Wvkl en wordt voorkomen dat zij (mogelijk ten onrechte) als melding in het kader van de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) worden behandeld. Echter de meldingen zullen ook altijd op zorgaspecten beoordeeld worden en kunnen alsnog als calamiteit afgehandeld worden.

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 37 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 37. 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 38 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 38. Ernstgraad van bijwerkingen

Graad 0	• Geen morbiditeit. Een bijwerking wordt pas na langere tijd en alleen toevalligerwijs middels screening bij ontvanger of donor opgemerkt. Volledig herstel van ontvanger of donor.
Graad 1	• Geringe mate van morbiditeit, milde klinische consequenties waarbij geen(verlenging van) ziekenhuisopname noodzakelijk is en die niet resulteren in invaliditeit, arbeidsongeschiktheid of consequenties voor de ontvanger of donor. Geen levensgevaar.
Graad 2	• Matig tot ernstige morbiditeit, al dan niet levensbedreigend, leidend tot (verlenging van) ziekenhuisopname of ziekte; of noodzaak tot medisch of chirurgische interventie; of overdracht van een ernstige infectie of aandoening; of gepaard gaande met chronische invaliditeit of arbeidsongeschiktheid.
Graad 3	• Ernstige morbiditeit, direct levensbedreigend. De levende donor of ontvanger moet een medische of chirurgische interventie ondergaan volgend op het verkrijgen respectievelijk de transplantatie van weefsels of cellen (vasopressoren, intubatie, opname op IC) om de dood te voorkomen; of er is bewijs van overdracht van een levensbedreigende infectie.
Graad 4	• Mortaliteit (overlijden) als afloop van een bijwerking bij weefsel- of celtransplantatie. 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 Europese Commissie (EC). De EC 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 EC gerapporteerd worden.

Calamiteit

Een calamiteit wordt als volgt gedefinieerd in de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz):

Een calamiteit, is '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'.

Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen

(CONFORM EU WETGEVING)

In Tabel 39 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige bijwerkingen en voorvallen die in 2015 gemeld zijn en betrekking hebben op humane weefsels of cellen. In totaal zijn 40 meldingen beoordeeld als ernstig. Het betreffen 20 ernstige voorvallen en 20 ernstige bijwerkingen waarvan vijftien ernstige donatiecomplicaties.2004/23/EC”

Tabel 39. Overzicht van ernstige meldingen in 2015

Type	Ernstige bijwerking	Ernstig voorval	Ernstige donatie-complicatie	Totaal ernstige meldingen
Semen	0	4	0	4
Oöcyten	0	5	11	16
Semen en oöcyten	0	1	0	1
Embryo's	0	8	0	8
Oculair weefsel	0	2	0	3
HSC en therapeutische cellen	5	0	4	9
Totaal	5	20	15	40

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
Allogeen	Afkomstig van een donor (genetisch niet-verwante persoon)
AML	Acute myeloïde leukemie
Autoloog	Lichaamseigen
Bewerken	Alle handelingen die worden verricht bij het prepareren, manipuleren, conserveren en verpakken van lichaamsmateriaal
Cryopreservatie	Invriezen en vervolgens bewaren van weefsels en cellen
CVA	Cerebro vasculair accident
Distribueren	Het transporteren en de afleveren van lichaamsmateriaal
DLI	Donor lymfocyten infusie
DMSO	Dimethylsulfoxide
Eigen donor	Donatie ten behoeve van specifieke ontvanger niet zijnde de eigen partner
EC	Europese Commissie
ET	Embryo Transfer
EU	Europese Unie
EUSTITE	European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments (EU project 2007-2009)
Farmacovigilantie	Vigilantie van geneesmiddelen
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
GCSF	Granulocyte colony stimulating factor
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormone
Gonadaal	Behorend tot geslachtsklieren
Gonadotrofine	Hormoon dat de werking van geslachtsorganen regelt
HCG	Humaan chorio-gonadotrofine (eisprong stimulatie)
HLA	Human leukocyten antigen
HSC	Hematopoëtische stamcellen
ICSI	Intra cytoplasmatische sperma injectie (vorm van IVF)
IGZ	Inspectie voor de gezondheidszorg
Imputabiliteit	Toeschrijfbaarheid
IUI	Intra Uteriene Inseminatie
IVF	In vitro fertilisatie
KID	Kunstmatige inseminatie donorsperma
KLEM	Vereniging voor klinische embryologie
Kliniek	Gespecialiseerd ziekenhuis dat zich richt op één vakgebied
Lareb	Bijwerkingencentrum voor geneesmiddelen
Luteale fase	Fase in menstruele cyclus vanaf de eisprong tot de menstruatie
MESA	Microchirurgische epididymale sperma aspiratie
Mono-zygotisch	Ontstaan uit één bevruchte oöcyt, ééneiig

Morbiditeit	Mate van ziekte
Mortaliteit	Overlijden
NL	Nederland
NOTR	Nederlands oogheelkundig transplantatie register
NVMM	Nederlandse vereniging voor medische microbiologie
NVOG	Nederlandse vereniging voor obstetrie en gynaecologie
OHSS	Ovarieel hyperstimulatiesyndroom
OK	Operatiekamer
Oöcyten	Eicellen
Orgaanbank	Een erkende weefselinstelling die lichaamsmaterialen in ontvangst neemt na het verkrijgen daarvan
Pathogenen	Ziekteverwekker van biologische oorsprong
PBSC	Perifere bloedstamcellen
PESA	Percutane epididymale sperma aspiratie
PGD	Preïmplantatie genetische diagnostiek
PID	Pelvic inflammatory disease
PN	Pro Nuclei, celkernen
Semen	Sperma of zaadcellen
SOHO V&S	Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (EU project 2010-2013)
TESE	Testiculaire sperma-extractie
TIA	Transient ischemic attack, tijdelijke afsluiting van een bloedvat in de hersenen
Verkrijgen	Een proces waardoor lichaamsmateriaal of een gedoneerd orgaan beschikbaar komt
Vitrificeren	Zeer snelle cryopreservatie gebruikt voor invriezen van m.n. eicellen
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Weefselinstelling	Een weefselbank, een ziekenhuisafdeling of een andere instantie waar werkzaamheden met betrekking tot het bewerken, conserveren, bewaren of distribueren van lichaamsmateriaal worden uitgevoerd
WMDA	World Marrow Donor Association
Wkkgz	Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (voorheen Kwaliteitswet zorginstellingen)
Wvkl	Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal
ZBC	Zelfstandig behandelcentrum
ZH	Ziekenhuis
Zona pellucida	Eiwitschil rond oöcyt of embryo

**TRIP Nationaal bureau
voor hemo- en biovigilantie**

Schuttersveld 2
2316 ZA Leiden
Email: info@tripnet.nl
www.tripnet.nl

