

TRIP RAPPORT 2017

Biovigilantie

Uitgebreide versie



TRIP RAPPORT 2017

Biovigilantie

Uitgebreide versie

Het TRIP rapport 2017 Biovigilantie in Nederland verschijnt onder redactie en verantwoordelijkheid van de Stichting TRIP (Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten).



Dagelijks Bestuur Stichting TRIP

Namens

Dr. M.R. Schipperus	Voorzitter
Dr. J.W.P.H. Soons	Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek, secretaris
Mw. Dr. K.M.K. de Vooght	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, penningmeester

Advieskamer Biovigilantie

Dr. J.A. Bekkers	Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie, vice-voorzitter Advieskamer Biovigilantie
Mw. Prof. Dr. A. Brand	Nederlandse Internisten Vereniging
Mw. Dr. J.H. van Doorninck	Vereniging voor Klinische Embryologie (vanaf januari 2018), plaatsvervangend lid
Mw. Dr. A.L. de Goede	Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers
Dr. T. Gosens	Nederlandse Orthopaedische Vereniging
Dr. P.M.W. Janssens	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie-SIG Gameetdonatie, voorzitter Advieskamer Biovigilantie
Dhr. S. van Kats	ETB-BISLIFE, divisie musculoskeletale weefsels
Mw. Dr. P.A. Kramer	Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland
Dr. R. van Leiden	Nederlandse Transplantatie Stichting (vanaf juni 2017)
Mw. Dr. M. Nijs	Vereniging voor Klinische Embryologie (vanaf januari 2018)
Mw. Dr. C.D. Richters	ETB-BISLIFE, divisie huid, cornea en (vanaf 2018) hartkleppen
Mw. Dr. W.J. Rijnveld	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
Dr. I. Schipper	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Dr. P.J. Schoen	Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
Dr. D. Versteeg	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Dr. S.M. Weima	Vereniging voor Klinische Embryologie (tot januari 2018)
Prof. Dr. P.P.M. van Zijl	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

Raad van Advies

Mw. Dr. R.M.Y. Barge	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
Drs. J.R. van Diermen	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (tot april 2017)
Mw. Drs. M.S. Prins	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (vanaf oktober 2017)
Dr. J.T. Tamsma	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (tot januari 2018)
Mw. Dr. D.C. Thijssen-Timmer	Raad van Bestuur Sanquin

Beschermvrouwe

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

Bureau TRIP

Mw. Drs. A.G. Bokhorst	Directeur
Mw. Dr. J.C. Wiersum-Osselton	Landelijk coördinator
Mw. Drs. A.J.W. van Tilborgh-de Jong	Senior hemovigilantie-arts
Mw. Drs. P.Y. Zijlker-Jansen	Hemovigilantie- en biovigilantie-arts (tot november 2017)
Mw. M.J. Happel-van 't Veer	Coördinator biovigilantie
Mw. Dr. S.M. van Walraven	Beleidsmedewerker biovigilantie
Mw. I.C. van Veen-Rottier	Office Manager
Drs. N. Saadah	Stafmedewerker (vanaf oktober 2017)
Drs. M. Wilson	Onderzoeker in opleiding

Inhoud

Inleiding	4
Bevindingen en aanbevelingen	5
1 Meldingen	7
1.1 Geregistreerde meldingen 2017	7
1.2 Nagekomen meldingen 2016	8
2 Weefsels en cellen	9
2.1 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	9
2.2 Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel	22
2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels	29
2.4 Oculair weefsel	33
2.5 Cardiovasculair weefsel	36
2.6 Huid	37
2.7 Overige weefsels en cellen	39
3 De uitdaging van donorvigilantie	40
3.1 Inleiding	40
3.2 Donorvigilantie in de EU	42
3.3 Donatie van gameten	43
3.4 Donatie van hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen	46
3.5 Donatie van overige weefsels en cellen	49
3.6 Uitdaging voor de toekomst	50
4 Participatie	51
4.1 Weefselinstellingen	51
4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal	52
Bijlagen	54
1 Over TRIP	54
2 Het melden van voorvallen en bijwerkingen	56
3 Definities en meldcriteria	58
4 Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen conform EU wetgeving	60
5 Lijst van begrippen en afkortingen	61



Inleiding

Met dit TRIP rapport 2017 Biovigilantie wordt voor het elfde achtereenvolgende jaar verslag gedaan van de meldingen van voorvallen en bijwerkingen die optreden bij de toepassing van menselijke weefsels en cellen en de participatiegegevens van weefselinstellingen en zorginstelling die betrokken zijn bij de keten van weefsel- en celtransplantatie.

In 2017 zijn 93 meldingen ontvangen waarvan 31 meldingen ernstig zijn. Het aantal meldingen is in de lijn van de voorafgaande jaren (2016: 80, 2015: 120 meldingen inclusief nagekomen meldingen). Daarnaast zijn nog drie meldingen uit 2016 ontvangen. De meldingen van 2017 worden in dit rapport nader besproken. De participatie van weefselinstellingen, ziekenhuizen en klinieken is stabiel en bijna volledig. De participatie van de bij TRIP geregistreerde orale implantologiepraktijken is gestegen naar 94%. De biovigilantie-participatiegraad van Nederlandse instellingen is hiermee het hoogste in de EU.

Bij de geassisteerde voortplanting zijn, in tegenstelling tot voorgaande jaren, de meeste meldingen gedaan in de categorie 'Congenitale afwijking'. Hiervan zijn tien meldingen als ernstig beoordeeld omdat hierbij een (mogelijke) genetische factor betrokken is (zie Bijlage 3, Tabel 39). Voorheen was het aantal meldingen aangaande 'Verlies van cellen of weefsel(s)' het grootst.

Het aantal meldingen van bacteriële contaminatie bij stamcelproducten is in 2017 gestegen. Daarnaast valt het aantal meldingen van non-engraftment na transplantatie met navelstrengbloed op. Slechts één melding betrof een donatiecomplicatie.

In 2017 zijn vier meldingen geregistreerd als 'Risico overdracht overige aandoening' bij corneatransplantaties. Omdat cornea's kort houdbaar zijn (maximaal vier weken), gebeurt het regelmatig dat obductiegegevens van de donor pas na transplantatie bekend zijn. Uit obductie kan blijken dat er contra-indicatie voor donatie was omdat de donor een overdraagbare ziekte had welke in de lijst van contra-indicaties voor weefseldonatie is opgenomen. Hierbij is echter het risico op overdracht middels cornea transplantatie praktisch uitgesloten.

Hoofdstuk 3 is gewijd aan donorvigilantie. In het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006, artikel 1.1 vallen ook ernstige bijwerkingen bij donoren (donatiecomplicaties) onder de definitie van een ernstige ongewenste bijwerking. In de 'Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC' wordt gevraagd ook ernstige donatiecomplicaties te melden, waaronder ook medicamenteuze stimulatie en schade aan de donor vallen. Ook TRIP ontvangt meldingen van donatiecomplicaties die in dit hoofdstuk in een meerjarenoverzicht worden besproken en daarnaast ook overzichten uit de EU-rapportage en de NOTIFY Library. Bescherming van de donor en de daarbij behorende vigilantie is voor TRIP een belangrijk aandachtspunt binnen de 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 aantonen alsmede het verder verhogen van de veiligheid en kwaliteit van de keten van menselijk lichaamsmateriaal.

Bevindingen en aanbevelingen

Bevindingen 2017

- 1 De meeste meldingen betreffen hematopoëtische stamcellen (HSC). In totaal werd 15 keer een bacteriële contaminatie van een HSC-transplantaat gemeld, waarvan acht keer in beenmerg. Sinds het begin van biovigilantie (2006) in Nederland werd een dergelijk hoog aantal contaminaties nog niet geregistreerd.
- 2 In totaal werden zeven meldingen in de categorie 'Onvoldoende groei/engraftment' ontvangen waarvan zes na toediening van navelstrengbloed. Er kon geen onderling verband worden vastgesteld tussen de vijf gevallen die in hetzelfde centrum zijn opgetreden.
- 3 De grootste groep meldingen bij geassisteerde voortplanting in 2017 is geregistreerd als 'Congenitale afwijking' (14). Dit is het hoogste aantal meldingen van congenitale afwijkingen in één jaar tot nu toe.
- 4 Er is een sterke daling van het aantal meldingen van 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij oöcyten en embryo's te zien. Met name het aantal bewerkingfouten waarbij o.a. kweekschaltjes zijn gevallen is afgenomen.
- 5 Drie meldingen bij geassisteerde voortplanting betroffen bacteriële contaminaties van embryokweken ten gevolge van gecontamineerd semen. De contaminaties zijn ontstaan bij semenproductie, door mogelijk onvoldoende hygiënisch handelen van de mannelijke partner.
- 6 Er zijn twee meldingen ontvangen over musculoskeletale weefsels waarbij transplantaten zijn gebruikt na de uiterste bewaardatum.
- 7 In 2017 zijn vier meldingen ontvangen betreffende 'Risico overdracht overige aandoening' bij corneatransplantaties, waarvan drie producten afkomstig van donoren met een risico op hematologische maligniteiten betreffen. Omdat cornea's kort houdbaar zijn (maximaal vier weken), gebeurt het regelmatig dat obductiegegevens van de donor pas na transplantatie bekend zijn.
- 8 De participatie van orale implantologiepraktijken die bij TRIP geregistreerd zijn is gestegen naar 94%. Hiermee komt de totale participatie van weefselinstellingen, ziekenhuizen, klinieken en praktijken op 97%.

Aanbevelingen 2017

- 1 Met de toename van het gebruik van donor gameten zal ook het aantal meldingen van congenitale (genetische) afwijkingen waarschijnlijk toenemen. Door melding van congenitale afwijkingen aan TRIP kunnen de risico's op (herhaalde) overdracht van genetische aandoeningen gemonitord worden.
- 2 Om bacteriële contaminaties bij embryokweken zoveel mogelijk te voorkomen dient de mannelijke partner bij semenproductie afdoende hygiënische voorzorgsmaatregelen te nemen. Hier dient duidelijk voorlichting over gegeven te worden.
- 3 Ziekenhuizen, klinieken en praktijken die musculoskeletale weefsels op voorraad hebben, dienen een controle-stap in te bouwen op verloopdatum alvorens producten worden getransplanteerd. Transplantaten die de uiterste bewaardatum hebben gepasseerd dienen uit de voorraad genomen te worden.

- 4 Goede donorzorg vraagt inzicht in bijwerkingen bij de donor en voorvallen bij donatie (zgn. donatie-complicaties). Het belang van het melden van donatiecomplicaties moet bekend zijn bij eenieder die betrokken is bij de zorg voor levende donoren.

Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen in het TRIP rapport 2016

In het TRIP rapport Biovigilantie 2016 zijn zes aanbevelingen gedaan. De aanbevelingen waarbij zich relevante ontwikkelingen hebben voorgedaan worden hier vermeld.

- 1 Congenitale afwijkingen die (mogelijk) genetisch zijn, bij foetus of neonat na fertiliteitsbehandelingen waarbij donor gameten zijn gebruikt, zijn volgens de EU-criteria ernstige voorvallen en dienen ook aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg gemeld te worden.

Ontwikkeling: In 2017 zijn 15 meldingen ontvangen in de categorie 'congenitale afwijking'. Dit is een sterke toename ten opzichte van voorgaande jaren die mogelijk te verklaren is door voorlichting door TRIP en bewustwording van de weefselinstellingen van de verplichting tot het melden van congenitale afwijkingen na het gebruik van donor gameten bij geassisteerde voortplanting.

- 2 Aan recalls van leveranciers van materialen die gebruikt worden voor het bewerken of opslaan van humaan lichaamsmateriaal moet direct gehoor worden gegeven; alle betrokken materialen moeten zorgvuldig worden verwijderd, vernietigd of geretourneerd.

Ontwikkeling: Er zijn in 2017 geen meldingen ontvangen waarbij na recalls van materialen die gebruikt worden voor het bewerken of opslaan van humaan lichaamsmateriaal, toch nog gebruik is gemaakt.

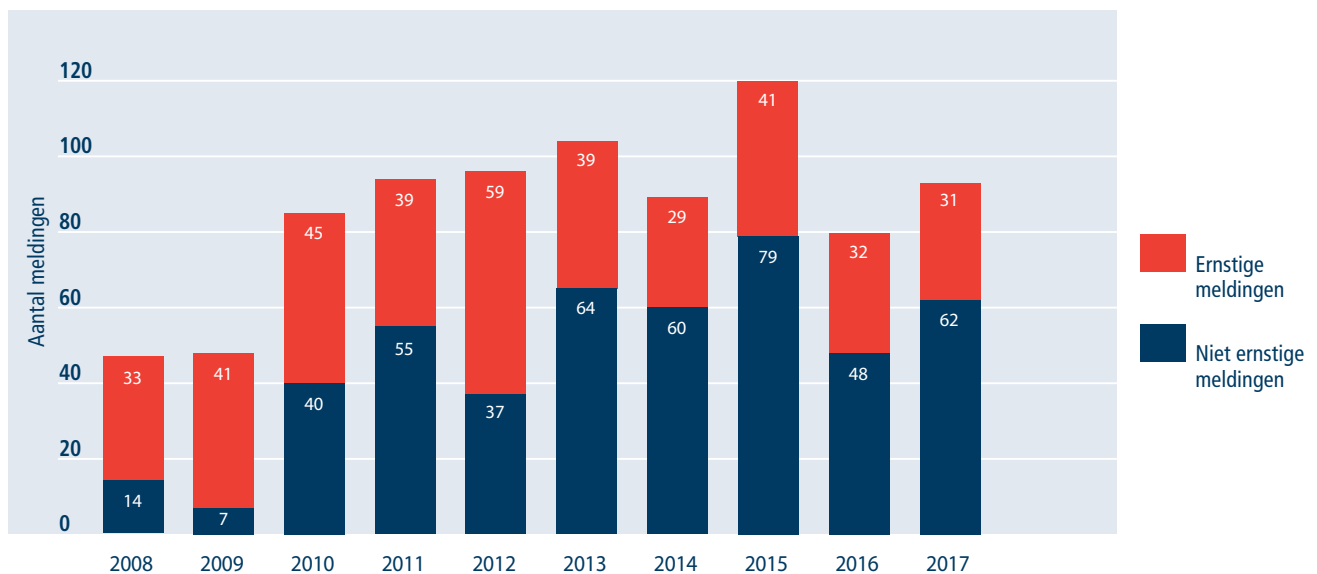
- 3 Het verdient aanbeveling om het optreden van scheuren bij allogene pezen tijdens de voorbereiding en bij toepassing altijd te melden aan de weefselinstelling, ook indien er geen gevolg is voor de patiënt. Dit om inzicht te krijgen in de incidentie van het probleem.

Ontwikkeling: In 2017 zijn geen meldingen ontvangen betreffende het scheuren van pezen.

Meldingen 2017

1.1 Geregistreerde meldingen 2017

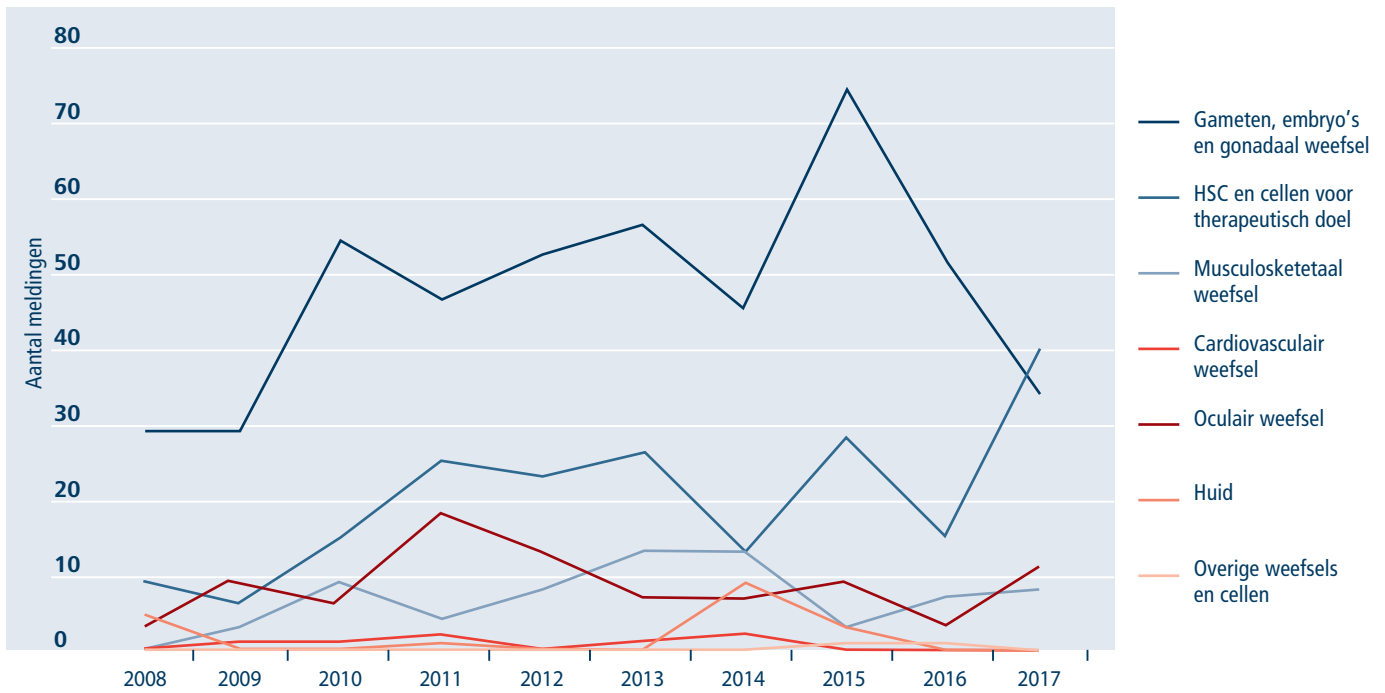
In het meldjaar 2017 zijn 93 meldingen ontvangen van voorvallen en bijwerkingen bij het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren, distribueren en toepassen van humane weefsels en cellen. Het zijn 83 voorvallen (89%) en tien bijwerkingen (11%), waaronder één donatiecomplicatie. De sluitingsdatum voor het includeren van meldingen in het rapport 2017 en de EU-rapportage was 1 maart 2018. Van het totale aantal meldingen zijn 31 meldingen (33%) beoordeeld als ernstig (zie Bijlage 3). Deze ernstige meldingen zijn opgenomen in het jaaroverzicht voor de Europese Commissie (zie Bijlage 4). Er is een toename van het aantal meldingen te zien ten opzichte van 2016 maar het aantal is vergelijkbaar met daaraan voorafgaande jaren. Er is met name een groot aantal meldingen betreffende hematopoëtische stamcellen ontvangen (43%, 40 van totaal 93 meldingen). Ook is een toename te zien in het aantal meldingen van voorvallen en bijwerking bij oculair weefsel ten opzichte van 2016. De afname van meldingen op het gebied van geassisteerde voorplanting zet ook in 2017 door. Figuur 1 toont het aantal ontvangen meldingen in de afgelopen tien jaar, onderverdeeld naar ernstig en niet ernstig en in Figuur 2 naar weefsel- of celttype. Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal meldingen in 2017 per type menselijk lichaamsmateriaal.



Figuur 1. Aantal ontvangen meldingen in de periode 2008-2017

Tabel 1. Overzicht meldingen per type weefsel of cellen in 2017

	Totaal	Niet ernstig	Ernstig
Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	34	14	20
Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel	40	38	2
Bot en ander musculoskeletaal weefsel	8	6	2
Huid	0	0	0
Oculair weefsel	11	4	7
Cardiovasculair weefsel	0	0	0
Overige weefsels en cellen	0	0	0
Totaal	93	62	31



Figuur 2. Aantal meldingen per weefsel/celtype per meldjaar, 2008-2017

1.2 Nagekomen meldingen 2016

Na de sluitingsdatum voor het Biovigilantie rapport 2016 zijn nog drie meldingen ontvangen. Dit zijn drie voorvallen die alle als ernstig voorval zijn beoordeeld. Eén nagekomen melding betrof een ernstig voorval aangaande het verlies van autologe perifere bloedstamcellen, waardoor een eventuele tweede transplantatie niet meer kon worden uitgevoerd. Eén melding betrof een genetische aandoening bij de neonaat na gebruik van donor semen. De derde nagekomen melding betrof een bacteriële contaminatie van semen waardoor de IUI-behandeling niet kon plaatsvinden na hormonale stimulatie. Het totaal aantal meldingen van 2016 komt hiermee op 80 waarvan 32 meldingen (40%) ernstige voorvallen of bijwerkingen zijn.

Figuur 3 toont het aantal nagekomen meldingen per meldjaar over de afgelopen tien jaar. In 2013 is met succes een aanbeveling gedaan over nagekomen meldingen en worden melders jaarlijks verzocht om voorvallen en bijwerkingen tijdig te melden.



Figuur 3. Aantal nagekomen meldingen in de periode 2007-2016

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 2017 worden schematisch weergegeven en geanalyseerd. Enkele meldingen worden als casuïstiek uitgelicht.

2.1 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel

In 2017 werden in Nederland in 13 laboratoria (weefselinstellingen) voor zowel intra-uteriene inseminaties (IUI) als in vitro fertilisatie (IVF) en intra cytoplasmatische sperma injectie (ICSI) bewerkingen uitgevoerd (IVF-laboratoria). Naast gameten uit eigen kliniek bewerken zij vaak ook gameten van patiënten uit andere klinieken (transportklinieken). Eén laboratorium had voorheen een erkenning voor bewerking van semen én oöcyten maar voerde niet zelf de inseminatie bij IVF of ICSI uit (IVF-voorbereidingslaboratorium). In 2017 heeft deze kliniek een volledige erkenning voor IVF gekregen. Daarnaast zijn er 57 erkende weefselinstellingen, veelal klinisch chemische laboratoria, waar alleen semen wordt bewerkt voor IUI (semenlaboratoria). Indien een semenlaboratorium een erkenning heeft als orgaanbank, mag daar ook (donor) semen worden opgeslagen. Vijf laboratoria hebben hiervoor een erkenning (zie Tabel 4).

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 2 en 3 zijn cijfers van bewerking en distributie respectievelijk toepassing weergegeven. Het verschil tussen bewerkt en gedistribueerd semen is grotendeels te verklaren doordat semen dat voor IVF/ICSI gebruikt wordt niet gedistribueerd wordt en door de opslag van gecryopreserveerd semen. Oöcyten worden alleen gedistribueerd als ze vervoerd worden naar een ander fertiliteitslaboratorium of ontdoodd worden na cryo-preservedie. Het verschil tussen het aantal gedistribueerde en toegepaste cryo-embryo's is gelegen in het feit dat niet alle cryo-embryo's na ontdooien levensvatbaar zijn en dat alleen geschikte

Tabel 2 a-b-c. Bewerking en distributie van gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2016

Type semen en testiculair weefsel	Weefselinstellingen	Bewerkt		Gedistribueerd				
		Uit NL	Uit EU	Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Partner semen vers voor cryo	69	39291	0	Monster	27740	68	0	27808
Donor semen vers en cryo	17	6733	2760	Monster	7239	17	0	7256
Partner semen MESA/PESA of TESE vers en cryo	11	1174	6	Punctie of biopt	655	35	0	690
Donor semen MESA/ PESA/ TESE vers en cryo	2	12	0	Punctie of biopt	4	0	0	4
Testiculair weefsel	2	30	0	Transplantaat	0	0	0	0

Type oöcyten en ovarieel weefsel	Weefselinstellingen	Bewerkt		Gedistribueerd				
		Uit NL	Uit EU	Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Eigen oöcyten vers en cryo	13	99762	9	Oöcyt	600	7	0	607
Donor oöcyten vers en cryo	11	1378	0	Oöcyt	206	0	0	206
Ovarieel weefsel	3	710	0	Transplantaat	18	0	0	18

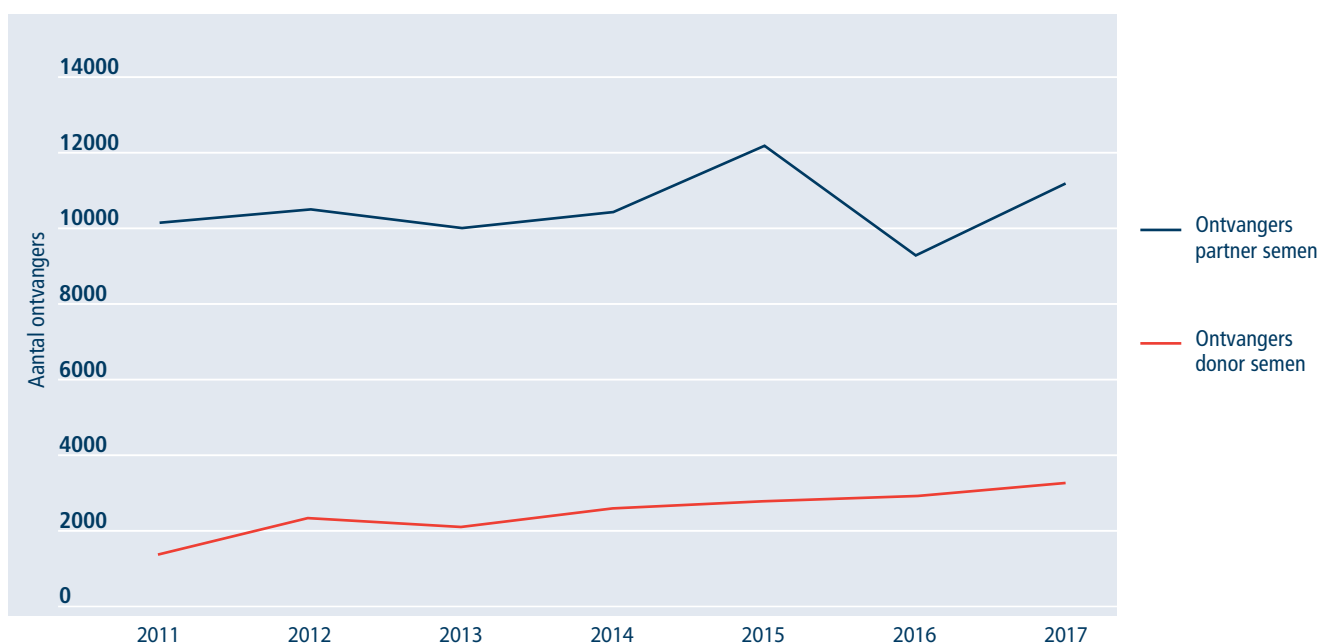
Type embryo's	Weefsel- instellingen	Bewerkt		Gedistribueerd				
		Uit NL	Uit EU	Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Embryo's eigen vers en cryo	13	58723	2	Embryo	28737	24	5	28766

In 2017 is, in overleg met de beroepsgroep, gekozen voor een versoerde opgave van bewerkings-, distributie- en transfercijfers van embryo's die deels of geheel zijn ontstaan uit donor gameten. In voorgaande jaren werd semen onderverdeeld in vers en cryo en in soort behandeling (IUI of IVF/ICSI). Oöcyten werden gespecificeerd in vers en cryo. Embryo's werden in vers en cryo opgesplitst en in bron (eigen met partner, donor gameet of gameten). De huidige opgave voldoet aan de minimumeisen van de EU-rapportage.

Tabel 3. Toepassing van semen, embryo's en gonadaal weefsel in 2017

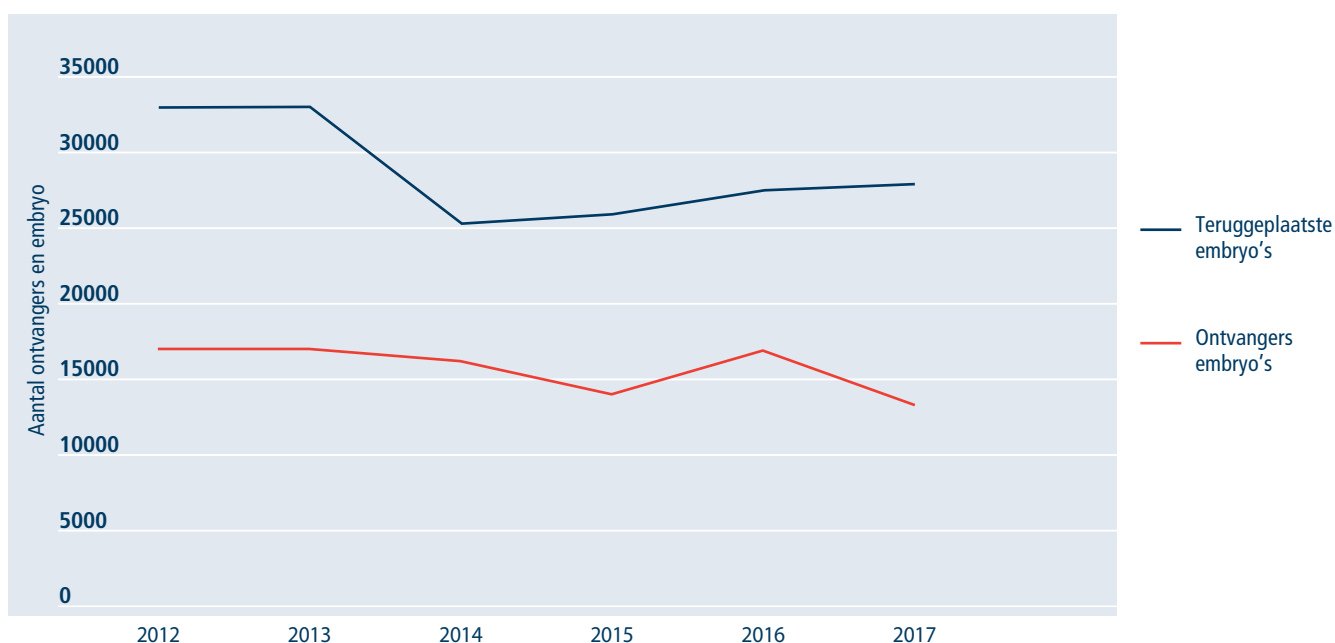
Type	Zieken- huizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Partner semen vers en cryo	75	11373	Inseminatie	26540	0	0	26540
Donor semen vers en cryo	18	3285	Inseminatie	5854	2516	0	8370
Embryo's vers en cryo	13	13280	Embryo	27866	0	0	27866
Ovarieel weefsel	2	3	Transplantaat	18	0	0	18
Testiculair weefsel	0	0	Transplantaat	0	0	0	0

Sinds 2011 heeft TRIP voldoende complete cijfers van IUI en KID behandelingen. Het aantal vrouwen dat geïnsemineerd wordt met partner semen is rond de 10.000 per jaar. Het aantal vrouwen dat met donor semen geïnsemineerd wordt is sinds 2011 van 1400 toegenomen naar ruim 3200 in 2017 (Figuur 4).



Figuur 4. Aantal ontvangers van partner en donor semen in de periode 2011-2017

Het aantal teruggeplaatste embryo's is tussen 2012 en 2014 afgenomen van 33.000 naar ongeveer 25.000 en neemt daarna weer iets toe (Figuur 5). Het aantal ontvangers is echter ongeveer gelijk gebleven. Dit kan verklaard worden door de afname van transfers met twee embryo's tegelijk en verbeterde zwangerschapsresultaten.



Figuur 5. Aantal teruggeplaatste embryo's en ontvangers in de periode 2012-2017

Noot: vanaf 2012 hebben de IVF-laboratoria voldoende volledige cijfers beschikbaar gesteld.

IVF cijfers 2016: recordaantal kinderen bij geringe toename behandelcycli en meerlingen

Het overall zwangerschapspercentage na IVF is in Nederland nog nooit zo hoog geweest als in 2016. Hierbij is het meerlingpercentage, wat als complicatie van een IVF/ICSI-behandeling wordt gezien, licht gestegen. Het overall succespercentage van IVF/ICSI per cyclus nam in 2016 ten opzichte van 2015 toe van 32,6% naar 34,2%. Het percentage IVF-meerlingen nam weliswaar toe van 3,5% naar 3,8%, maar is in Europees opzicht nog altijd laag.

In 2016 is het aantal 'verse' IVF/ICSI-behandelingen t.o.v. 2015 met 3% toegenomen tot 14.584, waarbij het aantal IVF-baby's met 5.174 (+8%) nog nooit zo hoog was. Hiermee was één op de 30 baby's in Nederland een IVF-kind.

Volgens dr. Jesper Smeenk, gynaecoloog in het Elisabeth Twee Steden Ziekenhuis te Tilburg en samensteller van de rapportage is de toegenomen kans op een zwangerschap vooral te danken aan de betere resultaten die zijn behaald met embryo's die ingevroren zijn bewaard. Het totaal aantal zwangerschappen dat voortkomt uit een zogeheten cryo-cyclus is met 10% toegenomen en inmiddels opgelopen tot bijna 40% van het totale aantal zwangerschappen na IVF of ICSI. Aangezien de hormonale belasting en de risico's voor een vrouw van een dergelijke cyclus veel lager zijn, betekent ook dit gezondheidswinst. Bron: NVOG website, geplaatst op 1 december 2017

Meldingen

In 2017 heeft TRIP 34 meldingen ontvangen over procedures of toepassingen van gameten, embryo's en/of gonadaal weefsel tijdens geassisteerde voortplanting. Alle 34 meldingen zijn voorvallen waarvan 20 (59%) ernstige voorvallen. Het aantal meldingen is, op 2015 na waarin een eenmalig stijging te zien was, vergelijkbaar met de daaraan voorafgaande jaren (zie Figuur 2). Tabel 4 geeft een overzicht van het

aantal ontvangen meldingen in 2017 van de verschillende fertiliteitslaboratoria. Drie IVF-laboratoria en 46 semenlaboratoria hebben aangegeven dat zich geen (ernstige) voorvallen of bijwerkingen hebben voorgedaan in 2017.

Tabel 4. Overzicht meldingen 2017 van fertiliteitslaboratoria

Fertiliteitslaboratoria	Aantal in NL	Meldingen door	Aantal meldingen 2017	Aantal nagekomen meldingen 2016
IVF-laboratoria	13	10 (77%)	20	1
Semenlaboratoria	57	10 (18%)	14	1
Totaal	70	20 (29%)	34	2

Bijwerkingen

In 2017 zijn géén bijwerkingen of donatiecomplicaties gemeld. In de afgelopen tien jaar zijn 21 bijwerkingen (waaronder 16 donatiecomplicaties) bij geassisteerde voortplanting aan TRIP gemeld. Tabel 5 geeft hiervan een overzicht.

Tabel 5. Meldingen van bijwerkingen in de periode 2008-2017

Categorie bijwerking	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Totaal
Overige reactie	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Post-transplantatie bacteriële besmetting	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	3
Donatiecomplicatie*	0	0	0	0	0	0	0	11	5	0	16
Totaal	1	0	1	1	0	0	1	11	6	0	21

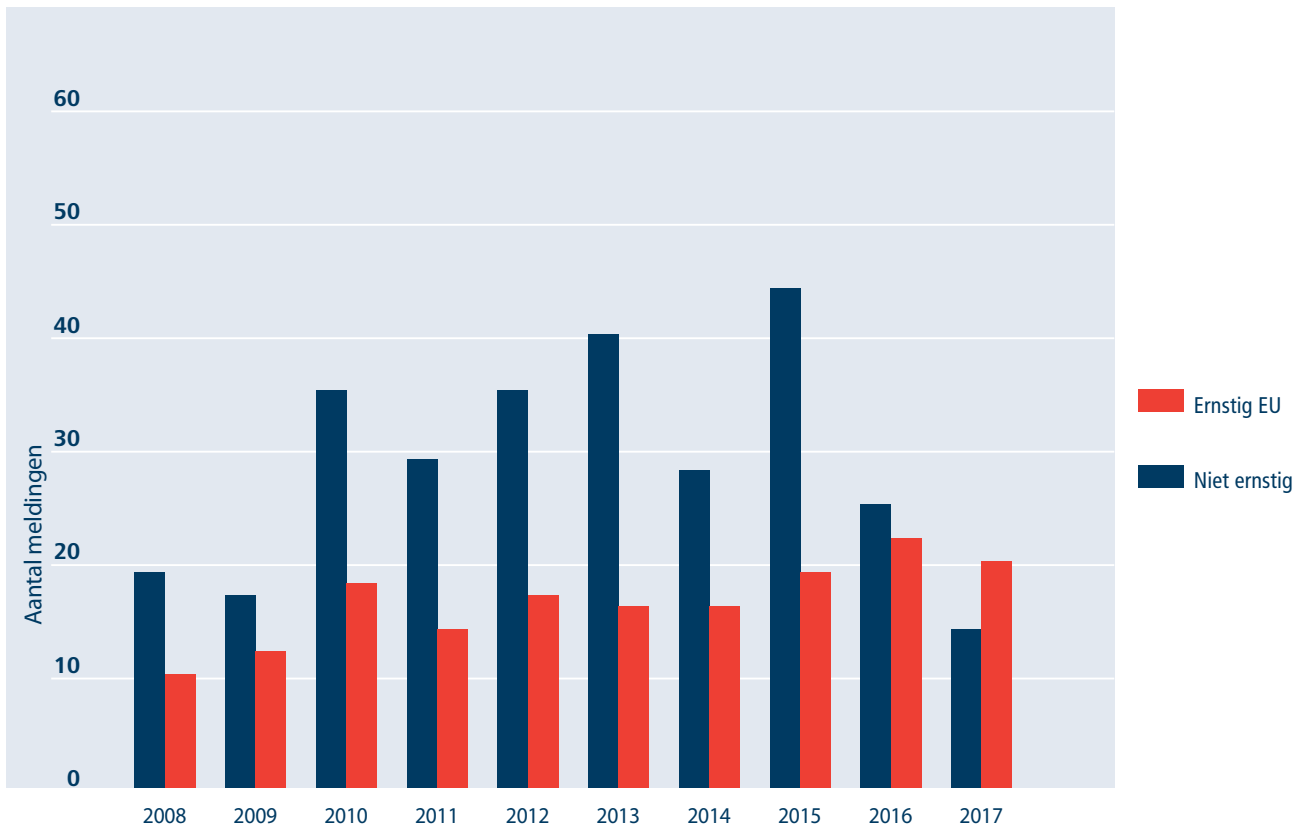
* Donatiecomplicaties worden sinds 2015 gemeld

In Hoofdstuk 3 wordt uitgebreider ingegaan op donorvigilantie en donatiecomplicaties bij geassisteerde voortplanting.

Voorvallen

In 2017 zijn 34 voorvallen gemeld die betrekking hebben op gameten en embryo's. Hiervan zijn 20 (59%) meldingen beoordeeld als ernstig voorval. Voor geassisteerde voortplanting zijn specifieke criteria geformuleerd voor het beoordelen van de ernst van een voorval of bijwerking. Voorvallen met verlies van een gehele voortplantingscyclus en de overdracht van (mogelijk) genetische aandoeningen bij gameet- en embryodonatie worden als ernstig beoordeeld en zijn daarom ook meldingsplichtig. Tot en met 2016 is de richtlijn van de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM) aangehouden voor deze beoordeling, die een sterk verlaagde kans op zwangerschap als criterium hanteerde. Vanaf 2017 worden alleen het aantal ernstige meldingen volgens de huidige richtlijnen en criteria vermeld in tabellen en figuren.

In Figuur 6 zijn de meldingen van voorvallen te zien die ontvangen zijn in de periode 2008-2017, ingedeeld volgens de criteria voor een ernstig voorval van de Europese Commissie (EC). Het aantal ernstige voorvallen is vergelijkbaar met voorgaande jaren. In 2017 is voor de eerste keer het aantal meldingen dat als ernstig is beoordeeld hoger dan het aantal niet ernstige meldingen. In de nieuwe 'Kwaliteitsnormen voor het laboratoriumdeel van in vitro fertilisatie' uit 2017 worden de criteria van de 'Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC' van de EU aangehouden voor het melden van ernstige voorvallen en bijwerkingen.

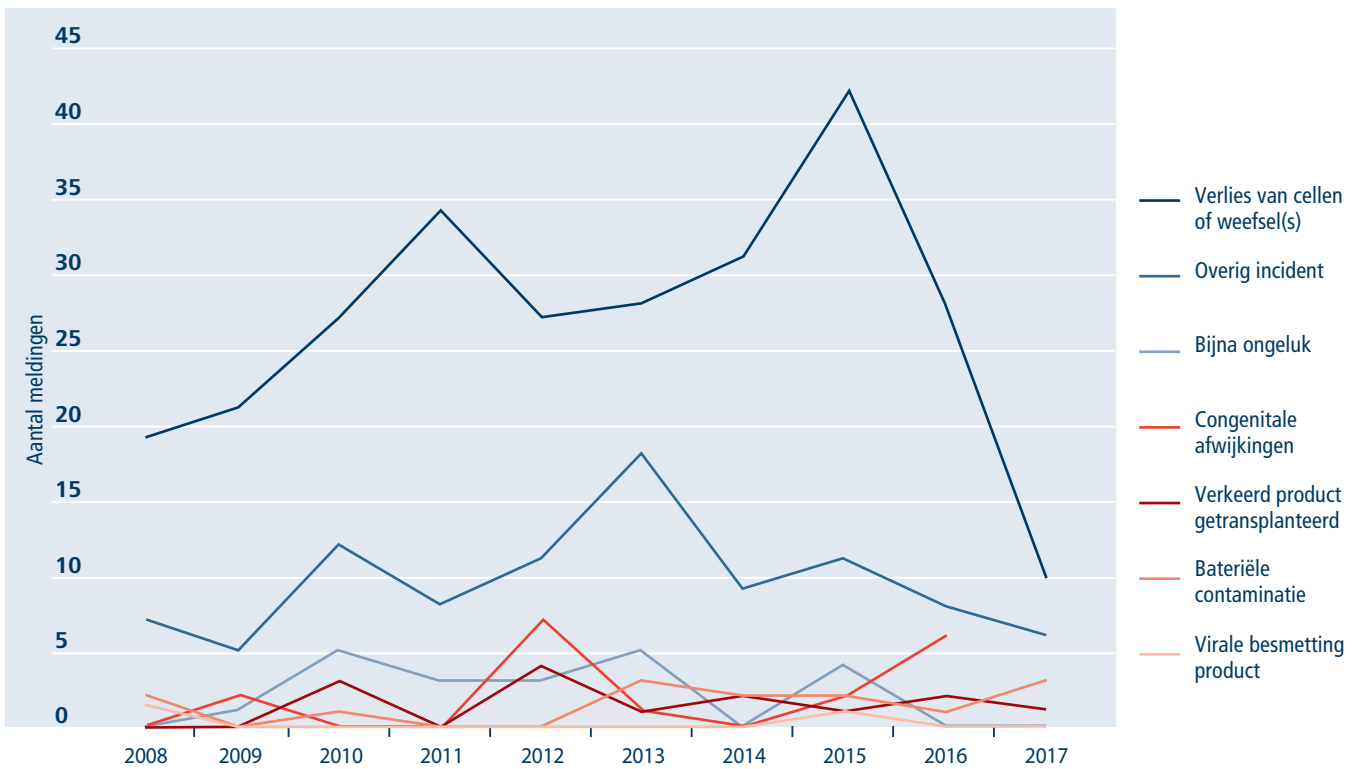


Figuur 6. Aantal meldingen van voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2008-2017

Tabel 6 toont de voorvallen per soort reproductieve cellen of weefsel, type voorval en ernst. Figuur 7 toont de verdeling van de voorvallen in de periode 2008-2017. Tot 2017 was het aantal voorvallen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' het grootst. In 2017 zijn voor het eerst de meeste meldingen ingedeeld in de categorie 'Congenitale afwijking'. Dit kan te verklaren zijn doordat er een toename is van het gebruik van donor gameten en het bewustzijn van de verplichting deze voorvallen te moeten melden is toegenomen.

Tabel 6. Overzicht voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2017

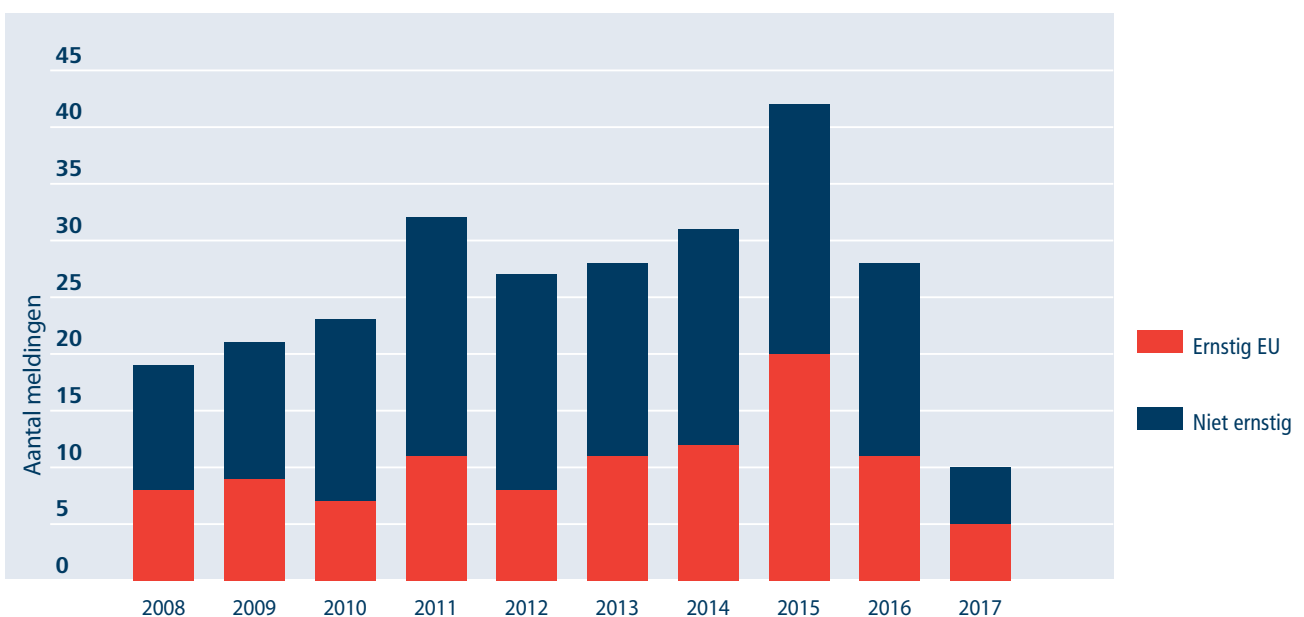
Soort weefsel	Type voorval	Totaal	Ernstig EU
Semen	Verlies cellen of weefsel(s)	5	2
	Overig incident	5	0
	Verkeerd product getransplanteerd	1	1
	Congenitale afwijking	12	9
Oöcyten	Verlies cellen of weefsel(s)	3	3
	Overig incident	1	1
	Congenitale afwijking	1	0
Embryo's	Verlies cellen of weefsel(s)	2	0
	Bacteriële contaminatie product	3	3
	Congenitale afwijking	1	1
Totaal		34	20



Figuur 7. Aantal meldingen per categorie voorval bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2008-2017

Verlies van cellen of weefsel(s)

In de voorgaande jaren varieerde het aantal meldingen in deze categorie tussen 19 en 42 (Figuur 7). In 2017 zijn tien meldingen geregistreerd als 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. Het aantal voorvallen in deze categorie is in 2017 afgenomen, met name het aantal niet ernstige meldingen. Verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel kan in bepaalde gevallen tot gevolg hebben dat een gehele voortplantingscyclus verloren gaat of voortplantingsweefsel of -cellen niet bewerkt en/of opgeslagen kunnen worden voor fertiliteitspreservatie. In zo'n geval is sprake van een ernstig voorval. Van de tien meldingen zijn er vijf als ernstig beoordeeld. Figuur 8 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' in de periode 2008-2017.



Figuur 8. Meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2008-2017

De meeste voorvallen (5) zijn bewerkingsfouten bij semen, oöcyten en embryo's. Met name het aantal bewerkingsfouten bij embryo's is aanzienlijk lager dan de voorgaande jaren. Er zijn in 2017 geen selectiefouten en beoordelingsfouten gemeld. Er was één identificatiefout bij oöcyten. Opvallend is dat in 2017 geen meldingen zijn ontvangen van het verlies van oöcyten of embryo's door het vallen van o.a. kweekschalmpjes. In het verleden zijn meerdere aanbevelingen gedaan voor het nemen van preventieve maatregelen ter voorkoming hiervan. Het vergeten van een handeling blijft, net als voorgaande jaren, de meest voorkomende bewerkingsfout. Casus 1 beschrijft de technische fout bij het opwerken van semen.

Casus 1. Gebarsten centrifugeerbuis

Tijdens het opwerken van partner semen voor IUI-behandeling ontstaat tijdens de eerste scheidingsstap een barst in één van de twee centrifugeerbuisen waardoor lekkage is ontstaan. Dit wordt waargenomen als de buis uit de centrifuge wordt gehaald (zie Afbeelding 1). De buis is bij aanvang van de centrifugatie niet gebarsten. Besloten wordt deze batch buizen niet meer te gebruiken en ook het semen in de gebarsten buis niet te insemineren.

Die dag wordt de IUI-behandeling van het paar waarbij het voorval zich voordeed met één in plaats van twee buizen, met voldoende spermatozoa, uitgevoerd. Een ander paar dat die dag een IUI-behandeling gepland heeft staan is doorverwezen naar een nabijgelegen ziekenhuis. De behandeling van een derde paar is uitgesteld tot de volgende dag na ontvangst van de nieuwe batch buizen.

Alle drie geplande IUI-behandelingen zijn doorgegaan. Daarom betreft dit geen ernstig voorval. Als de behandelingen niet uitgevoerd hadden kunnen worden zou hier sprake geweest zijn van een ernstig voorval.



Afbeelding 1. Foto van gebarsten centrifugeerbuis uit Casus 1

Congenitale afwijking

In het meldjaar 2017 zijn 14 meldingen geregistreerd als 'Congenitale afwijking'. Indien donatie van gameten of embryo's van niet-partner donor(en) heeft geleid tot de geboorte van een neonaat of het afbreken van een zwangerschap van een foetus met een (mogelijk) genetische afwijking is er sprake van een ernstig voorval met gevolg. Ook als bij een donor (niet partner) een genetische afwijking wordt vastgesteld na donatie van gameten of embryo's is er sprake van een ernstig voorval. In Tabel 7 worden de meldingen omschreven. Tien meldingen waarbij een (mogelijke) genetische factor betrokken is zijn als ernstig beoordeeld.

Tabel 7. Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' bij gameten en embryo's in 2017

Type gameet of embryo	Omschrijving
Donor semen	Kind geboren met verwijd linker- en rechter nierbekken, vergrote blaas en anusatresie. Geen genetische factor bij donor. Donor niet geblokkeerd
	Kind geboren met dubbel niersysteem rechts. Donor geblokkeerd*
	Kind geboren met mono-nier. Donor geblokkeerd*
	Op 20 weken echo complexe congenitale hartafwijking geconstateerd met VSD, ODB en OFO. Donor geblokkeerd*
	Twee kinderen geboren met Trigonocephalie (Craniosynostosis sutura metopica) van twee verschillende donoren. Beide donoren aanvankelijk geblokkeerd. Eén donor later gedeblokkeerd. Genetische factor is echter niet volledig uitgesloten (zie Casus 2)*
	Kind geboren met congenitale doofheid. Donor geblokkeerd*
	Kind geboren met Cystic Fibrosis. Ontdekt met hielprik. Donor blijkt drager (autosomaal recessief). Donor geblokkeerd*
	Kind geboren met Syndroom van Cowden ¹ . Donor is drager (afwijking van PTEN-gen, autosomaal dominant). Donor geblokkeerd*
	Kind (jongen) geboren met spierziekte van Duchenne. Moeder is geen draagster. Blijkt spontane mutatie (X-gebonden recessief). Donor niet geblokkeerd
Kind geboren met 22Q11 deletie. Donor geblokkeerd* Bij NIPT** trisomie 21 vastgesteld. Zwangerschap afgebroken. Donor heeft geen gebalanceerde translocatie. Niet geblokkeerd	
Partner oöcyt en donor semen	Na IVF met oöcyt van vrouwelijke partner en donor semen is een Spina bifida aperta zichtbaar bij echografie. Middels foetoscopische patchdichting hersteld bij amenorroeduur van 24 weken. Mogelijk foliumzuur-stofwisselingsziekte. Donor niet geblokkeerd
Embryo (eigen)	Kind geboren met ongebalanceerde translocatie waarbij van te voren PGD*** was uitgevoerd. Onduidelijk of hier sprake was van misdiagnose, mozaïek of spontane zwangerschap*

* *Ernstig*

** *Niet invasieve prenatale test voor testen van trisomie 13, 18 en 21*

*** *Preïmplantatie genetische diagnostiek*

¹ Het Syndroom van Cowden is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij gedurende het leven zowel goed- als kwaadaardige tumoren op verschillende delen van het lichaam kunnen ontstaan.

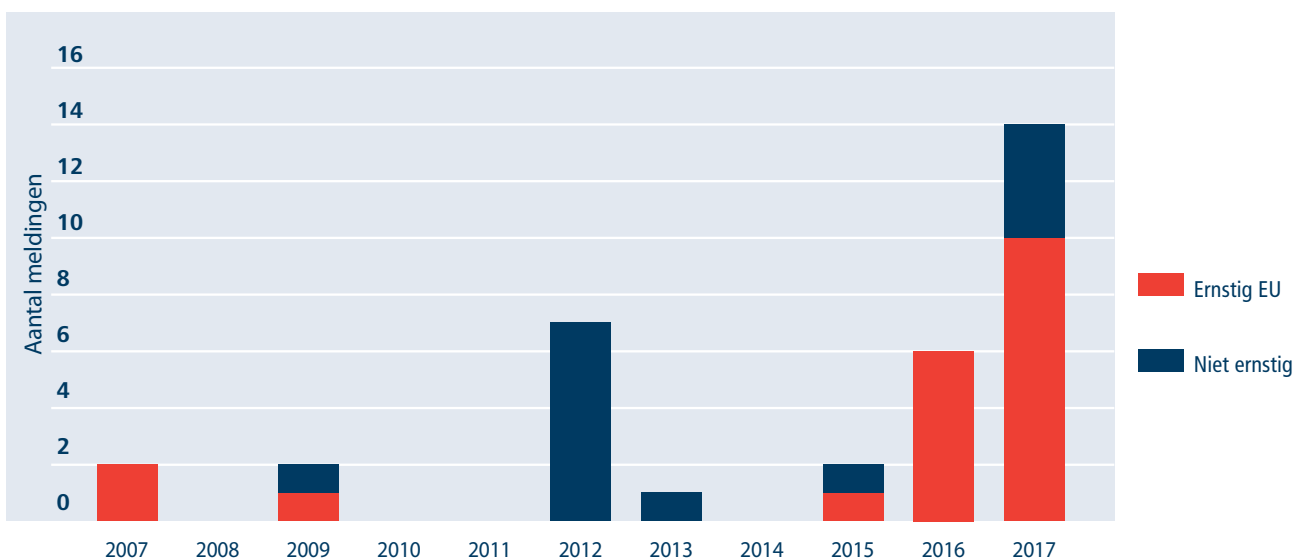
Casus 2 beschrijft de twee meldingen betreffende geboorte van twee kinderen met trigonocephalie.

Casus 2. Trigonocephalie

Na KID wordt een kind geboren. De baby valt op jonge leeftijd uit de wieg waarna controle bij de kinderarts volgt. Bij lichamelijk onderzoek wordt een prominente richel frontaal op de schedel gezien. Bij verder onderzoek blijkt dit een craniosynostosis sutura metopica te zijn. Dit geeft een driehoekige schedel: Trigonocephalie. Door de kinderneurochirurg wordt besloten op 1-jarige leeftijd te opereren. Er volgt een melding bij TRIP omdat een genetische component niet uitgesloten is (kans 10%). De donor wordt aanvankelijk geblokkeerd en na uitsluiting van genetische component gedeblokkeerd.

Twee maanden later ontvangt TRIP een tweede melding van een kind met Trigonocephalie na KID. De geboortedata van de kinderen liggen 3,5 maand uit elkaar. Er wordt nagegaan of het hier dezelfde donor betreft. Dit blijkt niet het geval. Ook deze tweede donor wordt geblokkeerd.

In Figuur 9 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2007-2017. Tabel 8 geeft een overzicht van de verschillende congenitale afwijkingen in de periode 2007-2017.



Figuur 9. Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2007-2017

Tabel 8. Overzicht gemelde congenitale afwijkingen in de periode 2007-2017

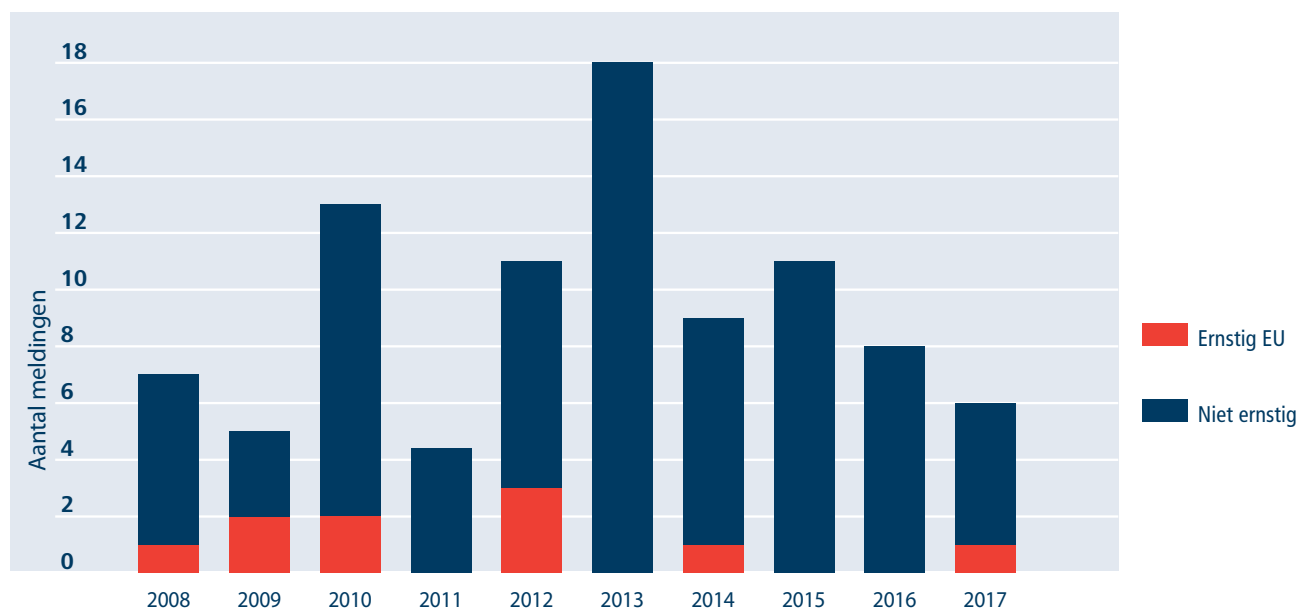
Overdracht genetische aandoening na KID, donor drager		Aantal
Cystic Fibrosis	Autosomaal recessief	2
Spinal Muscular Atrophy	Autosomaal recessief	1
Congenitaal defect van glycosylering	Autosomaal recessief	1
Oculocutaan albinisme	Autosomaal recessief	1
Sikkelceltrait	Autosomaal recessief	1
Syndroom van Cowden	Autosomaal dominant	1
De novo mutatie na KID		
Achondroplasie	Autosomaal dominant	1
Neurofibromatose	Autosomaal dominant	1
Tubereuze sclerose complex	Autosomaal dominant	1
Duchenne muscular dystrophy	X-gebonden recessief	1
Chromosomale afwijking na KID, donor mogelijk drager		
22Q11 deletie		1
Chromosomale afwijking na KID, donor geen drager		
Trisomie 21		4
Triploidie		1
Congenitale afwijking na KID/IVF-D*, genetische factor niet uitgesloten		
Congenitale aortaklepafwijking		1
VSD en ASD (in combinatie met trisomie 21)		1
Complexe hartafwijking met VSD, ODB en OFO		1
Schisis		1
Heupdyplasie		1
Mono-nier		2
Dubbel niersysteem		1
Spina Bifida		1
Trigonocephalie (Craniosynostosis sutura metopica)		2
Congenitale doofheid		1
Dysmorf uiterlijk, hypospadie, omphalocèle en hernia diafragmatica		1
Congenitale afwijking na KID/IVF-D*, genetische factor uitgesloten		
Verwijd linker- en rechter nierbekken, vergrote blaas en anusatresie		1
Spina Bifida Aperta		1
Genetische aandoening na PGD, mogelijk misdiagnose		
Pontocerebellaire hypoplasie (PCH) type 2 mutatie		1
Ongebalanceerde translocatie		1

* *In vitro* fertilisatie met donor semen en/of oöcyt

Door de toename van het gebruik van donor gameten en bewustzijn van de verplichting voor het melden van congenitale afwijkingen bij het gebruik van donor gameten, neemt het aantal meldingen van congenitale (genetische) afwijkingen toe. Het risico op genetische afwijkingen bij donoren wordt door middel van anamnese bepaald. Autosomaal recessieve aandoeningen, die bij dragers geen verschijnselen veroorzaken, worden zo niet achterhaald. Daarom kan het melden van congenitale afwijkingen bijdragen aan het inschatten van de risico's op (herhaalde) overdracht van genetische aandoeningen.

Overig incident

In de categorie 'Overig incident' bij geassisteerde voortplanting worden voornamelijk voorvallen geregistreerd die niet leiden tot verlies van cellen of weefsel(s) maar tot potentieel verlies van kwaliteit. Het percentage in deze categorie varieert jaarlijks tussen 8 en 27% van de meldingen bij geassisteerde voortplanting. In 2017 was dit 17%. Figuur 10 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie overig incident in de periode 2008-2017. In 2017 zijn zes meldingen ontvangen waarvan één ernstig. Tabel 9 beschrijft de meldingen in de categorie 'Overig incident'.



Figuur 10. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2008-2017

Tabel 9. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2017

Aard voorval	Aantal meldingen	Type gameet of embryo	Fase in procedure	Aantal en omschrijving
Bewaarfout	2	Semen	Doneren	Geëxpireerd opvangpotje verstrekt
			Verkrijgen	Opvangpotje niet goed afgesloten
Bewerkingsfout	1	Oöcyten	Insemineren	Vergeten de oöcyten te insemineren. Volgende dag ICSI uitgevoerd*
Beoordelingsfout	1	Semen	Bewerken	9 opwerkingen uitgevoerd met geëxpireerde buizen
Administratieve fout	1	Semen	Bewerken	Kleurcodering bij bewerking aangepast. Geen verwisseling. Onrust bij behandeld paar. DNA-test ter bevestiging
Overige	1	Semen	Verkrijgen	Bloed van man bij semen gekomen door snijden aan de rand van opvangpotje

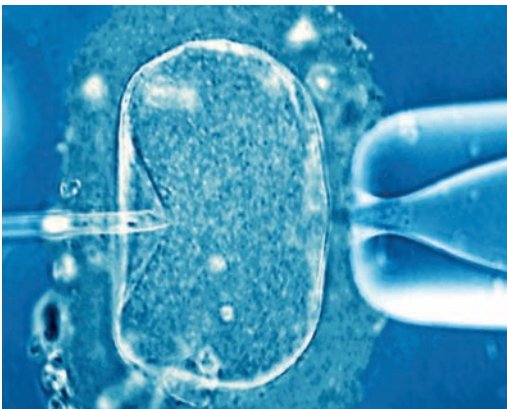
* *Ernstig*

Casus 3 beschrijft uitgebreid de bewerkingsfout bij het insemineren van oöcyten.

Casus 3. Oöcyten niet geïnsemineerd, volgende dag ICSI

Er is vergeten om 11 oöcyten te insemineren bij een IVF-behandeling. Het schaalpje met oöcyten is wel in de incubator geplaatst. De volgende dag wordt ontdekt dat de oöcyten niet bevrucht zijn en er geen spermatozoa aanwezig zijn in de kweekdruppels. Er is besloten de oöcyten alsnog te insemineren middels ICSI. De dag erna blijken twee van de 11 oöcyten bevrucht te zijn. Deze zygoten hebben zich ontwikkeld tot een 8-cellig type A en 6-cellig type B embryo. Beide embryo's zijn teruggeplaatst.

Er is een oorzaak-analyse uitgevoerd die heeft geleid tot het invoeren van een time-out moment bij het insemineren waarbij extra controles worden uitgevoerd. Alhoewel hier geen sprake is van het verlies van de gehele behandel-cyclus is dit voorval, wegens de mogelijke reductie en kwaliteitsvermindering, toch gemeld als ernstig voorval.

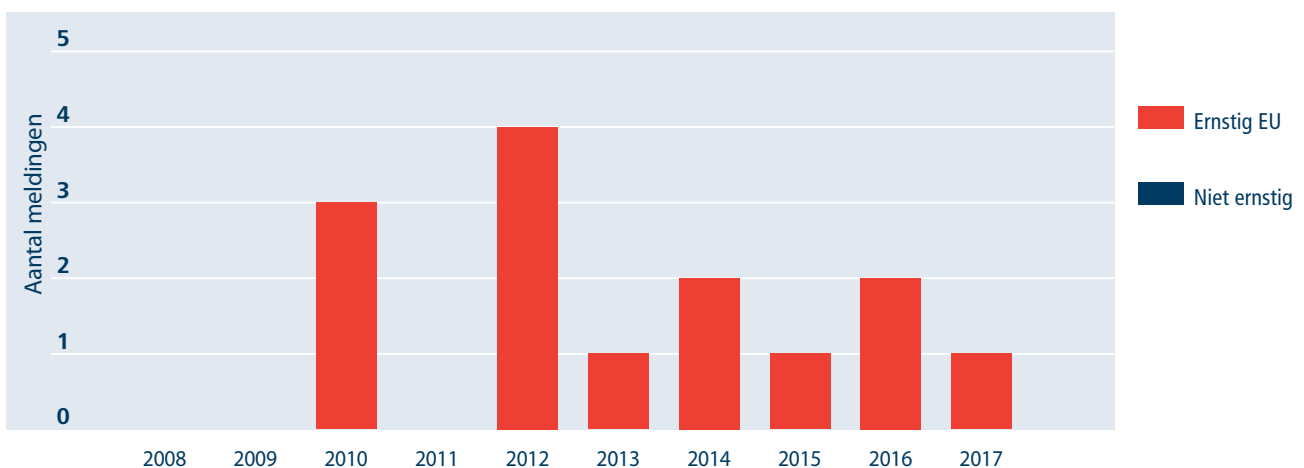


Afbeelding 2. ICSI

Verkeerd product getransplanteerd

In 2017 is één melding ontvangen waarbij een verkeerd product werd getransplanteerd. Meldingen in deze categorie worden altijd als ernstig beoordeeld. De melding betrof de inseminatie van donor semen van een donor die geblokkeerd was door de semenbank in een andere EU-lidstaat. De donor was geblokkeerd nadat een congenitale hartafwijking was vastgesteld bij een zwangerschap na inseminatie met semen van dezelfde donor. Deze blokkade was wel bekend maar gemist door een communicatiefout. De morning-afterpil is voorgeschreven ter voorkoming van een zwangerschap bij de ontvangster.

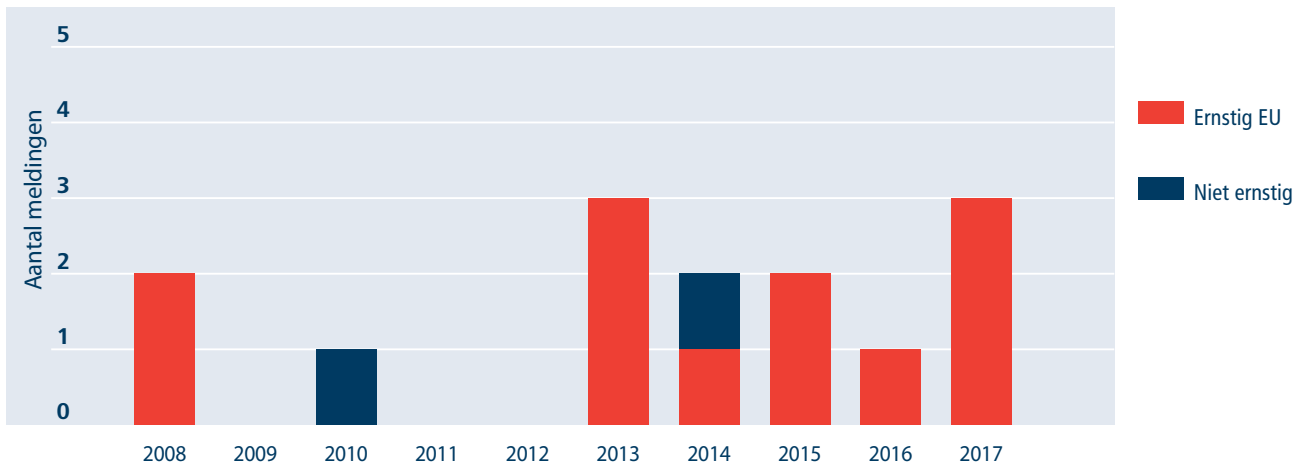
In Figuur 11 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' in de periode 2008-2017.



Figuur 11. Meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' bij gameten en embryo's in de periode 2008-2017

Bacteriële contaminatie product

Drie meldingen in 2017 zijn ingedeeld in de categorie 'Bacteriële contaminatie product'. Het verloop van meldingen in deze categorie in de periode 2008-2017 wordt getoond in Figuur 12. Tabel 10 beschrijft de drie meldingen in 2017. Zeker twee van de drie contaminaties zijn te verklaren door inadequate hygiëne bij de productie en opvang van semen. Besmetting van embryokweken met darmbacteriën zijn zes keer gemeld sinds 2007. In vier gevallen was het (partner) semen hiermee gecontamineerd.



Figuur 12. Meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' bij gameten en embryo's in de periode 2008-2017

Tabel 10. Meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatieproduct' bij gameten en embryo's in 2017

Aard voorval	Aantal meldingen	Fase in procedure	Type gemeet of embryo	Aantal en omschrijving
Productfout	3	Kweken	Embryo's	Bacteriële contaminatie met E-coli, Staphylococcus en Streptococcus. Afkomstig uit het partner semen*
				Bacteriële contaminatie met E-coli, Enterococcus fecalis en Klebsiella pneumonia. Afkomstig uit het partner semen*
				Bacteriële contaminatie met Enterococcus fecalis. Afkomstig uit het partner semen*

* Ernstig

Samenvatting gameten, embryo's en gonadaal weefsel

Het aantal meldingen op het gebied van geassisteerde voortplanting is lager dan in 2016. Het aantal ernstige meldingen blijft echter constant rond de 20, ondanks een stijging van toepassingen. Het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsels' (tien meldingen waarvan vijf ernstig) is, in tegenstelling tot voorgaande jaren, niet meer het grootst. Met name het aantal bewerkingfouten bij oöcyten en embryo's is gedaald. De grootste groep meldingen in 2017 betreft congenitale afwijkingen (14 meldingen waarvan tien ernstig), waaronder negen ernstige congenitale afwijkingen bij het gebruik van donor semen. Tevens is één melding van een ernstig voorval ontvangen die betrekking heeft op preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Daarnaast zijn drie ernstige meldingen ontvangen betreffende bacteriële contaminatie van de embryokweek door darmbacteriën uit het (partner) semen en er is één ernstig voorval gemeld in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd'. In 2017 zijn geen meldingen ontvangen van bijwerkingen bij geassisteerde voortplanting, waaronder ook donatiecomplicaties bij oöcytdonaties vallen.

2.2 Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel

In 2017 zijn in Nederland 13 stamcellaboratoria bevoegd voor het afnemen, bewerken, opslaan en distribueren van hematopoëtische stamcellen (HSC) en cellen voor therapeutisch doel van autologe en verwante donoren. Stamcelproducten van onverwante donoren (inclusief navelstrengbloed) voor specifieke patiënten worden door bemiddeling van Stichting Matchis geleverd aan de acht academische transplantatiecentra, veelal via het stamcellaboratorium van het betreffende ziekenhuis.

Beenmerg en perifere bloedstamcellen (PBSC) van onverwante Nederlandse donoren worden in samenwerking met Sanquin, de organisatie die verantwoordelijk is voor de bloedvoorziening in Nederland, afgenomen in twee academische ziekenhuizen met hemaferese afdelingen en stamcellaboratoria. In totaal ontvingen 1759 patiënten een HSC transplantatie in 2017, waarvan 60% autoloog, 12% allogeen verwant en 28% allogeen onverwant. Ongeveer 11% van de toegepaste allogene onverwante producten is afkomstig van Nederlandse donoren (zie Tabel 13). Navelstrengbloed voor onverwante transplantatie wordt bewerkt en opgeslagen door Sanquin, en in samenwerking met Matchis wereldwijd gedistribueerd voor allogeen transplantatie. Daarnaast slaan twee private banken navelstrengbloed op voor autoloog gebruik.

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabellen 11, 12 en 13 wordt een overzicht gegeven van het aantal zakken met HSC en cellen voor therapeutisch doel die zijn bewerkt, gedistribueerd en/of toegediend.

Tabel 11. Bewerking van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel in 2017

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Bewerking transplantaten*			
		Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HSC onverwant					
Beenmerg	4	14	0	0	14
PBSC	11	1877	0	0	1877
Navelstrengbloed	2	1282	1743	129	3154
HSC verwant					
Beenmerg	7	45	0	0	45
PBSC	9	195	0	1	196
Navelstrengbloed	1	3	0	0	3
HSC onverwant					
Beenmerg	8	35	16	2	53
PBSC	8	102	193	26	321
Navelstrengbloed	6	200	36	18	254
Therapeutische cellen					
Lymfocyten (DLI) verwant	8	66	0	0	66
Lymfocyten (DLI) onverwant	8	36	115	16	167
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	17	0	0	17
Mesenchymale stamcellen onverwant	2	34	7	0	41
Dendritische cellen autoloog	1	64	0	0	64
Dendritische cellen onverwant	1	0	3	0	3
TC-TIL autoloog	1	4	0	0	4
Granulocyten bestraald	1	5	0	0	5
CAR-T/TCR cellen	2	6	0	0	6

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

Het aantal bewerkte autologe beenmerg en PBSC producten is ten opzichte van 2016 afgenomen, het aantal allogene beenmerg en PBSC producten vertoont een stijging (zowel verwant als onverwant). Er is een afname van het aantal bewerkte allogene navelstrengbloedproducten met 41% ten opzichte van 2016. Het aantal bewerkte autologe Nederlandse navelstrengbloedproducten door private navelstrengbloedbanken is afgenomen met 30%. De ontwikkelingen op het gebied van biotechnologie vertalen zich ook in Nederland naar de toepassing van TC-TIL (tumor infiltrerende lymfocyten) cellen en CAR-T (Chimerische Antigeen Receptor) cellen. Het betreft voornamelijk een toepassing waarbij autologe cellen worden gebruikt.

Tabel 12. Distributie van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel in 2017

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Gedistribueerde zakken*			
		Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HSC onverwant					
Beenmerg	3	12	0	0	12
PBSC	11	3674	0	0	3674
Navelstrengbloed	1	0	0	1	1
HSC verwant					
Beenmerg	7	52	0	0	52
PBSC	9	187	0	0	187
Navelstrengbloed	1	1	0	0	1
HSC onverwant					
Beenmerg	7	52	13	11	76
PBSC	7	346	41	17	404
Navelstrengbloed	7	77	1	2	80
Therapeutische cellen					
Lymfocyten (DLI) verwant	8	68	0	0	68
Lymfocyten (DLI) onverwant	8	117	3	1	121
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	12	0	0	12
Mesenchymale stamcellen onverwant	2	34	7	0	41
TC-TIL autoloog	1	4	0	0	4
Granulocyten bestraald	1	5	0	0	5
CAR-T/TCR cellen	1	5	0	0	5

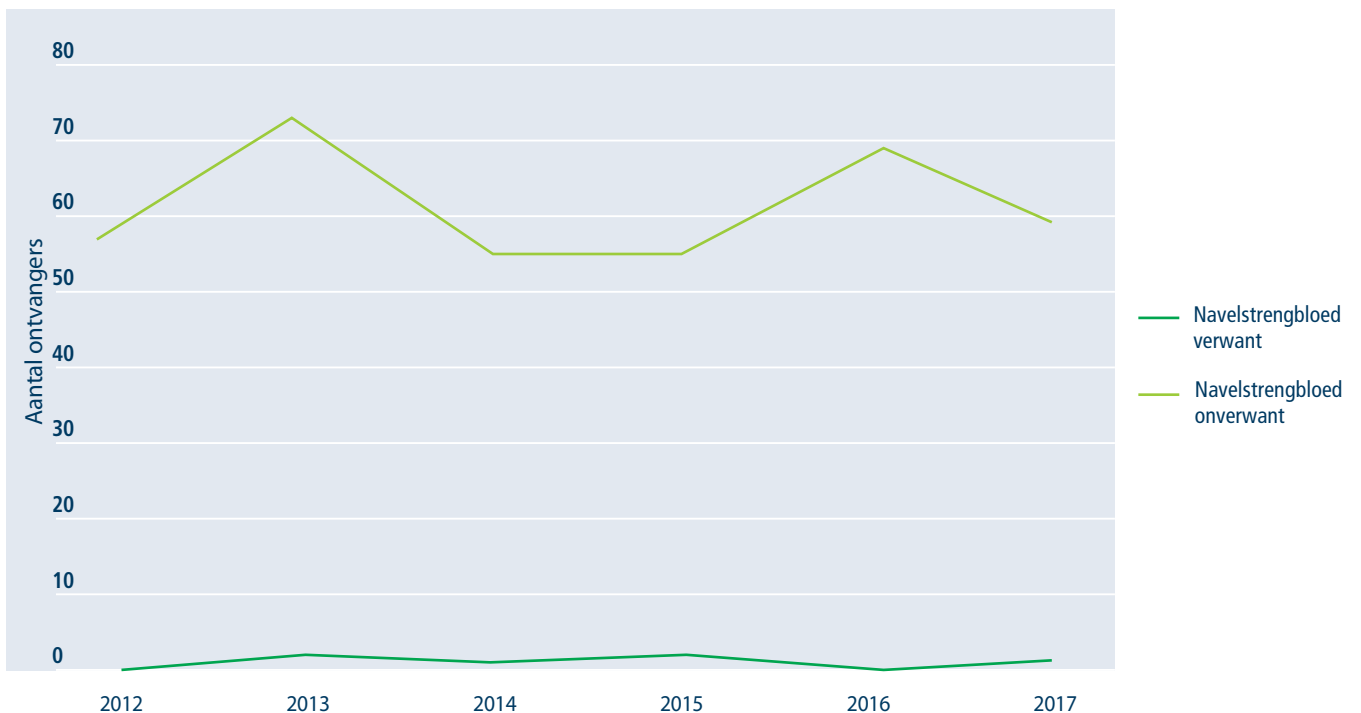
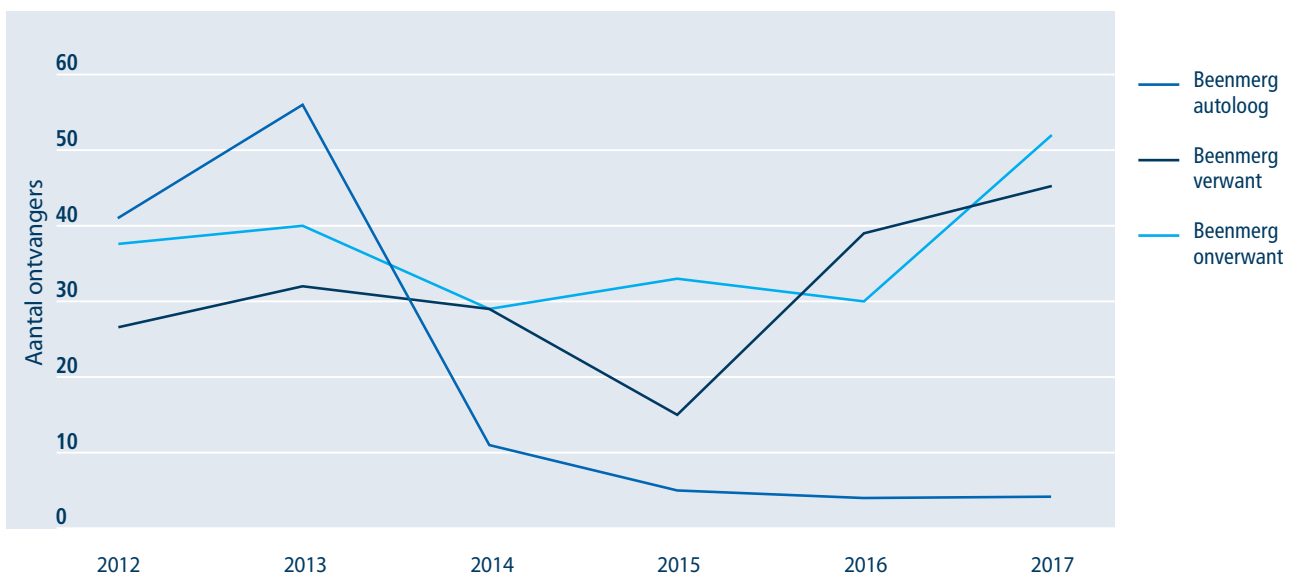
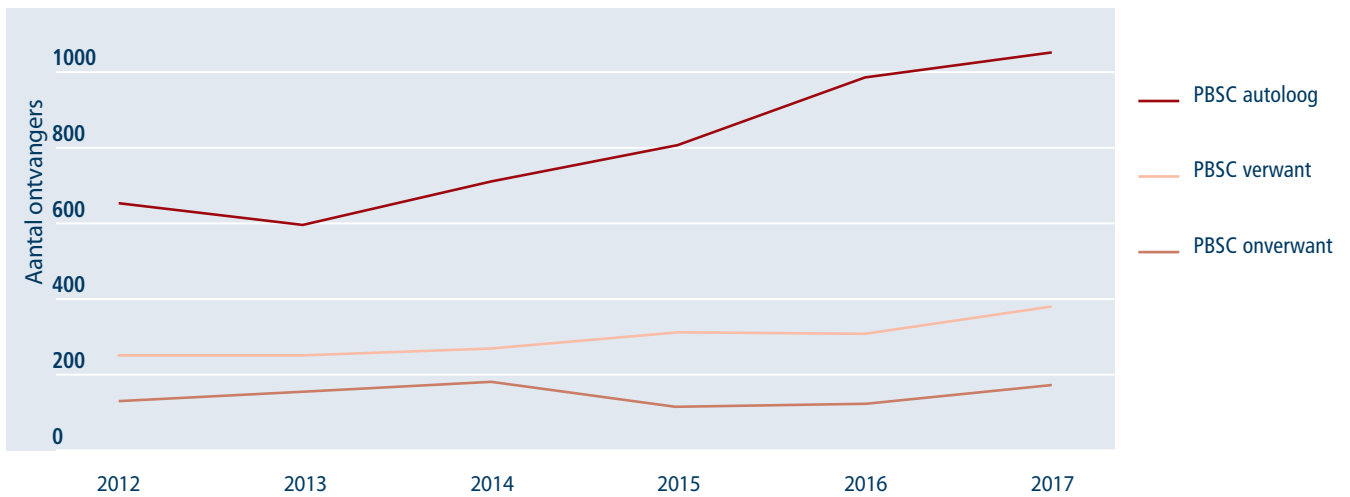
* Distributie betreft alleen de uitgifte voor transplantatie of ander therapeutisch doel

Tabel 13. Toepassing van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel in 2017

Type cellen	Transplantatie-centra	Ontvangers	Getransplanteerde zakken			
			Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HSC onverwant						
Beenmerg	3	4	12	0	0	12
PBSC	14	1051	3711	0	0	3711
Navelstrengbloed	0	0	0	0	0	0
HSC verwant						
Beenmerg	8	45	57	0	0	57
PBSC	9	170	201	0	0	201
Navelstrengbloed	1	1	1	0	0	1
HSC autoloog						
Beenmerg	8	52	52	4	0	56
PBSC	10	377	257	148	20	425
Navelstrengbloed	8	59	55	27	2	84
Therapeutische cellen						
Lymfocyten (DLI) verwant	10	67	79	0	0	79
Lymfocyten (DLI) onverwant	9	94	89	28	3	120
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	4	12	0	0	12
Mesenchymale stamcellen onverwant	2	26	73	0	0	73
Granulocyten bestraald	1	2	5	0	0	5
TC-TIL autoloog	1	16	16	0	0	16
CAR-T/TCR cellen	1	7	7	0	0	7

Het aantal patiënten dat in 2017 een transplantatie ontving van een allogene (verwante of onverwante) donor groeide met 24% ten opzichte van 2016. De grootste stijging werd gezien bij ontvangers van allogeen beenmerg (41%) en PBSC (27%). Het aantal ontvangers van allogeen navelstrengbloed daalde met 13%.

Zoals blijkt uit Figuur 13 a-b-c is het aantal autologe PBSC-transplantaties toegenomen, terwijl het aantal autologe beenmergtransplantaties ten opzichte van 2016 stabiel is. Transplantatie met PBSC (verwant en onverwant) is toegenomen, maar minder sterk dan met beenmerg. Het aantal verwante en onverwante beenmergtransplantaties is in 2017 gestegen met respectievelijk 15% en 73%. De stijging van de verwante beenmergtransplantaties kan worden toegeschreven aan een toename van het aantal haplo-identieke stamceltransplantaties, die dankzij een nieuwe transplantatiemethode betere kans op overleving geven. Het aantal onverwante Donor Lymfocyten Infusies (DLIs) is met 68% gestegen ten opzichte van 2016, verwante DLIs bleven stabiel.

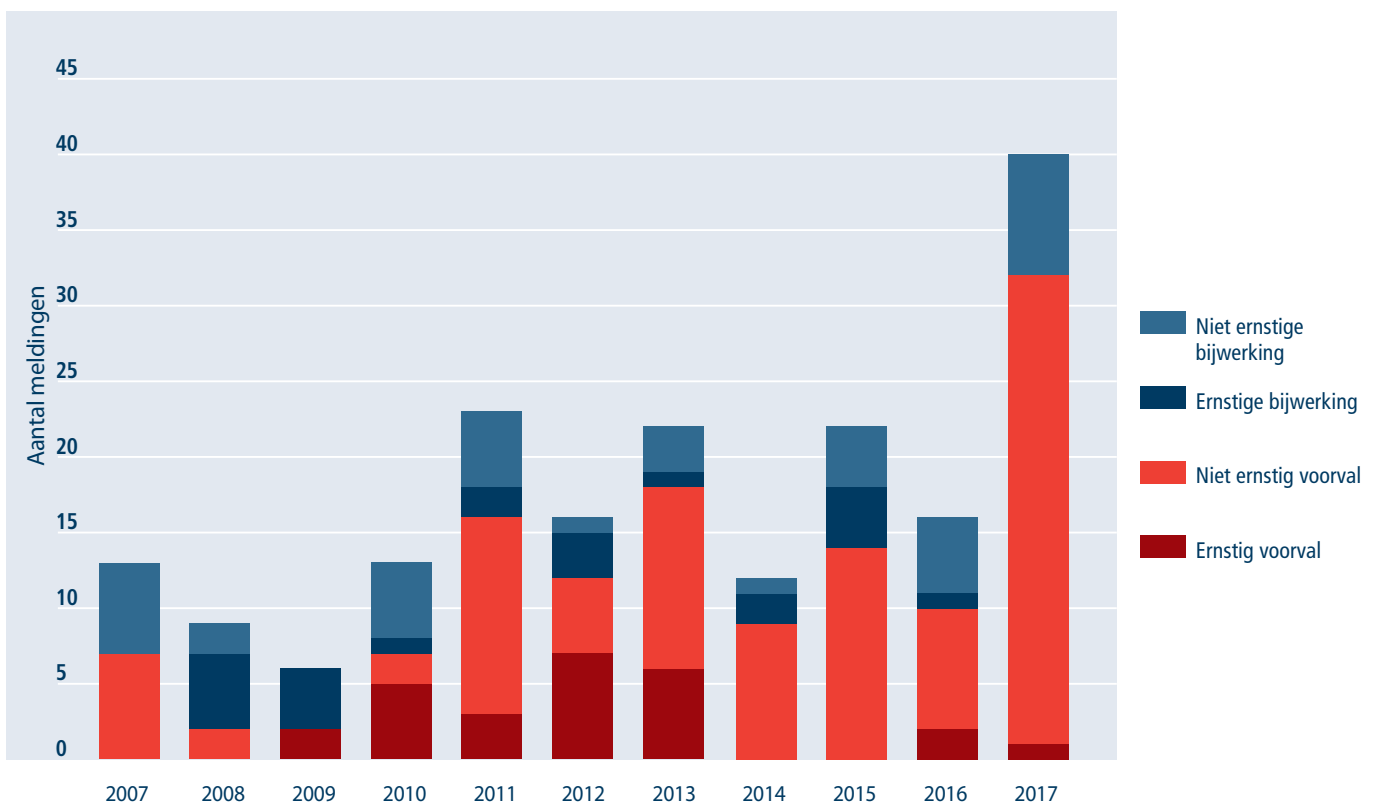


Figuur 13 a-b-c. Aantal ontvangers van HSC transplantaties per type transplantaat, 2012-2017

Meldingen

In 2017 zijn 40 meldingen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op HSC en cellen voor therapeutisch doel ontvangen. Voor een overzicht van de gemelde donatiecomplicaties wordt verwezen naar Hoofdstuk 3: De uitdaging van donorvigilantie.

In 2017 zijn 32 voorvallen gemeld, waarvan één ernstig. Er zijn acht meldingen van- (niet-ernstige) bijwerkingen geregistreerd. Het ernstige voorval betreft een bacteriële contaminatie van autologe PBSC, waardoor een nieuw traject van mobilisatie en collectie moest worden ingezet. In Figuur 14 worden de meldingen van de afgelopen tien jaar getoond. De aantallen niet-ernstige voorvallen en bijwerkingen zijn opvallend gestegen ten opzichte van voorgaande jaren. De gemelde voorvallen en bijwerkingen worden in Tabel 14 en 15 samengevat, onderverdeeld naar type HSC of therapeutische cellen.



Figuur 14. Meldingen bij HSC en cellen voor therapeutisch doel in de periode 2008-2017

Voorvallen

In Tabel 15 worden een overzicht van de in 2017 gemelde voorvallen gegeven. Opvallend is het aantal 'bacteriële contaminaties' (15, 47% van de voorvallen) bij zowel beenmerg als PBSC. De oorzaak wordt gezocht in verkrijgen (8), bewerken (6) of testen (1). Het voorval waarbij het product werd vernietigd nadat Staphylococcus Aureus was gekweekt is door de Advieskamer Biovigilantie beoordeeld als ernstig (verlies van cellen), aangezien dit leidde tot een nieuwe mobilisatie en afereseprocedure voor de patiënt. Bij de overige bacteriële contaminaties is het product wel geïnfundeerd.

Onvoldoende engraftment na toediening van navelstrengbloed is zes keer gemeld, waaronder vijf meldingen uit hetzelfde centrum. Na zorgvuldig onderzoek kon geen oorzakelijk verband met de bewerking van de producten worden vastgesteld. Na 2016 zijn geen meldingen van lekkende zakken meer ontvangen.

Tabel 14. Overzicht voorvallen per hematopoëtische stamcelbron of therapeutische cellen in 2017

Type HSC of therapeutische cellen	Voorval (categorie en omschrijving)	Aantal
Beenmerg autoloog	Bacteriële contaminatie product • Betreft contaminatie van rescue beenmerg	1
Beenmerg allogeen	Bacteriële contaminatie product • Bacteriële contaminatie van beenmerg is acht keer gemeld; één product gedoneerd door verwante donor, zeven producten afkomstig van onverwante donors. In vier gevallen betreft het een gram positieve staaf (propionibacterium acnes), in de overige gevallen een coagulase negatieve staphylococcus	8
Beenmerg allogeen	Overig incident • Atypische cellen en macrofagen gezien in beenmergmorfologie van onverwante allogene donor	1
PBSC autoloog	Bacteriële contaminatie product • Het betrof in alle gevallen staphylococcus epidermidis, in twee gevallen werd daarnaast ook andere bacteriën gekweekt (streptococcus oralis en staphylococcus warneri). In vier gevallen zijn profylactisch antibiotica gegeven voor toediening. In één geval is het product vernietigd na kweken van staphylococcus aureus en is een nieuwe mobilisatie en afereseprocedure uitgevoerd*	5
	Onvoldoende groei/engraftment • Geen aanwijzingen voor slechte vitaliteit uit kweken referentieampullen, re-infusie met autologe cellen	1
	Overig incident • Bij ontdooien blijkt donortube van poort te zijn afgebroken; open verbinding product en omgeving • Tijdens bewerking afnameslang losgeschoten van productzak (zie Afbeelding 3). Fabrikant geïnformeerd: fabricagefout, productieproces is aangepast • Materiaal heeft na ontdooien normaal aspect, echter is bij infusie vlokkerig, waardoor inlooptijd verlengd is. Oorzaak niet achterhaald (eiwit/cel aggregaten, stolsels?) • Bij inzetten kweek wordt stolsel gezien. Preventief heparine toegevoegd aan product voor infusie (geen stolsels waargenomen)	4
	Verlies van cellen • Stolsel in product tgv technische storing aferese apparaat; product zonder stolsel ingevroren (30% van opbrengst verloren). Voldoende opbrengst voor transplantatie • Na cryopreservatie is een zakje in het invriesapparaat achtergebleven. Voldoende cellen geogst voor transplantatie	2
Navelstrengbloed allogeen	Onvoldoende groei/engraftment • In drie gevallen heeft hertransplantatie met navelstrengbloed plaatsgevonden waarbij alsnog engraftment optrad • Eén patiënt onderging hertransplantatie met autologe PBSC waarna repopulatie optrad • In één geval bleek uit kwaliteitscontrole na de wasprocedure dat CD34+ cellen laag waren en vitaliteit slecht was. Er heeft reinfusie met autoloog beenmerg plaatsgevonden waarna voldoende repopulatie • In één geval was sprake van laat engraftment (dag +33) na hertransplantatie met navelstrengbloed	6
	Overig incident • Datalogger niet correct aangesloten, waardoor uitlezen temperatuur tijdens transport niet mogelijk is in ontvangend centrum. Transplantatie is uitgesteld	1
Donor Lymfocyten	Bacteriële contaminatie product • CNS** gekweekt nadat beschadiging zak na aanprikken niet was opgemerkt	1
	Overig incident • Afwijkend aspect (rode aggregaten) in koud product. Bij kamertemperatuur normaal aspect	1

Totaal

31

* Ernstig

** Coagulase negatieve Staphylokokken



Afbeelding 3. Losgeschoten afnameslang en nieuw gezette spike in HSC-zak

Bijwerkingen

De bijwerkingen in 2017 bij infusie van verschillende typen HSC, acht in totaal, worden beschreven in Tabel 15. Alle bijwerkingen zijn niet ernstig.

Tabel 15. Overzicht bijwerkingen per hematopoëtische stamcelbron of therapeutische cellen in 2017

Type HPC	Bijwerking (categorie en omschrijving)	Aantal
PBSC autoloog	<p>Overige reactie</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotensief, malaise post-transplantatie; vochtsuppletie en prednisolon. Klachten na 24 uur verdwenen. DMSO in product binnen de norm Op dag van transplantatie koorts zonder focus Tien minuten na start infusie neurologisch beeld (slecht zien, verward spreken, tintelingen). Infusie gestaakt; consult neuroloog en CT-schedel. Geen duidelijke afwijkingen 	3
PBSC allogeen	<p>Anafylactische reactie</p> <ul style="list-style-type: none"> Dyspnoe (saturatiedaling) en hypotensie tijdens infusie; na onderbreking en toediening antihistaminica wel volledige geïnfundeerd Dyspnoe, hypotensie en glottisoedeem; verbetering na toediening antihistaminica, product volledig geïnfundeerd 	2
	<p>Post transplantatie koorts reactie</p> <ul style="list-style-type: none"> Koorts, koude rilling na toediening, geen aanwijzingen voor hemolyse 	1
	<p>Overige reactie</p> <ul style="list-style-type: none"> Koorts, koude rilling en pijn in benen na toediening. Toegeschreven aan major bloedgroep incompatibiliteit 	1
Navelstrengbloed allogeen	<p>Overige reactie</p> <ul style="list-style-type: none"> Pijn in buik tijdens infusie. Na infusie neutropene koorts, mogelijk veroorzaakt door urineweginfectie 	1

Totaal

8

In 2017 is één ernstige donatiecomplicatie gemeld bij een autologe stamcelafereze waarbij een longembolie ontstond. Deze melding is opgenomen in het overzicht van donatiecomplicaties in de afgelopen 10 jaar (Hoofdstuk 3, Tabel 34).

Samenvatting hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel

In 2017 zijn 40 meldingen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op HSC en cellen voor therapeutisch doel ontvangen, hetgeen een significante stijging is t.o.v. 2016 (150%). Hiervan is één voorval beoordeeld als ernstig. Er werd slechts één donatiecomplicatie gemeld die als ernstig beoordeeld is. Er zijn geen ernstige bijwerkingen bij ontvangers gemeld. Wat opvalt is het relatief hoge aantal gemelde bacteriële contaminaties in beenmerg en PBSC en non-engraftment na navelstrengbloedtransplantatie. De toepassing van allogene hematopoëtische stamcellen uit beenmerg of perifere bloed is in 2017 aanzienlijk gestegen. In Hoofdstuk 3 wordt meer aandacht aan het belang van donorvigilantie besteed.

2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels

In Nederland zijn acht botbanken gevestigd in ziekenhuizen en orthopedische centra. Zij bewerken, bewaren en distribueren bot van levende donoren (allogene heupkoppen en autoloog schedelbot). Daarnaast zijn er twee botbanken met een erkenning als orgaanbank die niet verbonden zijn aan een ziekenhuis of kliniek. Eén van deze banken bewerkt, bewaart en distribueert postmortale musculoskeletale weefsels. Tevens zijn in Nederland acht weefselinstellingen gevestigd die (postmortale) musculoskeletale weefsels importeren (voornamelijk uit de Verenigde Staten) en in Europa distribueren. Er is één weefselinstelling met een erkenning voor het opkweken van autologe chondrocyten waar in 2017 geen activiteiten hebben plaatsgevonden.

Botweefsel

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 16 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden bot weergegeven. Tabel 17 geeft het aantal toegepaste eenheden botweefsel weer. De gegevens zijn afkomstig van 18 weefselinstellingen, twee zelfstandige behandelcentra, 42 orale implantologiepraktijken en 65 ziekenhuizen.

Tabel 16. Bewerking en distributie van botweefsel in 2017

Type	Weefselinstellingen*	Bewerkt		Gedistribueerd					
		Uit eigen kliniek	Uit NL	Eenheid	In eigen kliniek	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Hele botstukken	2	0	183	Per stuk	0	102	22	0	124
Botvulmiddel gemineraliseerd	10	0	2378	Per verpakking	0	5885	4234	1643	11762
Heupkoppen levende donor	6	343	2687	Per stuk	351	1950	45	0	2346
Heupkoppen postmortale donor	4	0	101	Per stuk	0	89	375	8	472
Botvulmiddel gedemineraliseerd	8	0	3364	Per verpakking	0	1087	16330	18234	35651
Gehoorbentjes	0	0	0	Per stuk	0	0	0	0	0
Schedelbotlap autoloog	4	34	101	Per stuk	25	54	0	0	79

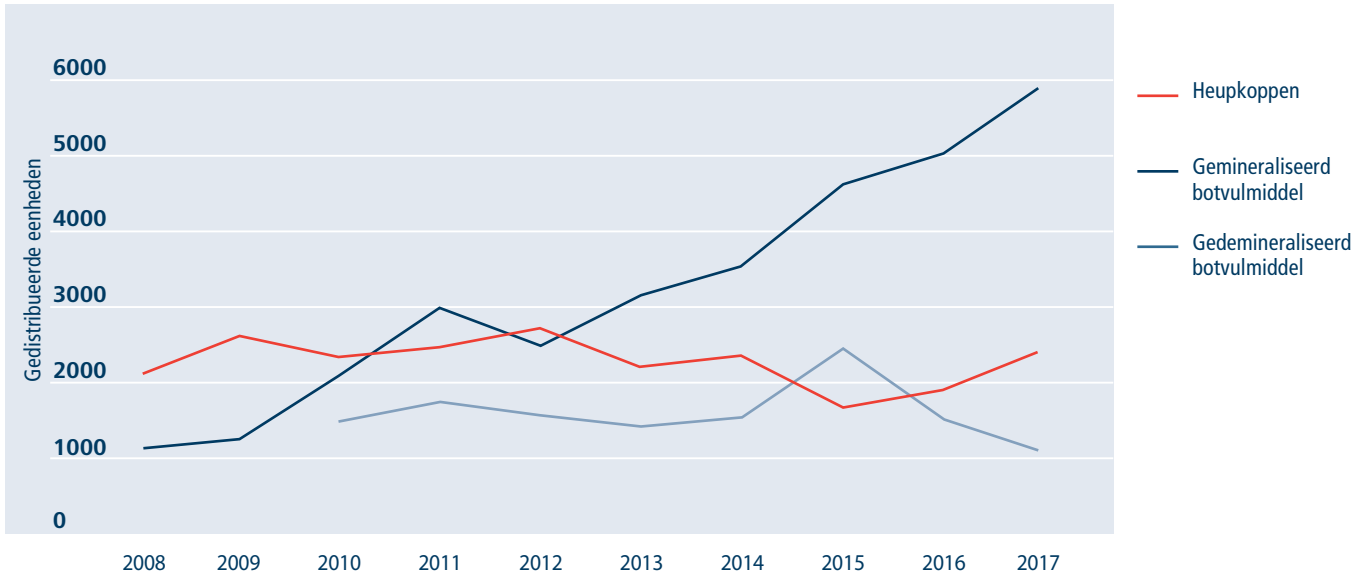
* Inclusief botbanken in ziekenhuizen (waaronder ook schedelbotbanken) en weefselinstellingen die uitsluitend distribueren

Tabel 17. Toepassing van botweefsel in 2017

Type	Ziekenhuizen/ klinieken/ praktijken	Ontvangers	Transplantaten					
			Eenheid	Uit eigen weefsel instelling	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Hele botstukken	15	78	Per stuk	0	79	0	0	79
Botvulmiddel gemineraliseerd	78	2827	Per verpakking	0	2484	580	0	3064
Heupkoppen (hele of halve)*	60	1365	Per stuk	351	1390	0	0	1741
Botvulmiddel gedemineraliseerd	26	412	Per verpakking	0	338	96	0	434
Gehoorbentjes	1	1	Per stuk	0	1	0	0	1
Schedelbotlap autoloog	7	40	Per stuk	25	29	0	0	54

* Samenvoeging van heupkoppen van levende en postmortale donoren. In ziekenhuizen en klinieken wordt dit onderscheid niet altijd geregistreerd

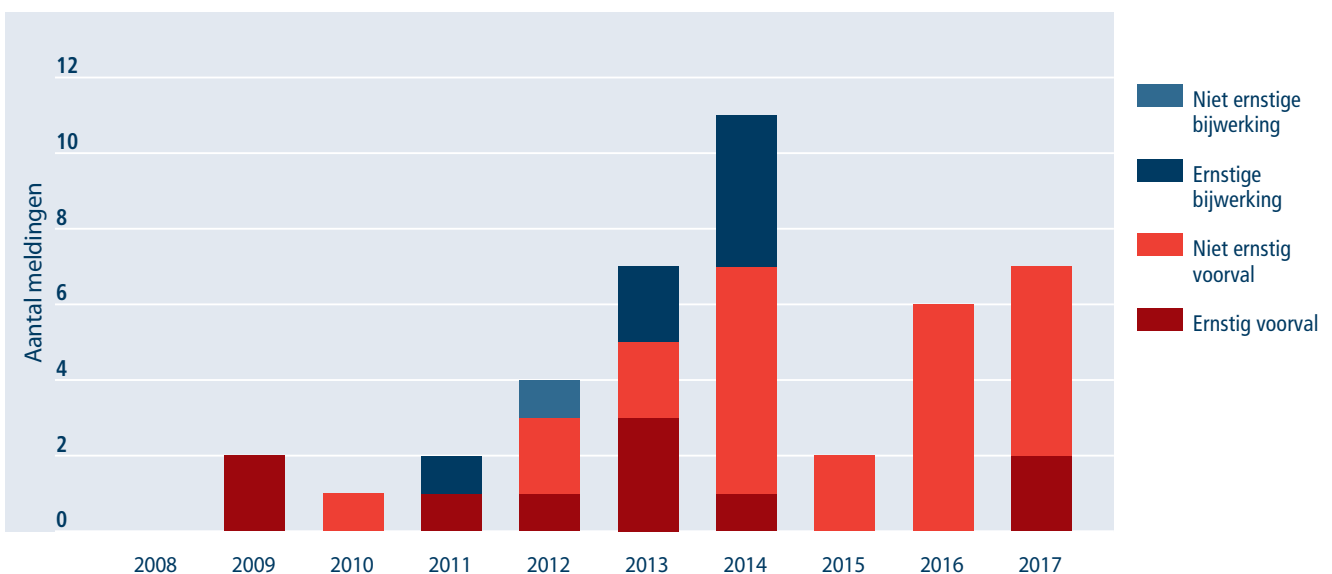
Figuur 15 laat zien hoeveel botproducten in Nederland, die als botvulmiddel worden toegepast, zijn gedistribueerd van 2008 t/m 2017. Er is een stijgende lijn te zien in de distributie van gemeneraliseerd botvulmiddel. Daar tegenover neemt de distributie van gedemeneraliseerd botvulmiddel af. Het aantal heupkoppes, dat door zorginstellingen zelf vermalen wordt, blijft over de afgelopen tien jaar ongeveer gelijk.



Figuur 15. Aantal gedistribueerde eenheden botvulmiddel in Nederland in de periode 2008-2017

Meldingen

In 2017 zijn zeven voorvallen gemeld waarvan twee zijn beoordeeld als ernstig. Een gevreesde complicatie 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 geeft een overzicht van het aantal voorvallen en bijwerkingen in de periode 2008-2017. De voorvallen in 2017 worden samengevat in Tabel 18.



Figuur 16. Meldingen bij botweefsel in de periode 2008-2017

Tabel 18. Overzicht voorvallen bij botweefsel in 2017

Categorie voorval	Meldingen	Botproduct	Beschrijving
Bacteriële contaminatie product	1	Botchips	Positieve kweek van pre-operatieve swab. Staphylococcus Aureus gekweekt. Uitslag kwam na de operatie waarbij de botchips zijn toegepast. Geen bijwerkingen bij ontvanger*
Verlies van cellen of weefsels	2	Botchips	Door administratieve fout zijn vier potjes met botchips verkeerd gelabeld. Ontdekt voor uitgave en vernietigd
		Heupkop	Heupkop verdwenen uit tijdelijke opslag in transplanterend centrum. Traceerbaarheid niet gewaarborgd
Verkeerd product getransplanteerd	2	Botchips	Geëxpireerd potje met botchips gebruikt bij operatie. Ontdekt door botbank bij ontvangen van follow-up formulier. Geen bijwerkingen bij ontvanger
		Proximale tibia	Geëxpireerd botstuk gebruikt als noodoplossing omdat het beoogde implantaat niet paste. Chirurg was zich hiervan bewust. Geen bijwerkingen bij de ontvanger
Overig incident	1	Heupkop	Heupkop voor vulmiddel blijkt bij operatie vol cystes. Donorselectie heeft niet aan de eisen voldaan. Andere heupkop gebruikt bij operatie
Bijna ongeluk	1	Heupkop (levende donor)	Eerder risicogedrag ontdekt voorafgaande aan donatie van tweede heupkop. Recall van eerder gedoneerde heupkop. Deze bleek niet getransplanteerd maar vernietigd te zijn*

* Ernstig

Overige musculoskeletale weefsels

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 19 worden de bewerkings- en distributiecijfers van pezen, ligamenten, fascia, kraakbeen en menisci gepresenteerd. Tabel 20 geeft een overzicht van de toepassingscijfers van deze musculoskeletale weefsels. Bij pezen, ligamenten en fascia is er een aanzienlijke discrepantie in de distributie- en toepassingscijfers. Deze kunnen deels te verklaren zijn door het op voorraad houden in de ziekenhuizen. Pezen kunnen bij -80oC vijf jaar bewaard worden. Uit de discrepantie van distributie- en toepassingscijfers van kraakbeen blijkt dat de registratie in de toepassende instellingen nog onvoldoende op orde is.

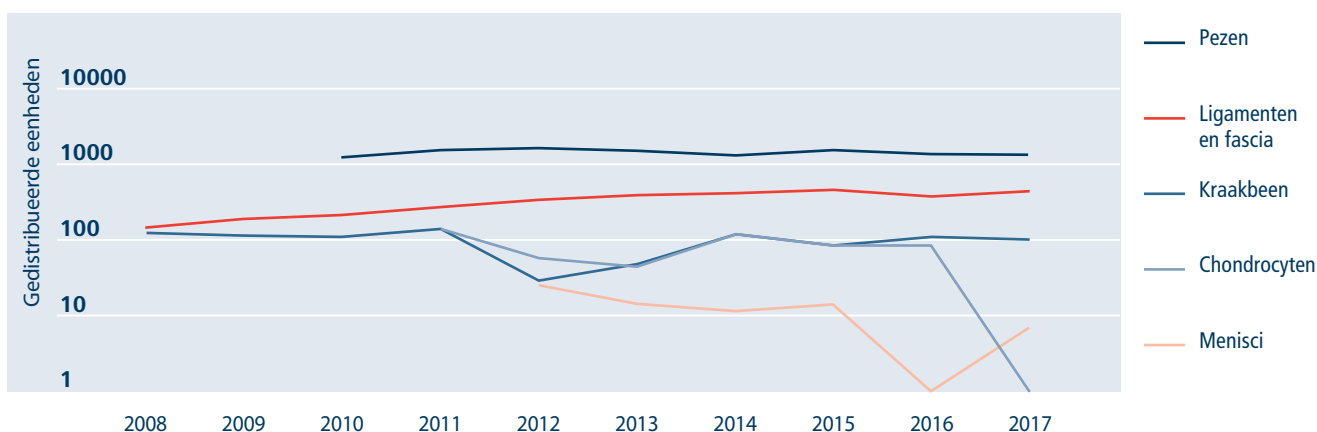
Tabel 19. Bewerking en distributie van overige musculoskeletale weefsels in 2017

Type	Weefselinstellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Pezen	2	911	Transplantaat	577	109	0	686
Bot-pees-bot verbindingen	2	49	Transplantaat	27	34	0	61
Ligamenten	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Fascia	3	48	Transplantaat	1346	86	0	1432
Kraakbeen	3	34	Transplantaat	102	0	0	102
Chondrocyten	1	0	Transplantaat	0	0	0	0
Menisci	1	14	Transplantaat	7	5	0	12

Tabel 20. Toepassing van overige musculoskeletale weefsels in 2017

Type	Ziekenhuizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Pezen	44	340	Transplantaat	353	4	0	357
Bot-pees-bot verbindingen	7	33	Transplantaat	14	0	0	14
Ligamenten	3	7	Transplantaat	0	7	0	7
Fascia	18	390	Transplantaat	353	51	0	404
Kraakbeen	6	15	Transplantaat	13	2	0	15
Chondrocyten	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Menisci	1	13	Transplantaat	7	7	0	14

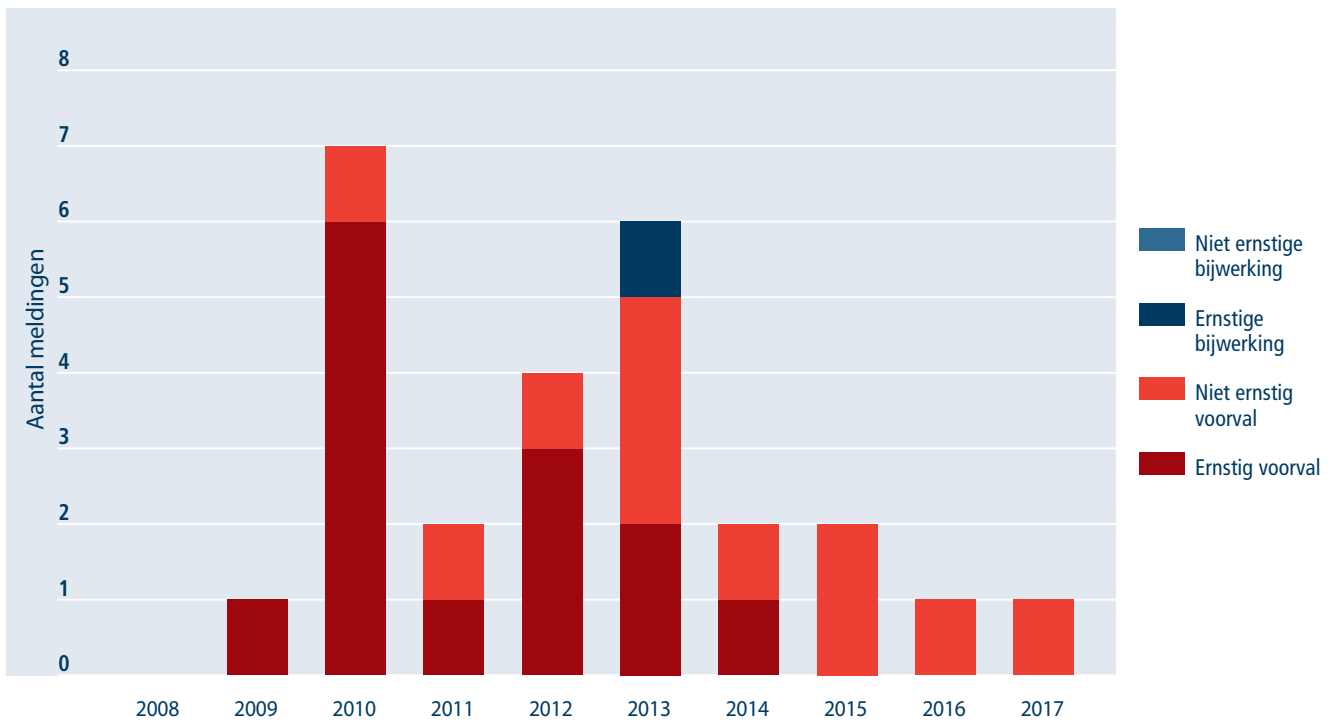
Figuur 17 toont het verloop van het aantal gedistribueerde eenheden pezen, ligamenten en fascia, kraakbeen en menisci in de periode 2008-2017. Na een aanvankelijke afname van de distributie van kraakbeen tot 2013 is de distributie nu stabiel rond de 100 eenheden per jaar. Vanaf 2014 is de distributie van kraakbeen vrij constant. In 2017 zijn geen gekweekte chondrocyten als ATMP gedistribueerd.



Figuur 17. Aantal gedistribueerde eenheden overige musculoskeletale weefsels in Nederland in de periode 2008-2017

Meldingen

In 2017 is één niet ernstige melding betreffende peesweefsel ontvangen. De melding uit 2017 betreft een semitendinous pees die afgeleverd is bij een zorginstelling en niet gebruikt is bij de ontvanger. Daarna is de pees niet in de vriezer opgeslagen en is vervolgens ontdooid. De pees is verloren gegaan. Evenals de drie voorgaande jaren zijn geen meldingen ontvangen betreffende kraakbeen. Sinds het begin van de TRIP registratie zijn geen meldingen betreffende menisci ontvangen. Figuur 18 geeft een overzicht van meldingen die betrekking hebben op overige musculoskeletale weefsels in de periode 2008-2017. Alle meldingen uit 2010 zijn voorvallen bij het kweken van autologe chondrocyten. Het verkrijgen en het bewerken van chondrocyten vallen onder de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). Er zijn in dat jaar zeven voorvallen, waarvan zes ernstig, gemeld aan TRIP door twee weefselinstellingen. Eén van deze twee weefselinstellingen heeft in 2012 zijn werkzaamheden ten aanzien van het kweken van chondrocyten gestaakt. De andere weefselinstelling heeft in 2017 geen bewerkingen en distributie uitgevoerd.



Figuur 18. Overzicht meldingen bij overige musculoskeletale weefsels in de periode 2008-2017

2.4 Oculair weefsel

Voor het verkrijgen van cornea en sclera wordt het gehele oog bij de postmortale donor geënuceerd en verder bewerkt in één van de twee oogbanken in Nederland. De houdbaarheid van cornea is beperkt; cornea blijft in kweekmedium tot ongeveer vier weken na donatie in optimale conditie. Sclera is één jaar houdbaar op voorraad. Cornea worden gedistribueerd binnen de EU en geëxporteerd buiten de EU. Sclera worden niet geëxporteerd. Ziekenhuizen en klinieken kunnen sclera inkopen bij EU erkende weefselinstellingen.

Bewerking, distributie en toepassing

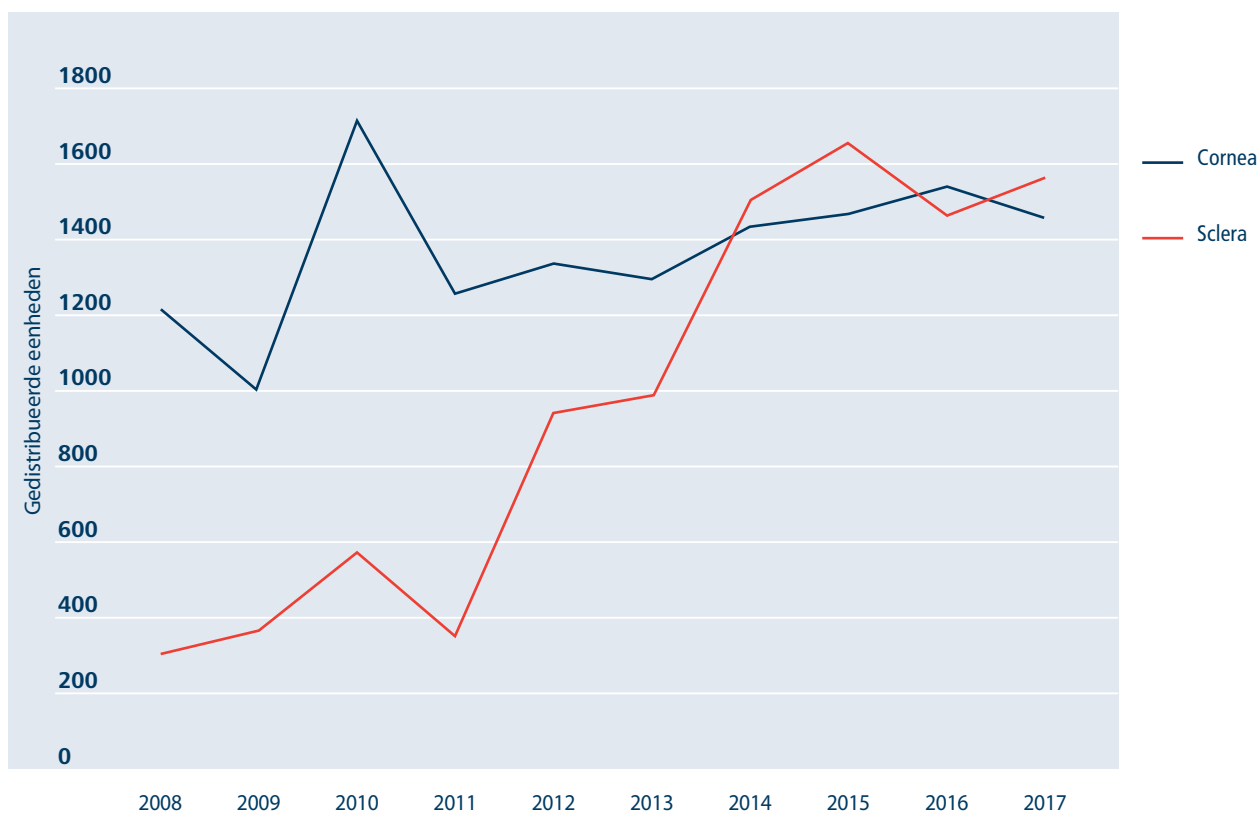
In Tabel 21 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden oculair weefsel weergegeven. Tabel 22 laat het aantal toegepaste eenheden zien zoals opgegeven door de aangeschreven ziekenhuizen, klinieken en zelfstandige behandelcentra. Twintig ziekenhuizen en klinieken transplanteren oculair weefsel. Zestien ziekenhuizen en klinieken transplanteren cornea waarvan tien ook sclera. Vier transplanteren uitsluitend sclera. De discrepantie in distributie- en toepassingscijfers bij sclera is wederom kleiner dan voorgaande jaren en kan mogelijk verklaard worden door de langere opslagtijd van sclera. Bij cornea is geen discrepantie zichtbaar. Figuur 19 toont het aantal gedistribueerde cornea's en sclera tussen 2008 en 2017.

Tabel 21. Bewerking en distributie van oculair weefsel in 2017

Type	Weefselinstellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Cornea	2	2717	Compleet of lamel	1453	179	38	1632
Sclera	1	448	Compleet of kwadrant	1560	47	0	1607

Tabel 22. Toepassing van oculair weefsel in 2017

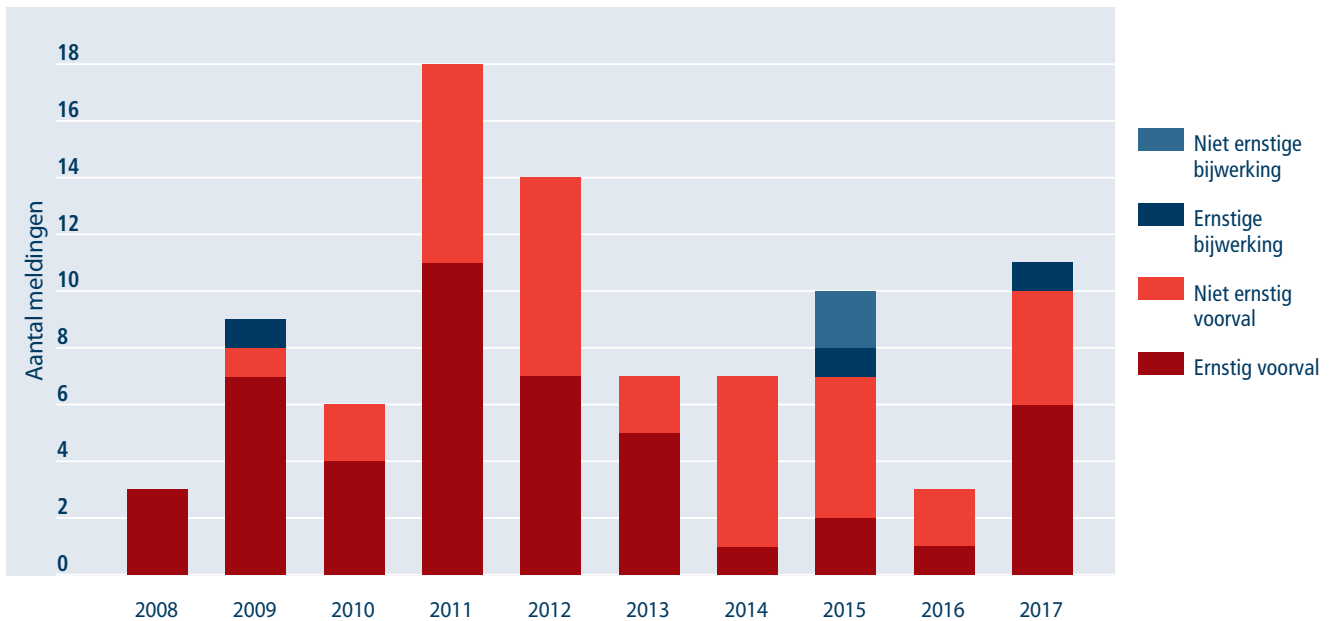
Type	Ziekenhuizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Cornea	16	1448	Compleet of lamel	1450	16	0	1466
Sclera	14	1185	Compleet of kwadrant	1185	1	0	1186



Figuur 19. Aantal gedistribueerde cornea en sclera in Nederland in de periode 2008-2017

Meldingen

In 2017 zijn tien voorvallen en één bijwerking gemeld. Zes voorvallen en de bijwerking zijn als ernstig beoordeeld. De meldingen zijn afkomstig van twee weefselinstellingen en één transplanterend centrum. De meldingen worden in Tabel 23 kort beschreven. In Figuur 20 wordt een overzicht getoond van de meldingen betreffende oculair weefsel in de periode 2008-2017.



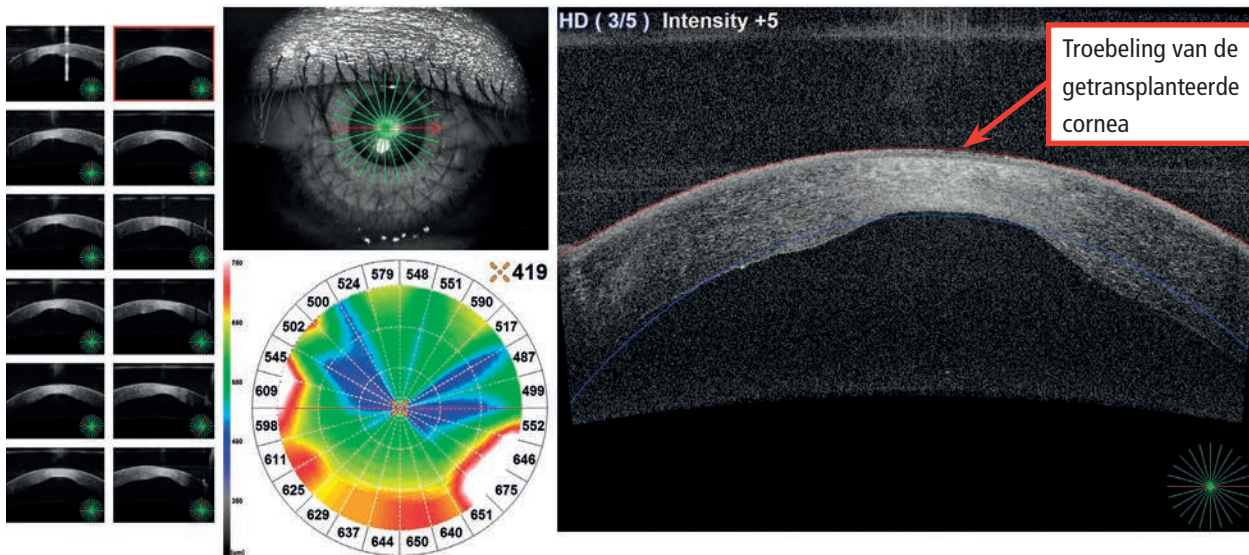
Figuur 20. Meldingen bij oculair weefsel in de periode 2008-2017

Tabel 23. Overzicht voorvallen en bijwerkingen bij oculair weefsel in 2017

Categorie voorval	Aantal meldingen	Beschrijving
Risico overdracht overige aandoening	4	In drie gevallen vermeldt het obductierapport van de donor een hematologische maligniteit nadat de cornea's getransplanteerd zijn. Hematologische maligniteiten van de donor zijn een contra-indicatie voor weefseldonatie* Na transplantatie van beide cornea's blijkt bij microscopisch onderzoek van de hersenen amyloid angiopathie. Aanvullend onderzoek sluit een prionziekte uit
Bacteriële contaminatie product	1	Positieve pre- en peroperatieve kweek van de getransplanteerde cornea-lamel (DMEK**) met <i>Mycobacterium chelonae</i> -abscessus. Mogelijke contaminatiebron is het smeltende ijswater uit de (kapotte) ijszakjes tijdens vervoer van de bulbi. Na problemen met het transplantaat wordt besloten tot hertransplantatie*
Overig incident	3	Een plooi in een cornea-lamel (DMEK**) blijkt bij transplantatie een scheur te zijn. Oogarts past een aangepast transplantatietechniek toe waarbij 60% van de lamel wordt getransplanteerd. Herstel van visus bij de ontvanger is voldoende Onderzoek van de gedoneerde mitralisklep van de donor toont acute endocarditis. Beide cornea's zijn reeds zonder problemen getransplanteerd* Bij de donor kan een bindweefselziekte niet worden uitgesloten en sclera hadden vernietigd moeten worden. Sclera zijn ten onrechte vrijgegeven terwijl informatie bekend was. Sclera-segmenten zijn reeds getransplanteerd. Geen problemen gemeld bij de ontvangers
Verkeerd product getransplanteerd	1	Identificatiefout van de cornea bij distributie naar transplanterende instelling. Cornea is geschikt en wordt getransplanteerd. Geen consequenties voor de ontvanger
Verlies van weefsels of cellen	1	Donorbloed wordt naar verkeerd adres gestuurd waardoor screeningstesten op infectieziekten niet plaats kunnen vinden. Hierdoor kunnen de gedoneerde cornea's niet gebruikt worden voor transplantatie*
Categorie bijwerking		Beschrijving
Overige reactie	1	Troebeling van de cornea na transplantatie (zie Afbeelding 4). Er waren vooraf geen aanwijzingen voor afwijkingen van de cornea. Er wordt een hertransplantatie uitgevoerd*

* Ernstig

** Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty



Afbeelding 4. Optical Coherence Tomografie en pachymetrie van cornea met troebeling

2.5 Cardiovasculair weefsel

Bewerking, distributie en toepassing

In de Tabellen 24 en 25 wordt de bewerking, distributie en toepassing van cardiovasculair weefsel weergegeven. Er is één hartkleppenbank in Nederland. Er zijn in 2017 vijf centra die hartkleppen getransplanteerd hebben. Daarnaast worden in twee ziekenhuizen uitsluitend vaatpatches toepast en in twee ziekenhuizen pericard. Figuur 21 laat de getransplanteerde cardiovasculaire weefsels vanaf 2008 zien.

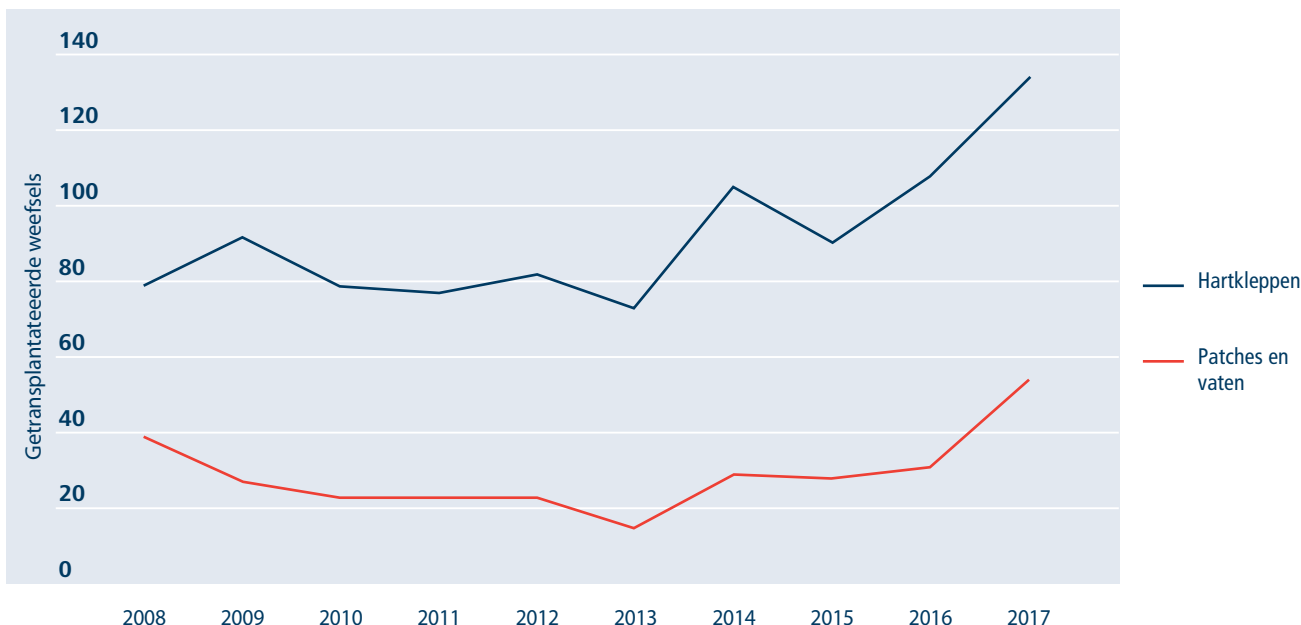
Tabel 24. Bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel in 2017

Type	Weefselinstellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Aorta kleppen	1	159 *	Transplantaat	27	4	0	31
Pulmonaal kleppen	1	159 *	Transplantaat	80	9	0	89
Vaten	1	18	Transplantaat	1	4	0	5
Patches	1	65	Transplantaat	28	9	0	37
Pericard	1	0	Transplantaat	88	0	0	88

* Donorharten

Tabel 25. Toepassing van cardiovasculair weefsel in 2017

Type	Ziekenhuizen/klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Aorta kleppen	4	37	Transplantaat	27	10	0	37
Pulmonaal kleppen	4	96	Transplantaat	80	16	0	96
Vaten	1	1	Transplantaat	1	0	0	1
Patches	5	53	Transplantaat	28	25	0	53
Pericard	2	9	Transplantaat	1	8	0	9



Figuur 21. Aantal getransplanteerde cardiovasculaire weefsels in de periode 2008-2017

Gegevens van NTS jaarverslagen en TRIP rapporten vanaf 2013

Meldingen

Er zijn, evenals in de twee voorgaande jaren, geen meldingen betreffende cardiovasculair weefsel ontvangen in 2017. Sinds 2008 zijn zeven meldingen ontvangen waarvan vijf ernstige voorvallen. Alle meldingen van cardiovasculair weefsel betreffen hartkleppen (zowel aorta- als pulmonaal kleppen).

2.6 Huid

Bewerking, distributie en toepassing

In Nederland is er één grote huidbank die postmortale donorhuid bewerkt, opslaat en distribueert. Huidweefsel is ingedeeld in drie categorieën: donorhuid, autologe huid en acellulaire dermis. In Tabel 26 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2017 weergegeven. Donorhuid wordt het meest toegepast, vooral bij patiënten met brandwonden als tijdelijke wondbedekking. De distributie van donorhuid vindt voor een belangrijk deel buiten Nederland plaats. Daarnaast zijn er drie distributeurs van buitenlandse acellulaire dermis. Eén hiervan heeft geen acellulaire dermis gedistribueerd in 2017. In Tabel 27 wordt het aantal toegepaste eenheden huid weergegeven. Het verschil tussen distributie en transplantatie kan worden verklaard door het in voorraad houden van donorhuid in de ziekenhuizen en brandwondencentra. Figuur 22 laat het aantal gedistribueerde eenheden huid en huidproducten zien tussen 2008 en 2017.

Tabel 26. Aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2017

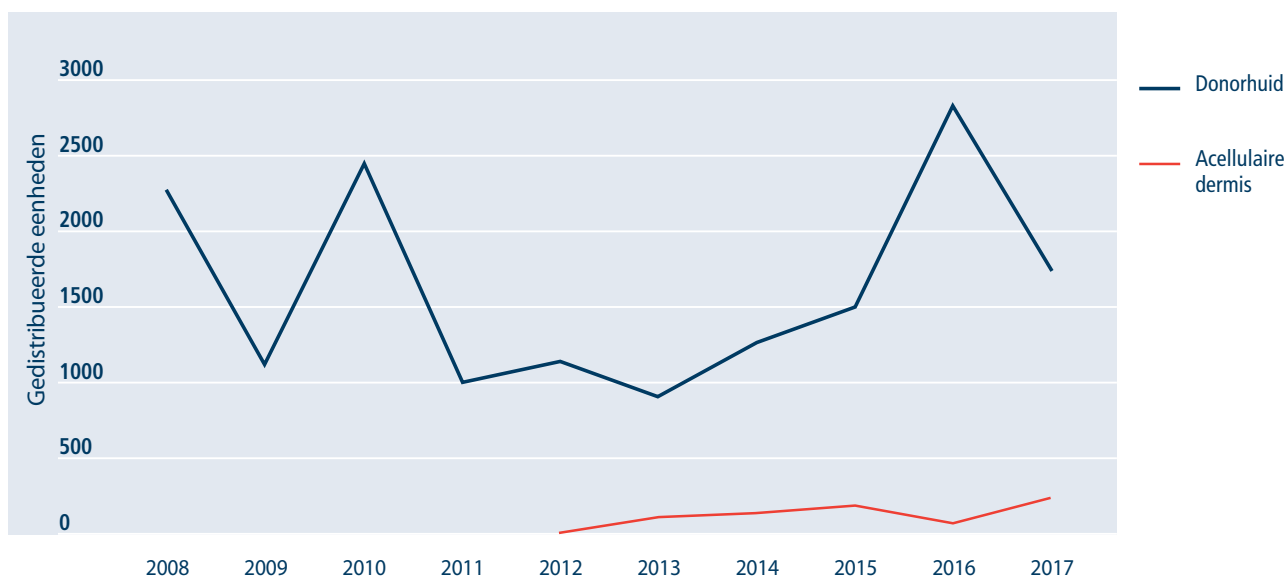
Type	Weefselinstellingen	Bewerkt NL/EU	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Donorhuid	1	362 / 50 *	Verpakking	1732	7600	5942	15274
Acellulaire dermis	3	29 / 0 *	Transplantaat	224	186	204	614

* Donoren

Tabel 27. Aantal toegepaste eenheden huid in 2017

Type	Ziekenhuizen/ Klinieken/ praktijken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Donorhuid	7	64	Verpakking	1181	11	0	1192
Autologe huid	2	31 *	Transplantaat	31	0	0	31
Acellulaire dermis	7	77	Transplantaat	74	3	0	77

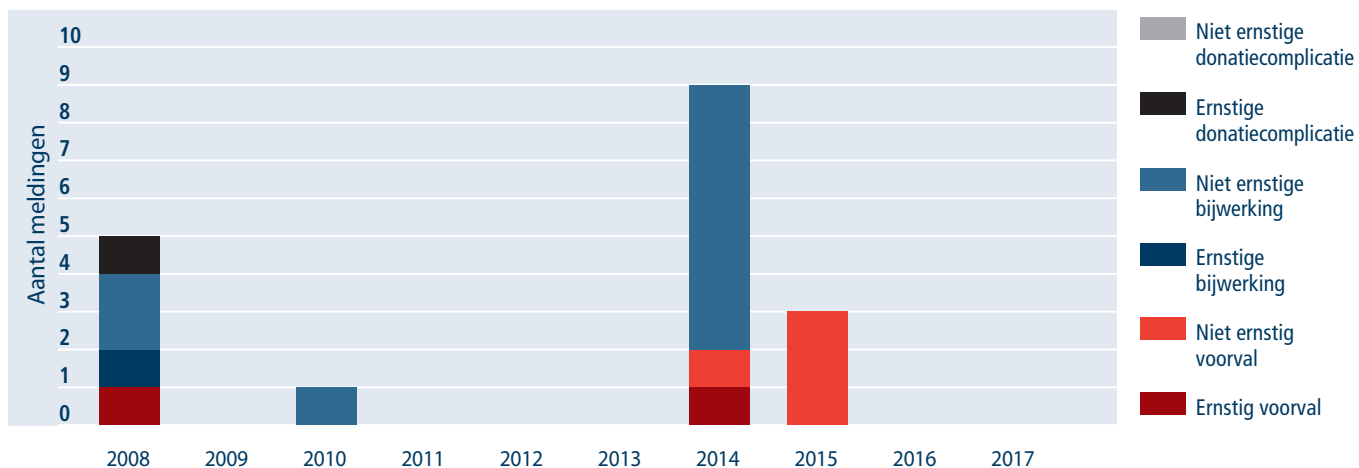
* Bewerkt buiten de OK van een zorginstelling



Figuur 22. Aantal gedistribueerde eenheden huid en acellulaire dermis in de periode 2008-2017

Meldingen

In 2017 zijn geen meldingen betreffende huidweefsel ingediend. Het verloop van meldingen bij huid van 2008-2017 wordt getoond in Figuur 23. Het hogere aantal meldingen in 2014 kan verklaard worden door meldingen over een gecompliceerd beloop bij transplantatie van gekweekt autologe huid bij patiënten met een chronische ulcus, die echter niet product-gerelateerd waren.



Figuur 23. Meldingen bij huid of huidproducten in de periode 2008-2017

2.7 Overige weefsels en cellen

Onder 'overige weefsels en cellen' worden een aantal weefsel- en celtypen geschaard zoals: amnionmembranen, eilandjes van Langerhans, navelstrengweefsel, adipeus weefsel en radioactief gelabelde erythrocyten en leukocyten voor autoloog diagnostisch gebruik.

Bewerking, distributie en toepassing

In de onderstaande Tabellen 28 en 29 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden en het aantal toegepaste overige weefsels en cellen weergegeven.

Tabel 28. Bewerking en distributie van overige weefsels en cellen in 2017

Type	Weefselinstellingen	Bewerkt NL / EU / non EU	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Amnionmembraan	2	1* / 4* / 0	Per verpakking	149	260	0	409
Eilandjes van Langerhans	1	60** / 2** / 0	Per transplantaat	8	0	0	8
Navelstrengweefsel	1	96 / 1125 / 117	Per transplantaat	0	0	0	0
Glioma-tumorweefsel	1	0 / 3 / 11	Per transplantaat	0	0	0	0
Erythrocyten***	1	32 / 0 / 0	Per zak	32	0	0	32
Leukocyten***	1	127 / 0 / 0	Per zak	127	0	0	127

* *Placentae*

** *Pancreassen*

*** *Radioactief gelabeld voor diagnostiek*

Tabel 29. Toepassing van overige weefsels en cellen in 2017

Type	Ziekenhuizen/ Klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Amnionmembraan	5	78	Per verpakking	85	0	0	85
Eilandjes van Langerhans	1	8	Per transplantaat	8	0	0	8

Meldingen

In 2017 zijn geen meldingen gedaan betreffende overige weefsels. Door de jaren heen zijn er slechts twee meldingen gedaan betreffende deze groep weefsels: meldingen van verlies van een granulocyten-product en een melding betreffende amnionmembraan.

De uitdaging van donorvigilantie

3.1 Inleiding

Zonder donatie van weefsels of cellen zouden transplantaties niet mogelijk zijn. Het is soms mogelijk om eigen (autologe) weefsels of cellen te doneren (stamcellen, voortplantingscellen, musculoskeletale weefsels en huid), in veel gevallen kan dit niet en wordt gebruik gemaakt van weefsels of cellen van verwante of onverwante allogene donoren. Dit kunnen postmortale donoren zijn maar ook levende donoren.

Complicaties bij donatie hoeven geen invloed te hebben op de veiligheid en kwaliteit van de gedoneerde weefsels of cellen. Donatie dient echter wel zo veilig mogelijk te zijn, waarbij het uitgangspunt moet zijn complicaties te voorkomen of tot een minimum te beperken. Donorvigilantie kan worden gedefinieerd als het systematisch monitoren van ongewenste bijwerkingen en voorvallen in de gehele keten van zorg voor donoren van menselijk lichaamsmateriaal, met het doel om de veiligheid en kwaliteit van donatie te verbeteren (afgeleid van definitie hemovigilantie in *Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice*, R.R.P. de Vries, P. Robillard and J.C. Faber (eds), Wiley, 2012). In het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006, artikel 1.1, behorende bij de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl), wordt een ernstige ongewenste bijwerking als volgt beschreven:

Een onbedoelde reactie, met inbegrip van een overdraagbare ziekte, bij **de donor** of de ontvanger in verband met **het verkrijgen** of toepassen op de mens van lichaamsmateriaal of die zich mogelijk ergens in de keten van **donatie** tot transplantatie bij de **levende donor** of de ontvanger voordoet en die dodelijk is, levensgevaar oplevert, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt of tot gevolg kan hebben dan wel leidt tot opname in een ziekenhuis of de duur van ziekenhuisopname verlengt of tot ziekte leidt dan wel de ziekte verlengt.

Hieruit wordt duidelijk dat ook de ernstige donatiecomplicaties onder ernstige ongewenste bijwerkingen van de transplantatieketen vallen. In Nederland worden weefsels of cellen vrijwillig gedoneerd, zonder vergoeding. Een allogene donor moet gezond zijn: ten eerste moet het gedoneerde materiaal veilig zijn voor de ontvanger(s) van de weefsels of cellen. Ten tweede, maar niet minder belangrijk, moet donatie veilig kunnen plaatsvinden. Door donorvigilantie wordt veiligheid van donatie inzichtelijk gemaakt, kunnen aanbevelingen gedaan worden om de veiligheid te verbeteren en kunnen potentiële donoren geïnformeerd worden over de risico's die aan het doneren verbonden zijn.

De World Health Organisation (WHO) heeft richtlijnen opgesteld voor bescherming van levende donoren, en heeft in samenwerking met het Italiaanse Nationale transplantatiecentrum (CNT) een wereldwijde database opgezet met voorbeelden van bijwerkingen en voorvallen die betrekking hebben op bloed, humane weefsels, cellen en organen. In deze zogeheten NOTIFY Library zijn leerzame casus van goed gedocumenteerde meldingen te vinden (www.notifylibrary.org). Door bevoegde autoriteiten en door erkende biovigilantiesystemen (en sinds enkele jaren ook hemovigilantiesystemen) worden geanonimiseerde meldingen hiervoor aangeboden. De database is voor iedereen openbaar te raadplegen. In de NOTIFY Library zijn ook meldingen van (ernstige) donatiecomplicaties opgenomen. Hiervoor is een taxonomie ontwikkeld die in Tabel 30 wordt getoond.

Tabel 30. NOTIFY taxonomie 'Harm to a donor'

Level 1	Level 2	Level 3
Donatiecomplicaties	Allergische reactie	Lokaal Systemisch/anafylactisch
	Medicatie gerelateerd	GCSF gerelateerd Ovarieel hyperstimulatie syndroom
	Embolische complicaties	Lucht-embolie Vet-embolie Thrombo-embolie
	Excessieve collectie/afname	
	Infectie	
	Maligniteit	
	Diverse complicaties	Anaesthetica Cardiovasculair Catheterisatie/intubatie Gastrointestinaal Immunologisch Insteekopening naald Metabool Neurologisch Psychologisch Pulmonaal Chirurgisch gebied
	Verrichting buiten wettelijk kader	
	Toxiciteit	
	Ongewenste blootstelling aan risico/interventie	
	Vasovagale reacties	
	Anders	

3.2 Donorvigilantie in de EU

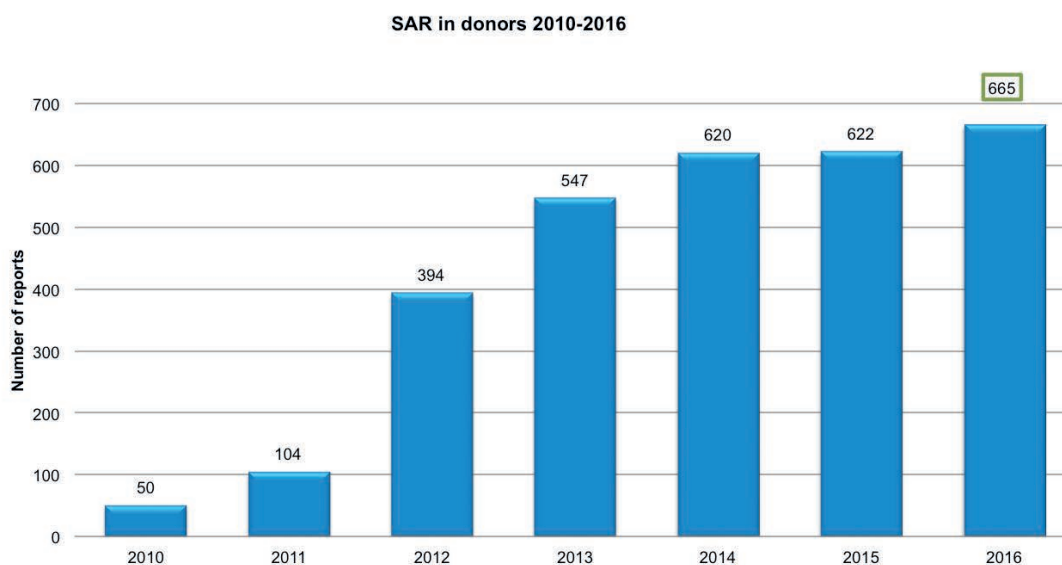
Voor het melden van donatiecomplicaties volgt TRIP de 'Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC' waarin vanaf versie 2.2 (2013) het volgende wordt geadviseerd (vertaling TRIP):

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 (GCSF) in het kader van perifere bloedstamceldonatie
- Bijwerkingen die resulteren in schade aan de donor (o.a. cardiologisch of neurologisch)

Desondanks onderkent de Commissie de waarde van deze data in de context van regelgeving voor het verkrijgen van 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.

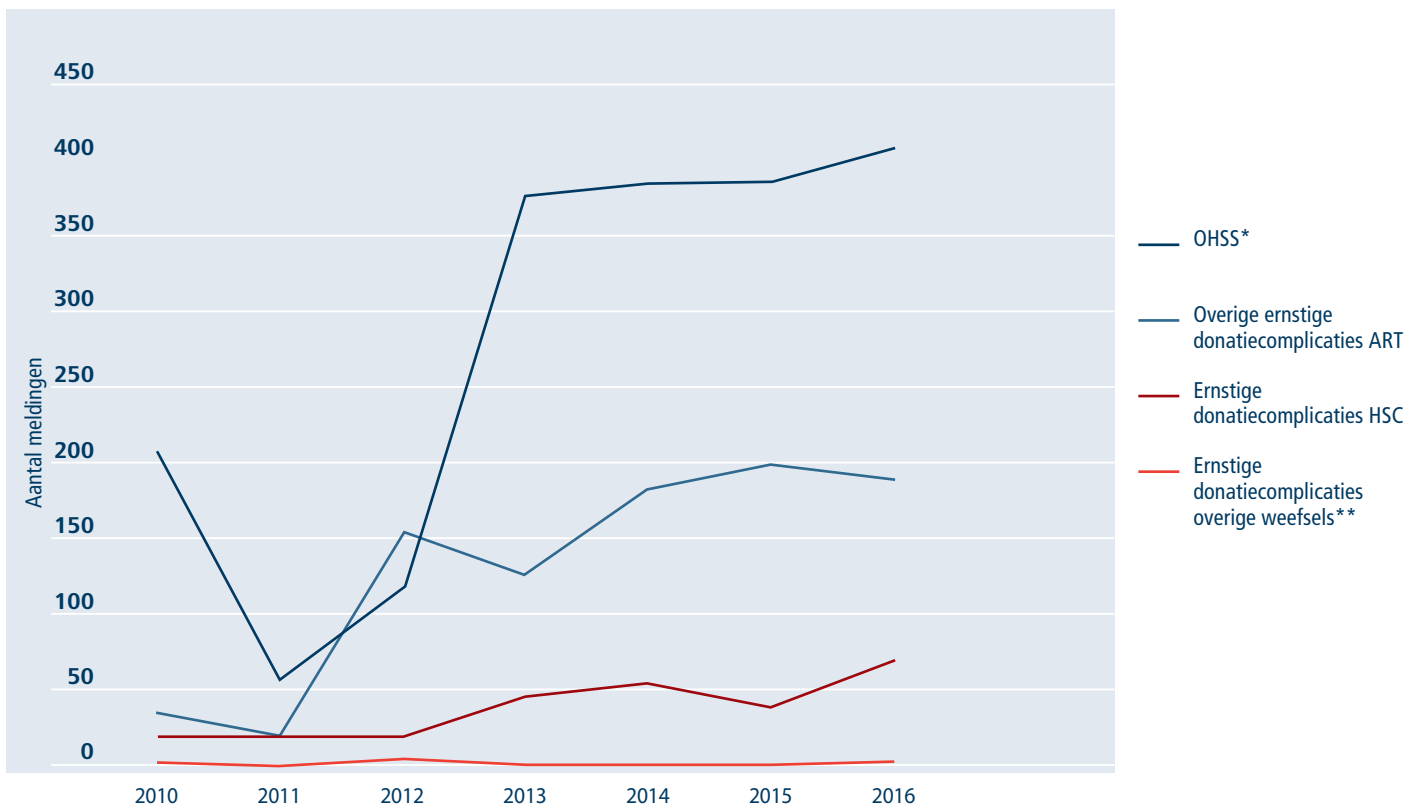
Figuur 24 toont het aantal meldingen van ernstige donatiecomplicaties die de Europese Commissie (EC) heeft ontvangen vanaf 2010. Vanaf 2014 zijn jaarlijks meer dan 600 ernstige donatiecomplicaties gemeld aan de EC door gemiddeld 18 van de 28 lidstaten en Noorwegen (62%).



Figuur 24. Aantal ernstige donatiecomplicaties in de EU in de periode 2010-2016

Uit Summary of the 2017 annual reporting of serious adverse events and reactions for Tissues and Cells, data from 01/01/2016 to 31/12/2016

In Figuur 25 zijn de meldingen uit de EU opgesplitst in verschillende soorten donatiecomplicaties. In de 'Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC, version 2.2 (2013)' is voor het eerst duidelijk beschreven wanneer en hoe donatiecomplicaties gemeld kunnen worden.



Figuur 25. Meldingen van ernstige donatiecomplicaties in de EU in de periode 2010-2016¹

* Ovarieel hyperstimulatie syndroom

** Donatiecomplicaties bij donoren van huid/keratinocyten, kraakbeen/chondrocyten en andere musculoskeletale weefsels

¹ In de 2010-data werden ernstige meldingen van ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) gemeld als ernstige bijwerkingen terwijl ze als ernstige donatiecomplicatie gemeld hadden moeten worden. Door onduidelijkheid hierover in de opgave van de 2011-data zijn aanzienlijk minder meldingen van ernstig OHSS gerapporteerd.

In het kader van de lopende evaluatie van de Europese wetgeving is geadviseerd om donorvigilantie onder de reikwijdte van Directive 2004/23/EC te laten vallen, ook indien er geen impact is op kwaliteit en/of veiligheid van het gedoneerde lichaamsmateriaal.

3.3 Donatie van gameten

Om een kinderwens te vervullen kan het soms nodig zijn om van donor gameten gebruik te maken. Het gebruik van donor semen is algemeen bekend. Donor semen wordt gebruikt voor kunstmatige inseminatie (KID) en IVF/ICSI. Soms ligt de reden van verminderde of onvruchtbaarheid bij de vrouw. Zij kan, door verschillende oorzaken, geen of te weinig oöcyten (meer) produceren. Dan kan het gebruik van donor oöcyten een oplossing zijn. In Nederland is het toegestaan gameten en embryo's te doneren. Tevens is intra-relatiele oöcytendonatie mogelijk (donatie binnen een lesbische relatie). Zoals bij andere donaties wordt geen vergoeding betaald voor het doneren van gameten en embryo's. Donatie gebeurt dus op basis van altruïstische overwegingen. Er wordt voor oöcytendonatie wel een compensatie voor onkosten betaald (reiskosten, kinderopvang en inkomstenderving). Buiten de EU (o.a. Verenigde Staten, Oekraïne) is het niet ongebruikelijk dat vrouwen wel een vergoeding voor het doneren van oöcyten krijgen. Voor sommige vrouwen is dit een belangrijke bron van inkomsten. Door multiële donaties zijn de risico's op donatiecomplicaties echter groter. Uitbuiting van vrouwen is hierbij ook denkbaar.

Semen (zowel partner als donor) kan door masturbatie eenvoudig verkregen worden. Slechts in enkele gevallen is het nodig om semen chirurgisch (PESA/MESA of TESE) of via elektrostimulatie te verkrijgen. Bij een PESA/MESA of TESE behandeling kunnen net als bij iedere operationele ingreep complicaties

optreden. De belangrijkste complicaties die kunnen optreden zijn bloedingen of ontstekingen van de bijbal of de testikel. Er zijn in Nederland, de EU en in de NOTIFY Library geen meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van semen bekend.

Zowel bij gebruik van eigen oöcyten als oöcyten van een donor wordt van donatiecomplicaties gesproken als bij de stimulatie of de Ovum Pick-Up complicaties optreden. Donatiecomplicaties worden op dezelfde manier naar ernstgraad ingedeeld als bijwerkingen bij ontvangers. Voor het verkrijgen van oöcyten zullen na medicamenteuze ovariële stimulatie de follikels in de ovaria gepuncteerd worden. De stimulatie kan bijwerkingen tot gevolg hebben. Eén daarvan is het ovarieel hyperstimulatie syndroom.

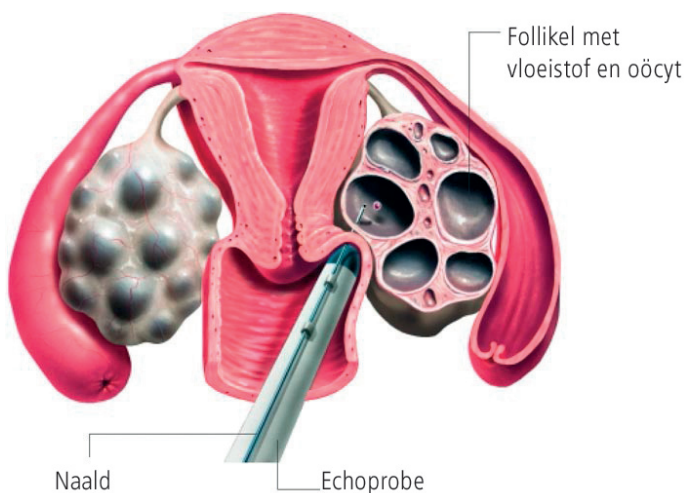
Ovarieel hyperstimulatie syndroom

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 opgezet 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)

Ook bij het punteren van de oöcyten (Ovum Pick-Up) zijn er risico's voor complicaties zoals mogelijke beschadiging van omliggende organen of weefsels, bloedingen en infecties.



Afbeelding 5. Follikelpunctie of Ovum Pick-Up

Het risico op een complicatie bij het verkrijgen van oöcyten is klein, echter als er complicaties optreden kunnen die ernstig zijn en leiden tot ziekenhuisopname en soms tot verminderde fertiliteit. Daarom is het monitoren van donatiecomplicaties gewenst.

Tabel 31 geeft een overzicht van de meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten in Nederland die sinds 2015 door TRIP zijn ontvangen. Tabel 32 toont de aantallen en soorten ernstige donatiecomplicaties die aan de EC gemeld zijn.

Tabel 31. Overzicht gerapporteerde ernstige donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten in Nederland in de periode 2015-2017

Donatiecomplicatie	Autologe eiceldonatie	Allogene eiceldonatie	Totaal
OHSS*	8	0	8
Blaaslesie	2	1	3
PID**	0	3	3
Ovariumruptuur	0	1	1
Nabloeding	1	0	1

* *Ovarieel hyperstimulatie syndroom*

** *Pelvic inflammatory disease*

In Nederland vinden jaarlijks ongeveer 14.000 stimulaties plaats voor het verkrijgen van oöcyten. In drie jaar zijn 16 ernstige donatiecomplicaties geregistreerd. Dit komt overeen met één ernstige donatiecomplicatie per 2625 stimulaties (0,04%).

Tabel 32. Overzicht van gerapporteerde ernstige donatiecomplicaties bij donatie van oöcyten in de EU in de periode 2012-2016

Jaar	OHSS	Infecties	Chirurgische complicaties (incl. anesthesie)	Overige bijwerkingen	Totaal
2012	118	32	68	53	271
2013	376	39	49	38	502
2014	384	26	95	50	555
2015	386	27	103	68	584
2016	413	30	90	43	576

In Nederland wordt de farmacovigilantie (registratie van bijwerkingen bij medicijnen) uitgevoerd door bijwerkingencentrum Lareb. In dit vigilantiestelsel zijn sinds 1996 zeven meldingen van OHSS ontvangen, waaruit blijkt dat ook gevallen aan Lareb gemeld zijn. In het algemeen betreffen de farmacovigilantiemeldingen aan Lareb voornamelijk bijwerkingen die ernstig, nieuw of minder bekend zijn.

In de NOTIFY Library zijn tot nu toe vijf donatiecomplicaties bij donatie van oöcyten opgenomen. Opgemerkt dient te worden dat NOTIFY niet beoogt 'alle' gevallen te registreren maar vooral leerzame voorbeelden. In tabel 33 staan de donatiecomplicaties volgens de NOTIFY taxonomie.

Tabel 33. In NOTIFY Library beschreven complicaties bij het verkrijgen van oöcyten (juli 2018)

Level 2	Level 3	Voorbeelden
Medicatie gerelateerd	Ovarieel hyperstimulatie syndroom	
Infecties		Pelvic inflammatory disease
Diverse complicaties	Chirurgische complicatie	Bloedingen

3.4 Donatie van hematopoëtische stamcellen en therapeutische cellen

Hematopoëtische stamcellen (HSC) worden toegepast bij aandoeningen waarbij het eigen bloedvormend apparaat van de patiënt wegens ziekte of onvoldoende functioneren 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 HLA-compatibel navelstrengbloed.



Afbeelding 6. Perifere stamcelafereze

Autologe of allogene HSC kunnen worden verzameld vanuit het beenmerg of door afname uit het perifere bloed (perifere bloedstamcellen: PBSC). Stamcellen uit beenmerg worden afgenomen onder algehele anesthesie middels multipele puncties in de bekkenkam. PBSC worden verzameld middels afereze nadat de donor vier dagen is voorbehandeld met een groeifactor, granulocyt kolonie stimulerende factor (G-CSF). De afgelopen 20 jaar is voor de behandeling van hematologische aandoeningen bij volwassen patiënten steeds vaker voor PBSC gekozen onder meer wegens het potentieel grotere aantal stamcellen dat 'geogst' kan worden. Therapeutische cellen van de donor (donor lymfocyten infusie, DLI) worden vaak toegepast ter ondersteuning van de behandeling na een stamceltransplantaties.

World Marrow Donor Association (WMDA):

Sinds het begin van het oogsten/afnemen van hematopoëtische stamcellen bij vrijwillige niet-verwante donoren, was het waarborgen van de veiligheid van de donors een essentiële voorwaarde voor alle partijen die bij het proces betrokken waren. Aangezien donatie van beenmerg of PBSC niet in het belang van de eigen fysieke gezondheid van de donor is, moeten donorregisters en transplantatiecentra rekening houden met zowel medische als ethische aspecten van de donatieprocedure. Eén van de belangrijkste doelen voor de oprichting van de WMDA was om een internationaal aanvaarde set van Standaarden op te stellen voor alle aspecten van niet-verwante donorzorg.

Vanaf 2007 ontvangt en registreert TRIP ook meldingen die betrekking hebben op complicaties tijdens of na de donatie van zowel autologe als allogene stamcellen en therapeutische cellen. Veel donatiecomplicaties bij hematopoëtische stamceldonaties betreffen latere diagnoses van ziektebeelden, die in de algemene populatie regelmatig optreden en waarbij de imputabiliteit onwaarschijnlijk of ten hoogste mogelijk wordt geacht. In totaal werden in de afgelopen 11 jaar bij TRIP 22 meldingen ontvangen van een donatiecomplicatie, waarvan een overzicht wordt gegeven in Tabel 34.

Tabel 34. Overzicht donatiecomplicaties bij hematopoëtische stamcellen of therapeutische cellen in Nederland in de periode 2007-2017

Type stamcel	Aantal	Donatiecomplicatie	Interval t.o.v. donatie	Imputabiliteit
PBSC allogeen onverwant	7	IgA nefropathie	Tijdens GCSF* mobilisatie	waarschijnlijk
		Tetanie en laryngospasmen tgv extreme reactie op hypocalciëmie	Tijdens procedure	zeker
		Flebitis	Niet vermeld	waarschijnlijk
		CVA	2 maanden	onwaarschijnlijk
		Mammacarcinoom	2 jaar	onwaarschijnlijk
		Polyarthritis reumatica	4 jaar	onwaarschijnlijk
		Reumatoïde artritis	6 jaar	onwaarschijnlijk
PBSC allogeen verwant	8	Diepe veneuze trombose, en later longembolie	Tijdens procedure	zeker
		Passagère creatinestijging	Tijdens procedure	waarschijnlijk
		Benigne paroxysmale positieduizeligheid	Direct	waarschijnlijk
		Verergering astma en rugklachten	7 dagen	waarschijnlijk
		Schouderabces (S. aureus)	12 dagen	mogelijk
		Inflammatoire darmziekte	6 maanden	mogelijk
		MDS-RAEB	5 jaar	mogelijk
		AML	7 jaar	mogelijk
PBSC autoloog	4	Trombopenie	Tijdens aferese	zeker
		Longembolie	Tijdens aferese	waarschijnlijk
		Longembolie	Tijdens aferese	mogelijk
		Miltruptuur	2 dagen	zeker
Donor lymfocyten verwant	1	Vitiligo	6 maanden	mogelijk
Beenmerg onverwant	2	TIA	8 maanden	onwaarschijnlijk
		Mammacarcinoom	2 jaar	onwaarschijnlijk

Totaal 22

* Granulocyte colony stimulating factor

Bijwerkingen van geneesmiddelen (farmacovigilantie) worden in Nederland geregistreerd door Lareb. Sinds 2001 zijn 327 bijwerkingen ten gevolge van het gebruik van een hematopoëtische groeifactor gemeld. De Europese Unie verzamelt informatie met betrekking tot donatiecomplicaties. In Tabel 35 worden de donatiecomplicaties getoond uit de jaarlijkse rapportage aan de EC.

Tabel 35. Ernstige donatiecomplicaties bij donatie van hematopoëtische stamcellen in de EU

	Maligniteiten	Cardiovasculaire en pulmonale reacties	Neurologische reacties	Toxiciteit (citraat)	Allergische reacties (o.a. op GCSF)	Infecties	Overige bijwerkingen	Totaal
2012	3	3	0	1	1	0	11	19
2013	4	0	4	7	4	0	27	46
2014	0	3	9	8	6	0	27	53
2015	0	3	9	6	12	3	12	45
2016	4	8	1	14	15	5	21	68
Totaal	11	17	23	36	38	8	98	231

In de NOTIFY Library zijn (in het voorjaar van 2018) 153 donatiecomplicaties bij HSC donors geregistreerd; het merendeel van de geregistreerde complicaties betreft de kortere termijn (tijdens of kort na het donatieproces). Een overzicht van in NOTIFY beschreven complicaties wordt gegeven in Tabel 36.

Tabel 36. In NOTIFY Library beschreven complicaties bij stamceldonatie (juli 2018)

Level 2	Level 3	Voorbeelden
Allergische reactie	Lokaal (atopische dermatitis)	
Medicatie gerelateerd reacties	GCSF gerelateerd	miltruptideur, TIA, macroscopische haematurie t.g.v. IgA nefropathie
Embolische complicaties	Lucht embolie	
	Vet embolie	
	Trombo-embolie	trombose bij centraal veneuze catheter, longembolie
Infectie		pneumonie, osteomyelitis, sepsis
Maligniteit		Acute myeloïde leukemie, Hodgkin lymfoom
Diverse complicaties	Anaesthetica	pancreatitis, maligne hyperthermie
	Cardiovasculair	longoedeem, shock, acute hartdood
	Catheterisatie/intubatie	laryngospasme, dysphagie, haemopneumothorax
	Gastrointestinaal	ileus, enteritis
	Immunologisch	sarcoidose, reumatoïde artritis, hypo/hyperthyreoïdie
	Insteekopening naald	hematoom, pseudo-aneurysma
	Neurologisch	epileptisch insult, transverse myelitis
	Psychologisch	neiging tot zelfdoding
	Chirurgisch gebied	iliacale fractuur, beschadiging bekkenslagader, zenuw schade
Toxiciteit		Citraat geïnduceerde hypocalciëmie
Vasovagale reacties		hypotensie, misselijkheid, flauwvallen
Anders		nierkoliek, transfusiëreactie

De follow-up van verwante donoren en de complicatieregistratie is in tegenstelling tot onverwante donoren nog onvoldoende georganiseerd. Dat is enerzijds gelegen in het feit dat dergelijke meldingen tot op heden enkel verplicht zijn als de donatiecomplicatie van invloed is op de kwaliteit van de voor transplantatie bedoelde weefsels of cellen (en dus de ontvanger), en anderzijds omdat verwante donoren niet langdurig worden vervolgd na donatie, en lange termijn effecten niet worden geregistreerd. In het kader van de bescherming van de gezondheid van donoren, verwant en onverwant, is het belangrijk om inzicht te hebben in de incidentie en kenmerken van donatiecomplicaties. Zo kan worden bijgedragen aan de continue verbetering van hoogwaardige zorg voor de donor. Op internationaal niveau worden donatiecomplicaties van onverwante donoren gemeld en geregistreerd bij de WMDA. Donatiecomplicaties bij autologe en verwante donoren kunnen, evenals donatiecomplicaties bij onverwante donoren, in Nederland bij TRIP worden gerapporteerd.

3.5 Donatie van overige weefsels en cellen

Donatie van weefsels gebeurt meestal door postmortale donoren. Sommige weefsels worden ook door levende donoren gedoneerd of bij patiënten zelf verkregen. Autologe weefsels die tijdens een operatie uitgenomen om elders getransplanteerd te worden kunnen ook complicaties opleveren. Dit betreft veelal musculoskeletale weefsels, bloedvaten en huid. Eigen keratinocyten en chondrocyten kunnen gekweekt worden en op een later tijdstip getransplanteerd worden. Ook bij de uitname hiervan zijn complicaties mogelijk.

Donatie van weefsels door levende donoren betreft voornamelijk het doneren van de heupkop bij heupvervangende operaties. Complicaties die hierbij ontstaan worden niet als donatiecomplicatie gezien omdat het verwijderen van de heupkop onderdeel is van de heupoperatie. Daarnaast worden ook placentae gedoneerd voor het verkrijgen van de amnionmembraan. Aan het doneren zijn geen risico's verbonden.

In Nederland is in 2008 een melding gedaan van trombose na donatie van autologe huid ten behoeve van het kweken van een autoloog huidtransplantaat. Verder heeft TRIP geen meldingen van donatiecomplicaties bij donatie van weefsels of cellen ontvangen. In de rapportage aan de EC zijn negen ernstige donatiecomplicaties bij overige weefsels en cellen opgegeven: zeven meldingen bij donatie van musculoskeletale weefsels, één bij oculair weefsel en één bij overige weefsels.

In de NOTIFY Library zijn 15 donatiecomplicaties geregistreerd na donatie van musculoskeletale weefsels (rib, crista iliaca, (proximale) tibia, (deel van) pees of ligament). Tabel 37 toont de verschillende geregistreerde donatiecomplicaties. Complicaties bij donatie van weefsels komen voornamelijk bij (autologe) donatie van musculoskeletale weefsels voor.

Tabel 37. Soorten donatiecomplicatie bij donatie van overige weefsels in NOTIFY Library

Level 2	Level 3	Voorbeelden
Infecties	Chirurgisch gebied	persisterende pijnklachten, fracturen, bloedingen, functieverlies, schade aan omliggende weefsels
Diverse complicaties	Neurologisch	

3.6 Uitdaging voor de toekomst

De EC voert momenteel een evaluatie uit van de EU-wetgeving inzake weefsels en cellen (Directive 2004/23/EC). Dit is de eerste formele evaluatie van deze wetgeving sinds de goedkeuring van de basisbesluiten in 2004 (weefsels en cellen). Deze evaluatie is in overeenstemming met de betere regelgeving van de EC en is bedoeld om te beoordelen of de wetgeving haar oorspronkelijke doelstellingen heeft bereikt en of deze nog steeds geschikt is voor het beoogde doel. De evaluatie bestaat uit verschillende stappen, te beginnen met een routekaart waaronder een studie en uitgebreide raadpleging van belanghebbenden. De EU-projecten VISTART² en TRANSPOSE³ dragen bij aan de mogelijke toekomstige invulling van de Directive en harmonisatie van de wetgeving voor bloed en weefsels en cellen. Er is geadviseerd om donorvigilantie onder de reikwijdte van Directive 2004/23/EC te laten vallen. Ernstige donatiecomplicaties zullen dan mogelijk ook verplicht gemeld moeten worden. Het definitieve evaluatieverslag zal naar verwachting eind 2018 worden gepubliceerd.

Bewustzijn van de veiligheid van donoren is een belangrijk aspect binnen de biovigilantie. Het vermoeden is dat (ernstige) donatiecomplicaties (nog) niet altijd gemeld worden. Vooruitlopend op de potentiële toevoeging van donorvigilantie aan de EU-Directive voor weefsels en cellen, wil TRIP donorvigilantie onder de aandacht brengen van alle instellingen en medisch personeel die bij het doneren en verkrijgen van humane weefsels en cellen betrokken zijn. Het rapporteren van donatiecomplicaties kan ervoor zorgen dat, net als transplantatie, donatie van weefsels en cellen veiliger wordt en daarmee de bereidheid om te doneren niet in gevaar komt.

² VISTART (Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation) heeft als doel het promoten en faciliteren van de harmonisatie van inspectie, autorisatie en vigilantie systemen voor bloed, weefsels en cellen, en om de samenwerking tussen de EU-lidstaten uit te breiden.

³ Het TRANSPOSE project (Transfusion and transplantation protection and selection of donors) is een EU project dat tot doel heeft om te zorgen voor harmonisatie van donorselectie en bescherming van donoren.

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 bewerkings-, distributie- en gebruikscijfers en meldingen spelen een rol, waarbij de cijfers als noemer voor de meldingen gebruikt kunnen worden om inzicht te geven in de incidentie.

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 behandelcentra en orale implantologiepraktijken 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.

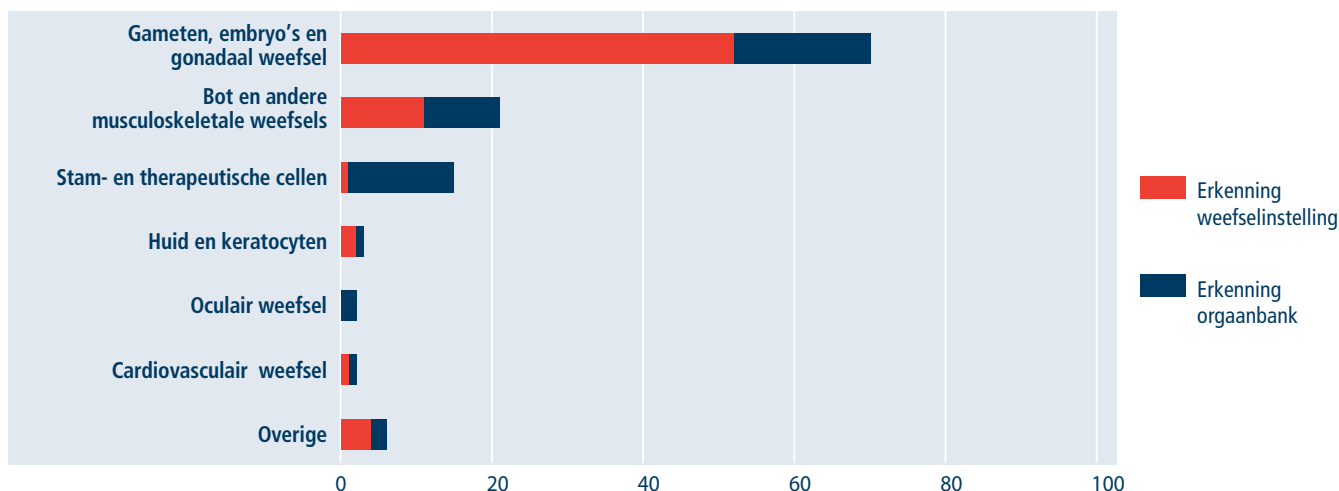
Een weefselinstelling is niet bevoegd zonder erkenning weefsels of cellen in ontvangst te nemen na het verkrijgen hiervan. Het in ontvangst nemen van lichaamsmateriaal - na verkrijgen - is voorbehouden aan de weefselinstellingen met een erkenning als orgaanbank. Orgaanbanken mogen, conform artikel 1.1.l 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 38 geeft een overzicht van het aantal erkende weefselinstellingen en orgaanbanken in Nederland in 2017 (bron: Farmatec). In een aantal ziekenhuizen zijn meerdere weefselinstellingen en/of orgaanbanken gevestigd. Door fusies van ziekenhuizen is het aantal weefselinstellingen in ziekenhuizen afgenomen. Dit betreft vooral IUI-laboratoria die samengevoegd zijn. Ook zijn de activiteiten van twee botbanken in ziekenhuizen/klinieken beëindigd.

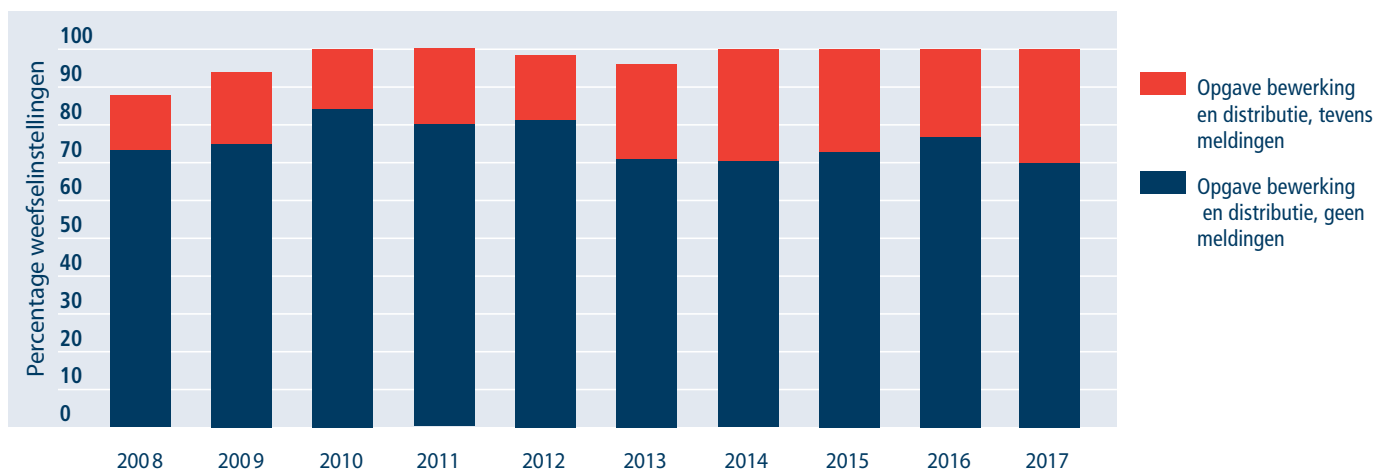
Tabel 38. Aantal weefselinstellingen en orgaanbanken met erkenning(en) in 2017

	Weefselinstellingen	Orgaanbanken	Totaal
Zelfstandige instellingen	9	11	20
Gevestigd in een ziekenhuis/kliniek	51	36	87
Totaal	60	47	107

Figuur 26 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 het ministerie van VWS) en verstrekt vergunningen en erkenningen die betrekking hebben op geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, bloedproducten en lichaamsmateriaal. Sommige weefselinstellingen of orgaanbanken hebben erkenningen voor meerdere soorten weefsels of cellen. Figuur 27 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. De participatie van weefselinstellingen in 2017 was 100% (97 van 97).



Figuur 26. Aantal erkenningen als weefselinstelling of orgaanbank per type lichaamsmateriaal 2017



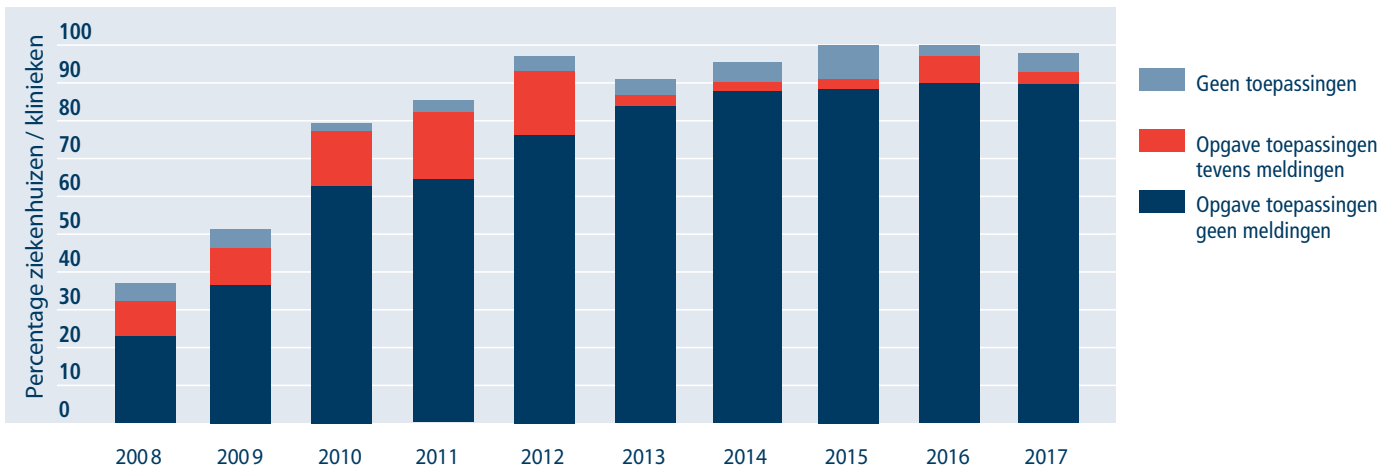
Figuur 27. Participatie van weefselinstellingen (periode 2008-2011: n=20, 2012-2017*: n=112-120)

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

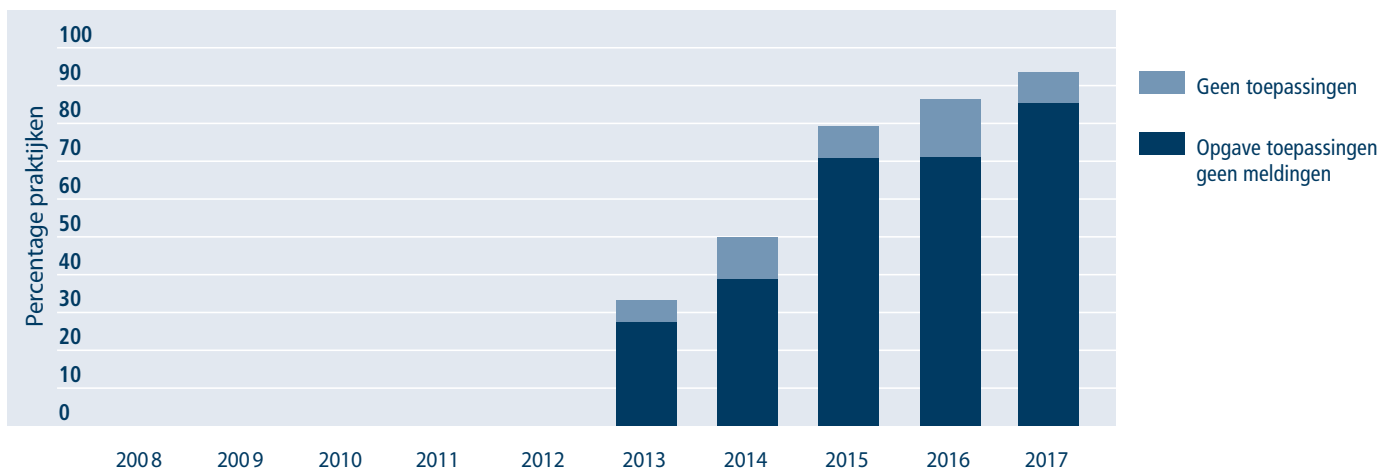
4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal

In 2017 zijn 83 ziekenhuizen, 19 klinieken en zelfstandige behandelcentra en 49 orale implantologiepraktijken benaderd voor het opgeven van de aantallen toegepaste weefsels en cellen per type, het aantal patiënten dat hiermee getransplanteerd is en het melden van voorvallen en/of bijwerkingen in 2017. De participatie van ziekenhuizen, klinieken en zelfstandige behandelcentra in 2017 is 99% (101 van 102). Drie zorginstellingen hebben geen complete cijfers aan kunnen leveren. De orale implantologiepraktijken die humane weefsels toepassen zijn in 2017 voor de vijfde keer benaderd en laten inmiddels een parti-

participatie zien van 94% (46 van de 49). Zes zelfstandige behandelcentra en vier orale implantologiepraktijken hebben aangegeven dat zij in 2017 geen weefsels en cellen hebben getransplanteerd of toegepast. De participatie van alle zorginstellingen tezamen is 97% (147 van 151). In Figuur 28 en 29 is het verloop van de participatie in de afgelopen jaren weergegeven.



Figuur 28. Participatie Nederlandse ziekenhuizen en klinieken (n=101-115)



Figuur 29. Participatie Nederlandse orale implantologiepraktijken* (n=101-115)

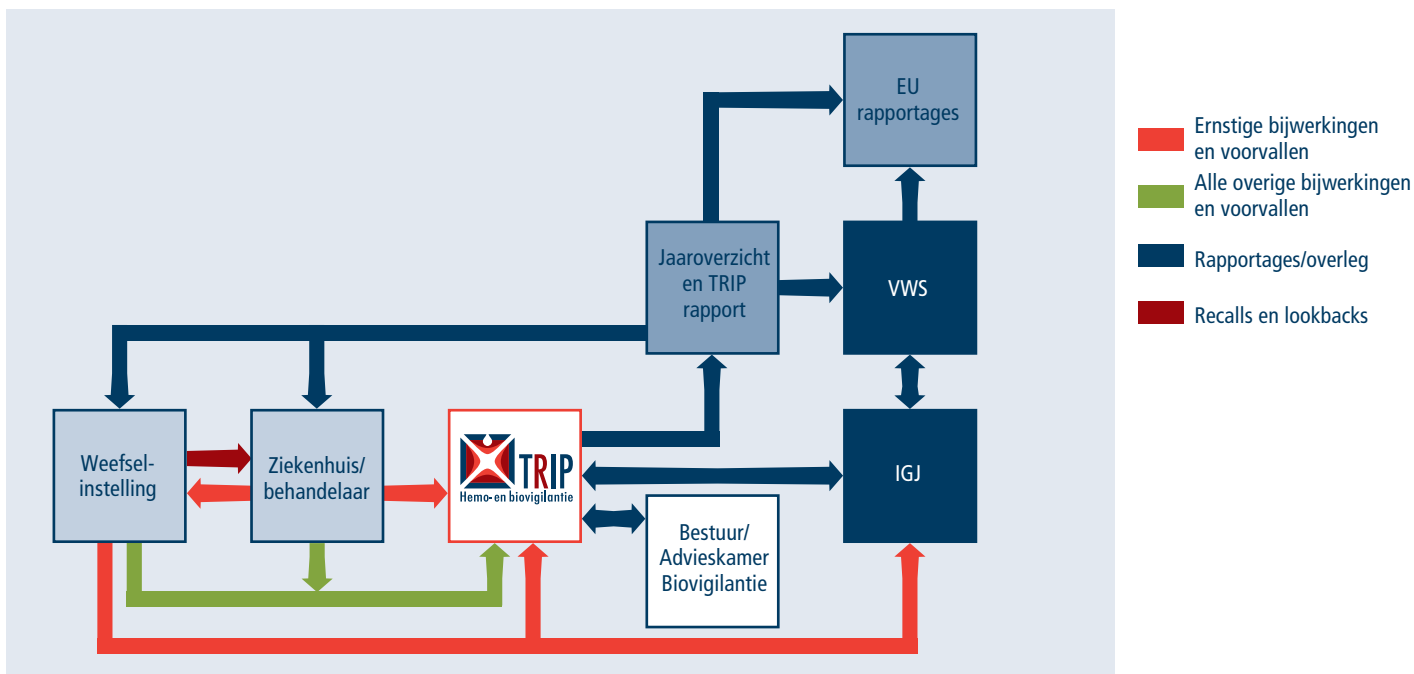
* Praktijken die aangegeven hebben menselijk lichaamsmateriaal toe te passen

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 Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) worden gemeld. De IGJ 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 30 toont het stroomschema van zowel ernstige als niet ernstige meldingen in de Nederlandse gezondheidszorg.



Figuur 30. 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 wordt, 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 IGJ 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 jaarrapportages. Indien een melding door de Advieskamer als ernstig wordt beoordeeld en deze niet aan de IGJ is gemeld, zal TRIP de melder op de verplichtingen ten aanzien van het melden aan de IGJ wijzen (zie Bijlage 2, Melden aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd).

Het melden van voorvallen en bijwerkingen

Weefselinstellingen

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 zorgdraagt 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 in geval van ernstige voorvallen of bijwerkingen ook aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

Ziekenhuizen, klinieken en praktijken

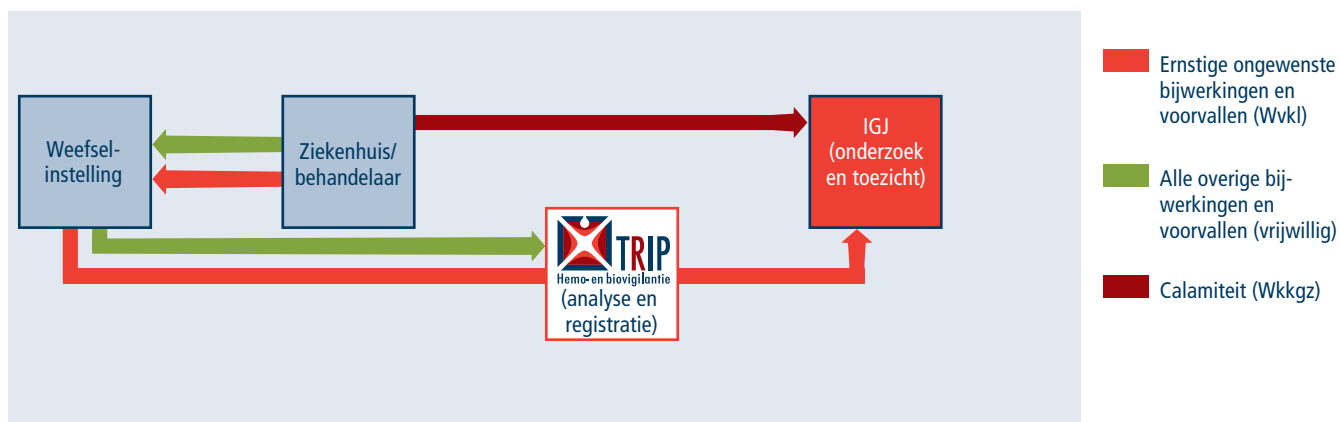
Zorginstellingen moeten (mogelijk) product gerelateerde bijwerkingen of voorvallen in ieder geval melden aan de weefselinstelling waarvan het materiaal is betrokken. Daarnaast mogen zij ook melden aan TRIP. Meldingen die zowel door de zorginstelling als de weefselinstelling worden gemeld worden ont dubbeld.

Indien sprake is van een calamiteit (mogelijk) veroorzaakt door humaan lichaamsmateriaal, moet het ziekenhuis conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) ook de IGJ informeren.

Melden aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg

In Nederland is de IGJ 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 IGJ 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 IGJ via het digitale meldsysteem. De melder hoeft slechts één keer de gegevens in te dienen en kiest zelf voor doorzending aan de IGJ.

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 IGJ een eigen specifieke procedure.



Figuur 31. Stroomschema meldingen lichaamsmateriaal

In november 2015 heeft de IGJ 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 IGJ verduidelijkt wordt. In Figuur 31 wordt schematisch de meldingsroute weergegeven.

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 IGJ. De meldingen komen zo bij de inspecteurs terecht die betrokken zijn bij de handhaving van de Wvkl en daarmee wordt zoveel mogelijk 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. Indien een voorval of een bijwerking uitsluitend aan de IGJ wordt gemeld zal de IGJ de melder verzoeken ook aan TRIP te melden.



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 39 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 39. 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 40 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 40. Ernstgraad van bijwerkingen

Graad 0	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• 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.

Ernstige donatiecomplicatie

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.

Voor het melden van donatiecomplicaties volgt TRIP de 'Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC, version 2.7 (2018)' waarin het volgende wordt geadviseerd (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 bloedstamceldonatie
- 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.

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 41 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige bijwerkingen en voorvallen die in 2017 gemeld zijn en betrekking hebben op humane weefsels of cellen. In totaal zijn 31 meldingen beoordeeld als ernstig. Dit zijn 29 ernstige voorvallen, één ernstige bijwerking en één ernstige donatiecomplicatie.

Tabel 41. Overzicht van ernstige meldingen in 2017

Type	Ernstige bijwerking	Ernstig voorval	Ernstige donatiecomplicatie	Totaal ernstige meldingen
Semen	0	12	0	12
Oöcyten	0	4	0	4
Embryo's	0	4	0	4
Ovarieel weefsel	1	6	0	7
Oculair weefsel	0	1	1	2
HSC en therapeutische cellen	0	2	0	2
Totaal	1	29	1	31

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
ATMP	Advanced Therapy Medical Product
Autoloog	Lichaamseigen
Bewerken	Alle handelingen die worden verricht bij het prepareren, manipuleren, conserveren en verpakken van lichaamsmateriaal
CAR-T	Chimerische Antigeen Receptor T-cellen
Chondrocyten	Kraakbeencellen
Cryopreservatie	Invriezen en vervolgens bewaren van weefsels en cellen
CVA	Cerebro-vasculair accident
Distribueren	Het transporteren en het afleveren van lichaamsmateriaal
DLI	Donor lymfocyten infusie
DMSO	Dimethylsulfoxide
EC	Europese Commissie
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
Gonadaal	Behorend tot geslachtsklieren
HLA	Human leukocyten antigen
HSC	Hematopoëtische stamcellen
ICSI	Intra cytoplasmatische sperma injectie (vorm van IVF)
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Imputabiliteit	Toeschrijfbaarheid
IUI	Intra Uteriene Inseminatie
IVF	In vitro fertilisatie
Keratinocyten	Huidcellen
KID	Kunstmatische inseminatie met donor semen
KLEM	Vereniging voor Klinische Embryologie
Kliniek	Gespecialiseerde zorginstelling dat zich richt op één vakgebied
Lareb	Bijwerkingencentrum voor geneesmiddelen
Matchis	Nederlandse centrum voor stamceldonoren
MESA	Microchirurgische epididymale sperma aspiratie
Morbiditeit	Mate van ziekte
Mortaliteit	Overlijden

NL	Nederland
NOTIFY Library	Internationale database met voorbeelden van bijwerkingen en voorvallen betreffende bloed, weefsels, cellen en organen
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
ODB	Open ductus Botalli
OFO	Open foramen ovale
OHSS	Ovarieel hyperstimulatiesyndroom
OK	Operatiekamer
Oöcyten	Eicellen
OPU	Ovum Pick-Up, follikelpunctie
Orgaanbank	Een erkende weefselinstelling die lichaamsmaterialen in ontvangst neemt na het verkrijgen
Pathogenen	Ziekteverwekker van biologische oorsprong
PBSC	Perifere bloedstamcellen
PESA	Percutane epididymale sperma aspiratie
PGD	Preimplantatie genetische diagnostiek
PID	Pelvic inflammatory disease
Sanquin	Stichting Sanquin Bloedvoorziening
Semen	Sperma of zaadcellen
SoHO	Substances of Human Origin
SoHO V&S	Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (EU project 2010-2013)
TC-TIL	Tumor infiltrerende lymfocyten
TESE	Testiculaire sperma-extractie
TIA	Transient ischemic attack, tijdelijke afsluiting van een bloedvat in de hersenen
TRANSPOSE	Transfusion and transplantation protection and selection of donors
Verkrijgen	Een proces waardoor lichaamsmateriaal of een gedoneerd orgaan beschikbaar komt
VISTART	Vigilance and inspection for the safety of transfusion, assisted reproduction and transplantation
VSD	Ventrikel septum defect
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
WHO	World Health Organization
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

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

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

