

TRIP RAPPORT 2018

Biovigilantie

Uitgebreide versie



TRIP RAPPORT 2018

Biovigilantie

Uitgebreide versie

Het TRIP rapport 2018 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	Secretaris (t/m december 2018)
Dr. D. van de Kerkhof	Secretaris (vanaf januari 2019)
Mw. Dr. K.M.K. de Vooght	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, 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
Mw. Dr. K.D. Lichtenbelt	Vereniging Klinische Genetica Nederland (vanaf oktober 2018)
Mw. Dr. M. Nijs	Vereniging voor Klinische Embryologie (tot december 2018)
Mw. Dr. C.D. Richters	ETB-BISLIFE, divisie huid, oculair en cardiovasculair weefsel
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
Drs. J.C. Sinnige	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (vanaf september 2018)
Mw. Dr. C.G. Vergouw	Vereniging voor Klinische Embryologie (vanaf december 2018)
Dr. D. Versteeg	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (t/m augustus 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
Mw. Drs. M.S. Prins	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Prof. Dr. J.W.J. Lammers	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (vanaf december 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. J.W.M. Heijnen	Stafarts Vigilantie (vanaf juli 2018)
Mw. M.J. Happel-van 't Veer	Coördinator biovigilantie
Mw. Dr. S.M. van Walraven	Beleidsmedewerker biovigilantie (tot januari 2019)
Mw. I.C. van Veen-Rottier	Office Manager
Dr. N. Saadah	Stafmedewerker (tot augustus 2018)
Dr. M. Wilson	Onderzoeker in opleiding (tot mei 2018)
Drs. R. Tonino	Onderzoeker in opleiding (vanaf oktober 2018)

Inhoud

Inleiding	4
Bevindingen en aanbevelingen	5
1 Meldingen	8
1.1 Geregistreerde meldingen 2018	8
1.2 Nagekomen meldingen	9
2 Weefsels en cellen	10
2.1 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	10
2.2 Hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel	22
2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels	30
2.4 Oculair weefsel	34
2.5 Cardiovasculair weefsel	37
2.6 Huid	38
2.7 Overige weefsels en cellen	39
3 Vigilantie van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel, 2006-2018	41
3.1 Inleiding	41
3.2 Aantallen meldingen	41
3.3 Incidentie van ernstige voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties met betrekking tot HSC, 2010-2018	45
3.4 Bacteriële contaminatie product, 2006-2018	46
3.5 Verlies van cellen, 2006-2018	47
3.6 Onvoldoende engraftment, 2006-2018	48
3.7 Samenvatting	48
4 Participatie	49
4.1 Weefselinstellingen	49
4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal	50
Bijlagen	52
1 Over TRIP	52
2 Het melden van voorvallen en bijwerkingen	54
3 Definities en meldcriteria	56
4 Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen	58
5 Lijst van begrippen en afkortingen	59

Inleiding

Met dit TRIP rapport 2018 Biovigilantie wordt voor het twaalfde achtereenvolgende jaar verslag gedaan van de meldingen van voorvallen en bijwerkingen die optreden bij de toepassing van menselijke weefsels en cellen en alle stappen die daaraan voorafgaand genomen zijn alsmede de participatiegegevens van weefselinstellingen en zorginstelling die betrokken zijn bij de keten van weefsel- en celtransplantatie.

In 2018 zijn 96 meldingen ontvangen waarvan 44 meldingen ernstig zijn. Het aantal meldingen is in de lijn van de voorafgaande jaren (2017:101, 2016: 83, inclusief nagekomen meldingen), echter het aantal ernstige meldingen is toegenomen van gemiddeld 36 (35%) naar 44 (45%). De oorzaak van de stijging is de toename van ernstige voorvallen en bijwerkingen bij geassisteerde voortplanting en in de transplantatieketen van hematopoëtische stamcellen. De meldingen van 2018 worden in dit rapport nader besproken. Daarnaast zijn nog 14 meldingen uit de periode 2013-2017 ontvangen. Zeven nagekomen meldingen betreffen congenitale afwijkingen bij de toepassingen van donor gameten. Naast het feit dat de diagnose van congenitale afwijkingen soms pas later vastgesteld wordt, is het hoge aantal nagekomen meldingen in deze categorie ook te verklaren door bewustwording van de verplichting deze voorvallen te melden en het verzoek daarvoor van de bevoegde autoriteit (IGJ). De participatie van weefselinstellingen, ziekenhuizen, klinieken en orale implantologiepraktijken is stabiel en bijna volledig.

Bij de geassisteerde voortplanting zijn, net zoals in alle meldjaren met uitzondering van 2017, de meeste meldingen gedaan in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. Hiervan zijn 13 van de 19 meldingen beoordeeld als ernstig. Verder zijn er 12 meldingen ontvangen in de categorie 'Congenitale afwijking' waarvan negen als ernstig zijn beoordeeld.

Op 27 april 2017 is de Single European Code (SEC) ingevoerd. In 2018 zijn drie meldingen ontvangen waarbij sprake was van een foutieve codering van weefsels of cellen (musculoskeletale weefsels en perifere bloedstamcellen) met de SEC.

Hoofdstuk 3 is gewijd aan een meerjarenoverzicht van meldingen bij hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel die sinds 2006 door TRIP verzameld worden. Er is een grote verscheidenheid aan voorvallen en bijwerkingen gemeld. Met enige regelmaat zijn er kleine clusters van meldingen die, wanneer ze uit verschillende centra afkomstig zijn, mede door het collectief verzamelen door TRIP, herkend kunnen worden. Het aantal meldingen met betrekking tot hematopoëtische stamcellen laat na twaalf jaar nog altijd een stijgende trend zien. Vooral het aantal meldingen met betrekking tot bacteriële contaminaties zorgt voor de meest recente toename. Dit onderdeel verdient de komende periode meer aandacht. De Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland zal de werkwijze van bemonstering landelijk onderzoeken.

In Hoofdstuk 3 laat het indelen per meldcategorie zien dat de groepen 'overige reactie' en 'overig incident' grote groepen zijn. Een aandachtspunt voor TRIP is, om deze meldingen en de huidige meldcategorieën nader te bestuderen. Er lopen momenteel Europese projecten die meldcategorieën en criteria onder de loep nemen, wellicht dat dit leidt tot het aanpassen van definities en criteria.

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 2018

- 1 Participatie van zowel weefselinstellingen (100%), ziekenhuizen (98%), klinieken (93%) als tandheelkundige implantologiepraktijken (91%) is onverminderd hoog.
- 2 In 2018 zijn 96 meldingen ontvangen, wat in lijn is met het gemiddelde aantal meldingen van de afgelopen vijf jaar (100 meldingen).
- 3 Het aandeel ernstige meldingen is in de afgelopen vijf jaar toegenomen van gemiddeld 36 (35%) naar 44 (45%).
- 4 Er is, na een dalende trend de afgelopen twee jaar, een hoger aantal meldingen te zien bij geassisteerde voortplanting in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' en het aantal ernstige voorvallen bij hematopoëtische stamcellen.
- 5 De meeste meldingen betreffen geassisteerde voortplanting (44 van 96, 46%). Daarvan zijn 19 meldingen ontvangen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' en 12 meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking'.
- 6 Twaalf meldingen in 2018 en zeven nagekomen meldingen zijn ingedeeld in de categorie 'Congenitale afwijking'. De diagnose van congenitale afwijkingen wordt soms pas later vastgesteld en het hoge aantal nagekomen meldingen in deze categorie is ook te verklaren door bewustwording van de verplichting deze voorvallen alsnog te melden en het verzoek van de bevoegde autoriteit om congenitale afwijkingen na het gebruik van donor gameten te melden.
- 7 Er zijn drie meldingen ontvangen waarbij sprake was van een foutieve codering van weefsels of cellen (musculoskeletale weefsels en perifere bloedstamcellen) met de Single European Code (SEC). In één geval ging het slechts om de barcode.
- 8 Er zijn twee meldingen ontvangen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' bij geassisteerde voortplanting. In beide gevallen zijn wel (dubbele) controles uitgevoerd maar zijn de verwachte gegevens gelezen terwijl er andere gegevens vermeld stonden. In beide gevallen is zwangerschap voorkomen.
- 9 In 2018 zijn 15 meldingen ontvangen van gecontamineerde stamcelproducten. De meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' bij hematopoëtische stamcellen tonen in de laatste twee jaar een stijgende trend.
- 10 In één stamcellaboratorium werd naar aanleiding van meerdere positieve kweekuitslagen in kort tijdsbestek de werkwijze omtrent invriezen van het product en het afnemen van de bacteriekweken herzien om steriel werken te bevorderen. De Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland zal de werkwijze van bemonstering landelijk onderzoeken.
- 11 Vanaf de TRIP registratie van meldingen bij hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel is te zien dat het aantal meldingen in de categorieën 'Overige reactie' en 'Overig incident' groot is.

Aanbevelingen 2018

- 1 De controle van het genereren van de Single European Code door een weefselinstelling dient gebaseerd te zijn op een verificatie van de juistheid van zowel de leesbare code als de bar- of QR code.
- 2 Identificatiefouten bij toepassing van gameten of embryo's kunnen waarschijnlijk verder gereduceerd worden door elektronische controle van de match product/ontvanger of door de tweede controle uit te laten voeren door een medewerker die niet betrokken is bij de behandeling.
- 3 De meldingen van 'Congenitale afwijkingen' bij toepassing van geassisteerde voortplanting dienen beoordeeld te worden in een meerjarenperspectief. Daarbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen genetische en niet-genetische afwijkingen.
- 4 Meldingen van 'Bacteriële contaminatie product' bij hematopoëtische stamcellen behoeven extra aandacht van zowel TRIP als de beroepsgroep, met als doel het aantal voorvallen dat leidt tot verlies van cellen en extra afereseprocedures terug te dringen.
- 5 De meldingen 'Overige reactie' en 'Overig incident' bij hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel dienen door TRIP nader bestudeerd en waar mogelijk ingedeeld te worden in specifieke subgroepen.

Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen in het TRIP rapport 2017

In het TRIP rapport Biovigilantie 2017 zijn vier aanbevelingen gedaan. De aanbevelingen waarbij zich relevante ontwikkelingen hebben voorgedaan worden hier vermeld.

- 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.

Ontwikkeling: In 2018 zijn 12 meldingen ontvangen van congenitale afwijkingen bij gebruik van donor gameten. Tevens zijn zeven nagekomen meldingen uit de periode 2013-2017 ontvangen. Er is een toenemende bewustwording van de verplichting deze voorvallen te melden.

- 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.

Ontwikkeling: Er is in 2018 slechts één melding ontvangen van een bacteriële contaminatie van een embryokweek. Deze contaminatie heeft plaatsgevonden via het semen, het betrof een urineweginfectie bij de mannelijke partner.

- 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.

Ontwikkeling: In 2018 is één melding ontvangen waarbij bot-pees-producten zijn getransplanteerd die de uiterste bewaardatum waren gepasseerd.

- 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.

Ontwikkeling: Er zijn zes meldingen van donatiecomplicaties ontvangen in 2018, waarvan één een nagekomen melding van 2016. Vier zijn complicaties bij en na het donoren van oöcyten voor eigen IVF-behandeling, één melding betrof een donatiecomplicatie bij donatie van perifere bloedstamcellen door een onverwante donor en de nagekomen melding was een complicatie bij allogene, verwante beenmerg-donatie.

Implementatie Single European Code: Stand van zaken, TRIP enquête 2018

TRIP heeft in 2018 een onderzoek gedaan naar de implementatie (2017) van de Single European Code (SEC). Er was een respons van 31% bij de weefselinstellingen (10 IUI laboratoria, 5 IVF laboratoria, 7 botbanken, 6 stamcellaboratoria en 5 overige weefselinstellingen) en 25% bij de ziekenhuizen en klinieken (23 ziekenhuizen, 2 klinieken). Hieruit zijn de volgende resultaten naar voren gekomen:

- a ISBT 128 is het meest gebruikte coderingssysteem in Nederland
- b De samenwerking t.a.v. de SEC tussen weefselinstellingen en eindgebruikers en weefselinstellingen onderling verloopt goed
- c De SEC wordt meestal met oog leesbare tekst én bar- of QR code aangeleverd
- d De SEC wordt meestal vastgelegd in EPD en/of database met gebruik van bar- of QR code of handmatig overgenomen
- e Eindgebruikers (ziekenhuizen) zien SEC vaker als meerwaarde dan weefselinstellingen
- f Traceerbaarheid wordt als grootste voordeel gezien
- g De TRIP website is in Nederland de meest gebruikte informatiebron van de beschikbare websites
- h Er is weerstand tegen het gebruik van de SEC bij stamcelproducten vanwege de mogelijke traceerbaarheid van de donor.

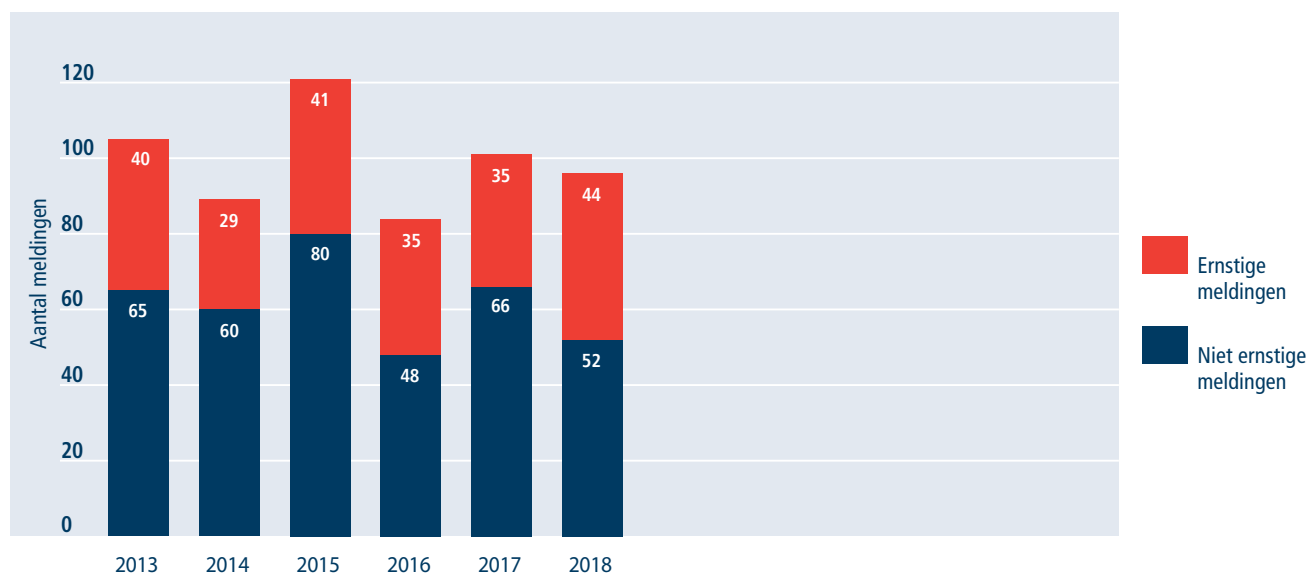
Het volledige onderzoek is te vinden op www.tripnet.nl, Biovigilantie-Symposia-Verslag 2018-Presentatie Marjan Happel.

Meldingen

1.1 Geregistreerde meldingen 2018

In het meldjaar 2018 zijn 96 meldingen ontvangen van voorvallen en bijwerkingen bij het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren, distribueren en toepassen van humane weefsels en cellen. Het zijn 82 voorvallen (85%) en 14 bijwerkingen (15%), waaronder vijf donatiecomplicaties. Van het totale aantal meldingen zijn 44 meldingen (46%) beoordeeld als ernstig (zie Bijlage 3). Deze ernstige meldingen zijn opgenomen in het jaaroverzicht voor de Europese Commissie (zie Bijlage 4). De sluitingsdatum voor het includeren van meldingen in het rapport 2018 en de EU-rapportage was 1 maart 2019.

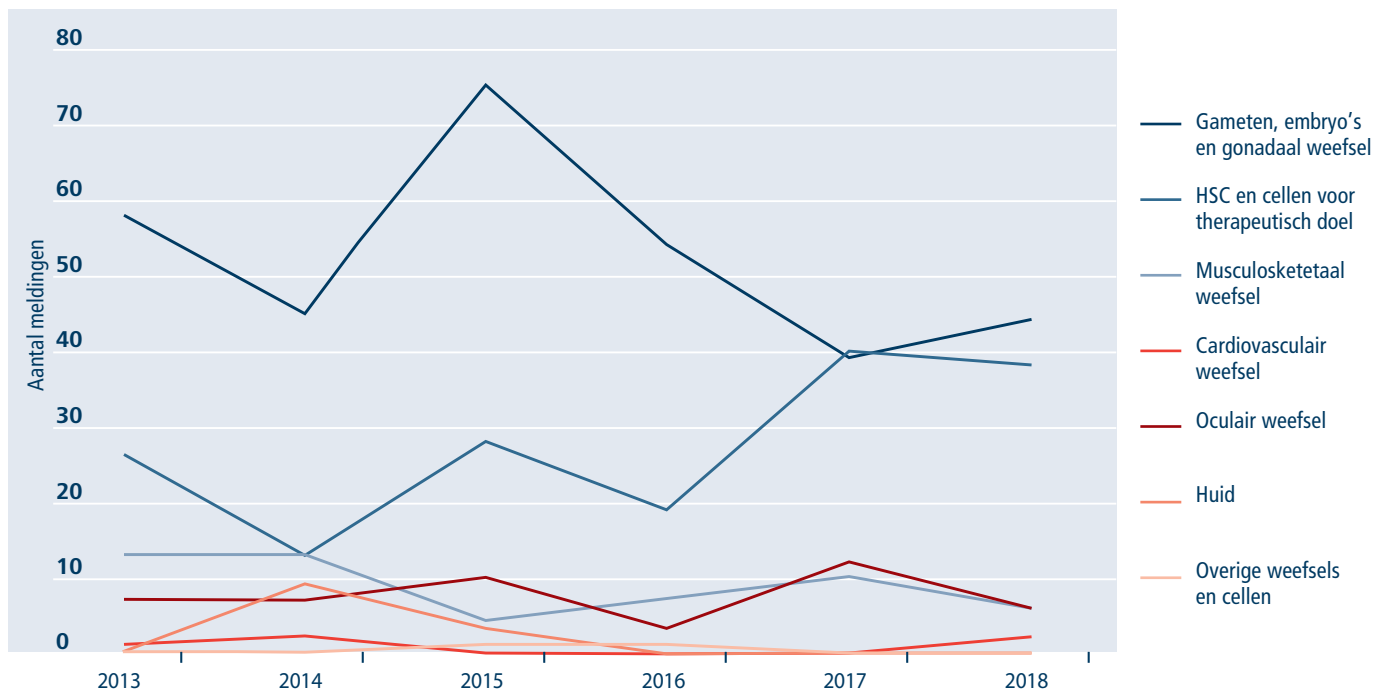
Het aantal meldingen is ongeveer gelijk aan de afgelopen vijf jaar (gemiddeld 100), echter het aantal ernstige meldingen is toegenomen van gemiddeld 36 naar 44. De oorzaak van de stijging is de toename van ernstige voorvallen en bijwerkingen bij geassisteerde voorplanting en in de transplantatieketen van hematopoëtische stamcellen. In tegenstelling tot 2017, zijn de meeste voorvallen en bijwerkingen (46%, 44 van de 96 meldingen) gemeld bij geassisteerde voorplanting (zie Figuur 2). Daarmee zet de afname van meldingen op het gebied van geassisteerde voorplanting niet verder door. Figuur 1 toont het aantal ontvangen meldingen in de afgelopen zes jaar, onderverdeeld naar ernstig en niet ernstig en in Figuur 2 naar weefsel- of celtype. Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal meldingen in 2018 per type menselijk lichaamsmateriaal.



Figuur 1. Aantal ontvangen meldingen in de periode 2013-2018

Tabel 1. Overzicht meldingen per type weefsel of cellen in 2018

	Totaal	Niet ernstig	Ernstig
Gameten, embryo's en gonadaal weefsel	44	15	29
Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel	38	31	7
Bot en ander musculoskeletaal weefsel	6	5	1
Huid	0	0	0
Oculair weefsel	6	0	6
Cardiovasculair weefsel	2	1	1
Overige weefsels en cellen	0	0	0
Totaal	96	52	44



Figuur 2. Aantal meldingen per weefsel/celtype per meldjaar, 2013-2018

1.2 Nagekomen meldingen

Na de sluitingsdatum voor het Biovigilantie rapport 2017 zijn nog 14 meldingen ontvangen, twee van 2013, één van 2015, drie van 2016 en acht van 2017. Tabel 2 toont een overzicht van deze meldingen. Zeven nagekomen meldingen betreffen congenitale afwijkingen bij de toepassingen van donor gameten. Naast het feit dat de diagnose van congenitale afwijkingen soms pas later vastgesteld wordt, is het hoge aantal nagekomen meldingen in deze categorie ook te verklaren door bewustwording van de verplichting deze voorvallen te melden en het verzoek daarvoor van de bevoegde autoriteit (IGJ). Er was één nagekomen melding van een ernstige donatiecomplicatie na verwante beenmergdonatie; een sacrumfractuur met vooralsnog blijvende restverschijnselen. De nagekomen meldingen zijn in alle relevante tabellen en figuren in dit rapport verwerkt.

Tabel 2. Nagekomen melding van de periode 2013-2017 in het meldjaar 2018

Weefsel- of celtype	Meldcategorie	2013	2015	2016	2017
Donor semen	Congenitale afwijking	2 *	1	1 *	3 ***
Semen	Overig incident				2
Semen	Bacteriële contaminatie product			1 *	
Beenmerg	Donatiecomplicatie			1 *	
Bot, heupkop	Verkeerd product getransplanteerd				1
Bot, heel botstuk	Verlies van cellen of weefsel(s)				1
Cornea	Overig incident				1 *

* aantal ernstige meldingen

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 2018 worden schematisch weergegeven en geanalyseerd. Enkele meldingen worden als casuïstiek uitgelicht.

2.1 Gameten, embryo's en gonadaal weefsel

In 2018 werden in Nederland in 15 IVF-laboratoria (weefselinstellingen) voor zowel intra-uteriene inseminaties (IUI) als in vitro fertilisatie (IVF) en intra cytoplasmatische sperma injectie (ICSI) bewerkingen uitgevoerd. In 2018 hebben twee klinieken een erkenning voor IVF gekregen. Daarnaast zijn er 54 erkende weefselinstellingen (semenlaboratoria), veelal klinisch chemische laboratoria, waar alleen semen wordt bewerkt voor intra-uteriene inseminatie (IUI). Indien een semenlaboratorium een erkenning heeft als orgaanbank, mag daar ook (donor) semen worden opgeslagen. Drie laboratoria hebben hiervoor een erkenning.

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 3 en 4 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 ontdooid 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 cryo-embryo's worden teruggeplaatst.

Tabel 3 a-b-c. Bewerking en distributie van gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2018

Type semen en testiculair weefsel	Weefselinstellingen	Bewerkt		Gedistribueerd				
		Uit NL	Uit EU	Eenheid	In NL*	In EU	Buiten EU	Totaal
Partner semen vers en cryo	69	39238	5	Monster	28780	12	20	28812
Donor semen vers en cryo	18	6840	4500	Monster	9578	21	0	9599
Partner semen MESA/PESA of TESE vers en cryo	9	842	1	Punctie of biopt	650	34	0	684
Donor semen MESA/PESA of TESE vers en cryo	2	2	0	Punctie of biopt	0	0	0	0
Testiculair weefsel	2	5	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	15	115043	13	Oöcyt	417	0	0	417
Donor oöcyten vers en cryo	10	2073	0	Oöcyt	174	0	0	174
Ovarieel weefsel	3	300	0	Transplantaat	7	0	0	7

Type embryo's	Weefsel- instellingen	Bewerkt		Gedistribueerd				
		Uit NL	Uit EU	Eenheid	In NL*	In EU	Buiten EU	Totaal
Embryo's eigen oöcyt en partner semen	14	48991	9	Embryo	25866	61	0	25927
Embryo's eigen oöcyt en donor semen	13	2753	54	Embryo	1140	0	0	1140
Embryo's donor oöcyt en partner semen	12	543	0	Embryo	252	0	0	252
Embryo's gedoneerd	4	265	4	Embryo	65	0	0	65

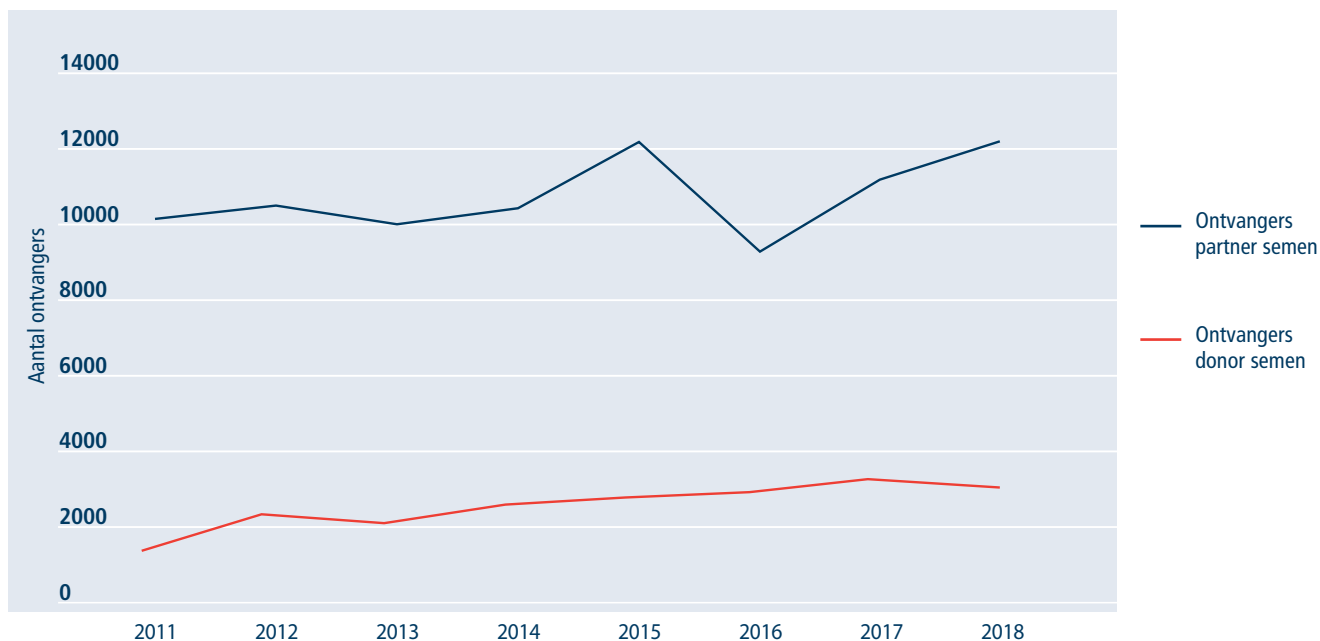
* Tevens in eigen kliniek

In 2018 is, voor de rapportage aan de Europese Commissie, gekozen voor een uitgebreidere opgave van bewerkings-, distributie- en transfercijfers van embryo's die deels of geheel zijn ontstaan uit donor gameten. De huidige opgave voldoet zo aan de minimumeisen van de EU-rapportage.

Tabel 4. Toepassing van semen, embryo's en gonadaal weefsel in 2018

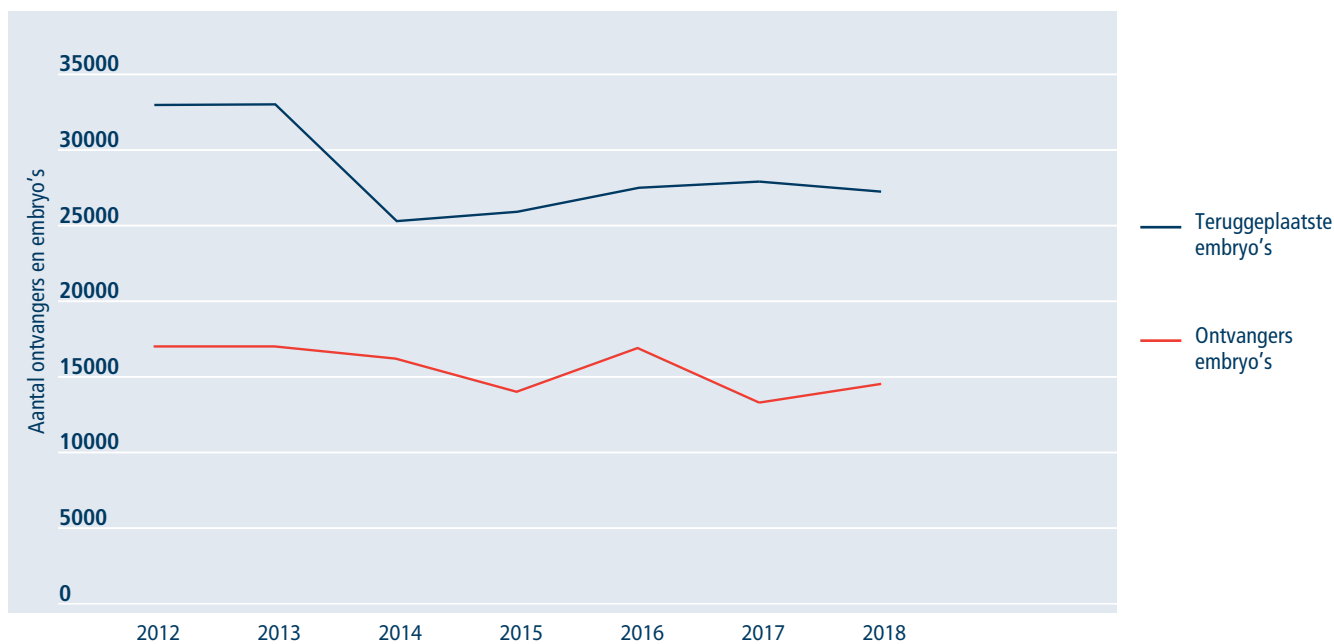
Type	Zieken- huizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Partner semen vers en cryo	74	12306	Inseminatie	27236	0	0	27236
Donor semen vers en cryo	17	2967	Inseminatie	8616	172	0	8788
Embryo's eigen oöcyt en partner semen	12	13913	Embryo	25671	0	0	25671
Embryo's eigen oöcyt en donor semen	13	503	Embryo	1134	0	0	1134
Embryo's donor oöcyt en partner semen	12	145	Embryo	243	0	0	243
Embryo's gedoneerd	4	58	Embryo	65	0	0	65
Ovarieel weefsel	2	2	Transplantaat	7	0	0	7
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 was rond de 10.000 per jaar. Na de eenmalige daling in 2016 is een stijging te zien naar 12.000 IUI behandelingen per jaar. Het aantal vrouwen dat met donor semen geïnsemineerd wordt is sinds 2011 toegenomen van 1.400 naar ongeveer 3.000 in 2017 en 2018 (Figuur 3).



Figuur 3. Aantal ontvangers van partner en donor semen in de periode 2011-2018

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 4). 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 4. Aantal teruggeplaatste embryo's en ontvangers in de periode 2012-2018

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

Meldingen

In 2018 heeft TRIP 44 meldingen ontvangen over procedures of toepassingen van gameten, embryo's en/of gonadaal weefsel tijdens geassisteerde voortplanting. Hiervan zijn 39 meldingen voorvallen en vijf meldingen bijwerkingen. Het aantal meldingen is vergelijkbaar met de daaraan voorafgaande jaren (zie Figuur 2). Tabel 5 geeft een overzicht van het aantal ontvangen meldingen in 2018 van de verschillende fertiliteitslaboratoria. Vijf IVF-laboratoria en 45 semenlaboratoria hebben aangegeven dat zich geen (ernstige) voorvallen of bijwerkingen hebben voorgedaan in 2018.

Tabel 5. Overzicht meldingen 2018 van fertiliteitslaboratoria

Fertiliteitslaboratoria	Aantal in NL	Meldingen gedaan door	Aantal meldingen 2018	Aantal nagekomen meldingen
IVF-laboratoria	15	10 (67%)	29 (21 ernstig)	8 (6 ernstig)
Semenlaboratoria	54	9 (17%)	15 (8 ernstig)	2 (1 ernstig)
Totaal	69	19 (28%)	44 (29 ernstig)	10 (7 ernstig)

Bijwerkingen

In 2018 zijn vijf bijwerkingen waarvan vier donatiecomplicaties gemeld. Alle bijwerkingen zijn als ernstig beoordeeld. In de afgelopen vijf jaar zijn 22 bijwerkingen (waaronder 20 donatiecomplicaties) bij geassisteerde voortplanting aan TRIP gemeld. Tabel 6 geeft hiervan een overzicht. Tabel 7 geeft een overzicht van de meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten voor zowel eigen fertiliteitsbehandeling als voor eiceldonatie.

De bijwerking bij een ontvanger betrof een post-transplantatie bacteriële besmetting na IUI waarbij een Pelvic Inflammatory Disease ontstond. Kweken van het partner semen waren negatief. De donatiecomplicaties deden zich alle vier voor bij het verkrijgen van oöcyten voor eigen IVF-behandeling. Tweemaal ontstond een ernstige vorm van Ovarieel Hyperstimulatiesyndroom (OHSS), één keer was sprake van een ovariumtorsie die laparoscopisch verholpen kon worden. Bij de vierde melding van een donatiecomplicatie was sprake van ernstige buikpijnlachten na punctie voor het verkrijgen van de oöcyten, waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was.

Tabel 6. Meldingen van bijwerkingen in de periode 2014-2018

Categorie bijwerking	2014	2015	2016	2017	2018	Totaal
Post-transplantatie bacteriële besmetting	1	0	1	0	1	3
Donatiecomplicatie*	0	11	5	0	4	20
Totaal	1	11	6	0	5	23

* Donatiecomplicaties worden sinds 2015 gemeld

Tabel 7. Overzicht gerapporteerde ernstige donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten in Nederland in de periode 2015-2018

Donatiecomplicatie	Autologe eiceldonatie	Allogene eiceldonatie	Totaal
OHSS*	10	0	10
Pijn	1	0	1
Blaaslaesie	2	1	3
PID**	0	3	3
Ovariumruptuur	0	1	1
Ovariumtorsie	1	0	1
Nabloeding	1	0	1

* Ovarieel Hyperstimulatiesyndroom

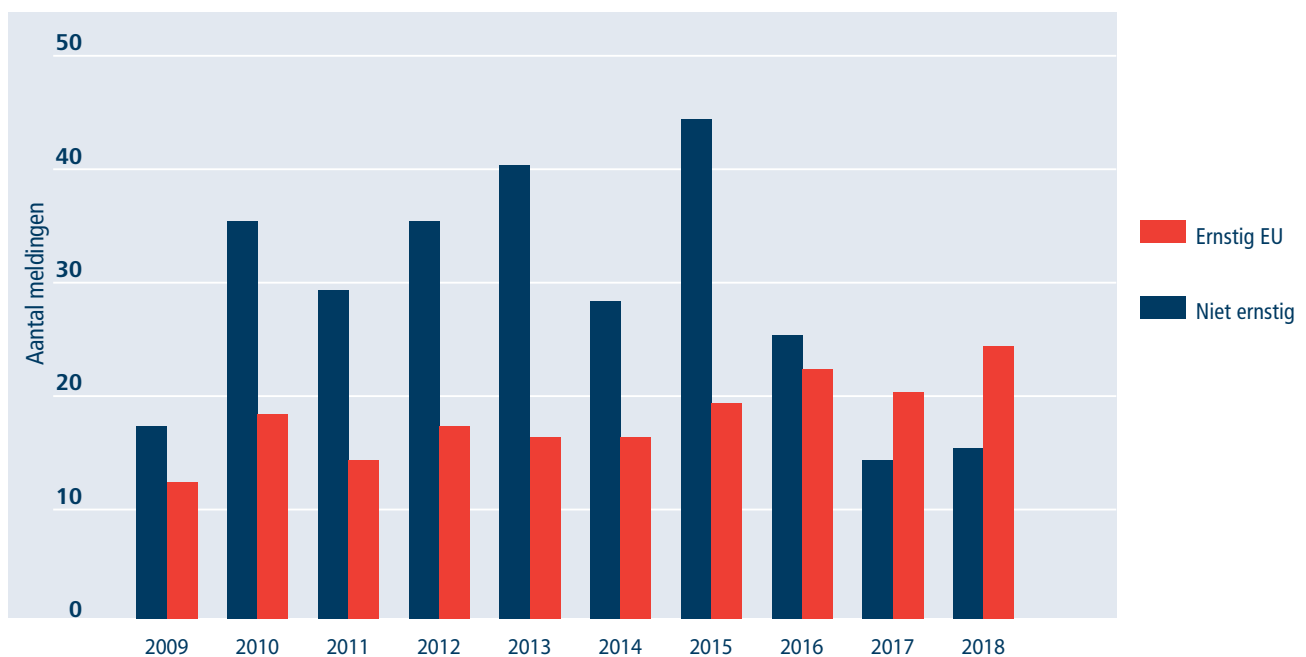
** Pelvic inflammatory disease

Voorvallen

In 2018 zijn 39 voorvallen gemeld die betrekking hebben op gameten en embryo's. Hiervan zijn 24 (62%) 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.

In Figuur 5 zijn de meldingen van voorvallen te zien die ontvangen zijn in de periode 2009-2018, ingedeeld volgens de criteria voor een ernstig voorval van de Europese Commissie (EC). Het aantal ernstige voorvallen is hoger (24) dan de voorgaande jaren (gemiddeld 18). Vanaf 2017 worden de criteria voor het melden van ernstige voorvallen en bijwerkingen gehanteerd uit de nieuwe 'Kwaliteitsnormen voor het laboratoriumdeel van in vitro fertilisatie' die overeenkomen met de criteria voor ernstige voorvallen en bijwerkingen in 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.



Figuur 5. Aantal meldingen van voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2009-2018

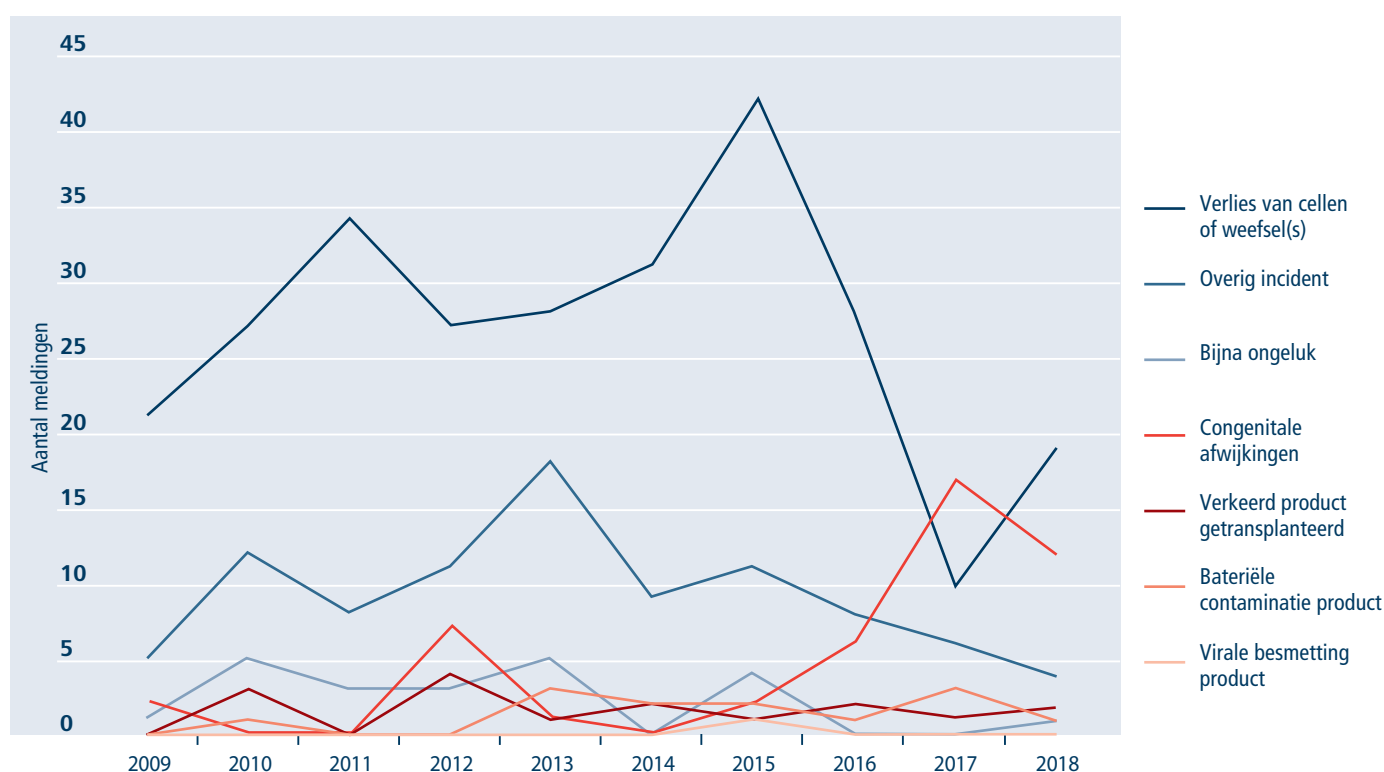
Tabel 8 toont de voorvallen per soort reproductieve cellen of weefsel, type voorval en ernst. Figuur 6 toont de verdeling van de voorvallen in de periode 2009-2018. Tot 2017 was het aantal voorvallen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' het grootst. In 2017 zijn voor het eerst de meeste meldingen geconstateerd in de categorie 'Congenitale afwijking'. In 2018 zijn 13 voorvallen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' gemeld en 12 voorvallen in de categorie 'Congenitale afwijking'. De toename van de toepassing van donor gameten en het bewustzijn van de verplichting deze voorvallen te moeten melden heeft gezorgd voor een groter aantal meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking'.



Afbeelding 1. Embryo

Tabel 8. Overzicht voorvallen bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2018

Soort weefsel	Type voorval	Totaal	Ernstig EU
Semen	Verlies van cellen of weefsel(s)	9	4
	Overig incident	4	0
	Verkeerd product getransplanteerd	1	1
	Congenitale afwijking	12	8
	Bijna ongeluk	1	0
Oöcyten	Verlies cellen of weefsel(s)	5	5
Embryo's	Verlies cellen of weefsel(s)	5	4
	Bacteriële contaminatie product	1	1
	Verkeerd product getransplanteerd	1	1
Totaal		39	24

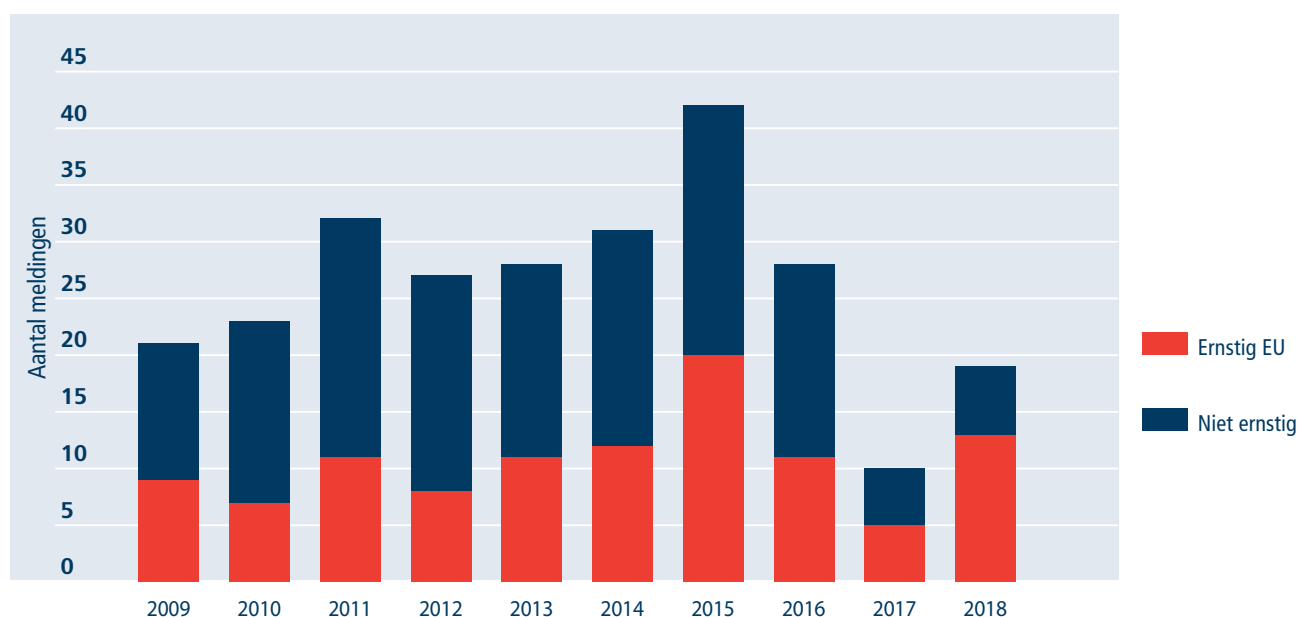


Figuur 6. Aantal meldingen per categorie voorval bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2009-2018

Verlies van cellen of weefsel(s)

In 2018 zijn 19 meldingen geregistreerd als 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. Het aantal voorvallen in deze categorie was in 2017 afgenomen, met name het aantal niet ernstige meldingen. Ook in 2018 zijn de meldingen voornamelijk ernstig (13 van 19). Verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel kan in bepaalde gevallen tot gevolg hebben dat een 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. Tot en met 2016 is bij meldingen van ernstige voorvallen die het verlies van cellen of weefsel tot gevolg hebben, de richtlijn van de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM) aangehouden voor de beoordeling. Deze richtlijn hanteerde een sterk verlaagde kans op zwangerschap als criterium. Vanaf 2017 worden alleen het aantal ernstige meldingen volgens de huidige richtlijnen en criteria vermeld in tabellen en figuren.

Figuur 7 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' in de periode 2009-2018.



Figuur 7. Meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2009-2018

De meeste voorvallen (8) zijn bewerkingsfouten bij semen, oöcyten en embryo's. Er zijn in 2018 geen identificatiefouten gemeld in deze categorie. Er waren drie communicatiefouten en één administratieve fout. Ook zijn twee bewaarfouten gemeld, één technische fout, één beoordelingsfout en drie overige fouten. Het vergeten van een handeling blijft, net als voorgaande jaren, de meest voorkomende bewerkingsfout. Casus 1 beschrijft een melding waarbij donor semen verloren is gegaan.

Casus 1. Verlies van donor semen

Een patiënte heeft donor semen besteld bij een Deense semenbank wat haar geleverd is in een tank gevuld met vloeibare stikstof en bij haar thuis opgeslagen werd. Omdat de tijd tussen het ontvangen van het semen en haar ovulatie langer was dan verwacht moest de stikstoftank bijgevuld worden. Dit is gedaan in het ziekenhuis waar patiënte onder behandeling was. De houder met het rietje semen is daarvoor uit de tank gehaald en na het bijvullen is de houder weer teruggeplaatst in de tank. Bij inseminatie bleek dat er geen rietje meer in de stikstoftank aanwezig was. Op de plaats van het bijvullen van de tank is naar het rietje gezocht en is het rietje gevonden. Het was ontdooid en is vernietigd. Het is sinds 1 juli 2018 niet meer toegestaan dat patiënten donor semen zelf ontvangen van een semenbank. In dit geval had de afdeling gynaecologie een vergunning om donor semen aan te vragen maar binnen het ziekenhuis is geen opslagmogelijkheid. Inmiddels is het protocol aangepast en wordt donor semen bij een andere weefselinstelling opgeslagen die hier een erkenning voor heeft.

Congenitale afwijking

In het meldjaar 2018 zijn 12 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 9 worden de meldingen omschreven. Acht meldingen waarbij een genetische factor zeker of mogelijk betrokken is,

zijn als ernstig beoordeeld. Daarnaast is een melding waarbij een primo-infectie bij de moeder tot congenitale afwijkingen heeft geleid als ernstig beoordeeld. De imputabiliteit is: zeker niet.

Tabel 9. Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' bij gameten en embryo's in 2018

Type gameet of embryo	Omschrijving
Donor semen	Intra-uteriene vrucht dood bij 37 weken zwangerschapsduur ten gevolge van een Cytomegalovirus (CMV) infectie bij de moeder. Tevens multiple congenitale afwijkingen. Semen donor was CMV negatief. Primo-infectie bij de moeder tijdens de zwangerschap*
	Kind geboren met anusatresie. Donor niet geblokkeerd*
	Op éénjarige leeftijd wordt autisme vastgesteld. Donor geblokkeerd*
	Kind geboren met hypospadie. Donor geblokkeerd*
	Twee meldingen waarbij trisomie 21 is vastgesteld in de zwangerschap. Zwangerschappen zijn afgebroken. Donoren hebben geen gebalanceerde translocatie. Niet geblokkeerd
	Teratoom vastgesteld op 20 weken echo. Sectio bij 35 weken zwangerschapsduur. Tumor operatief verwijderd in twee operaties. Blaas niet goed ontwikkeld. Donor niet geblokkeerd
	Kind geboren met Cystic Fibrosis. Ontdekt met hielprik. Donor geblokkeerd i.v.m. dragerschap*
	Kind geboren met tubereuze sclerose. Waarschijnlijk een de novo mutatie, maar een mozaïek kan niet uitgesloten worden. Donor geblokkeerd*
	Kind geboren syndroom van Alpers-Huttenlocher (twee POLG mutaties). Moeder blijkt drager. Donor geblokkeerd voor nieuwe gezinnen*
	Kind geboren met congenitale hartafwijking met o.a. een dilatatie van de thoracale aorta. Donor geblokkeerd*
	Semen donor blijkt PDK2 mutatie te hebben (zie Casus 2) *

* *Ernstig*

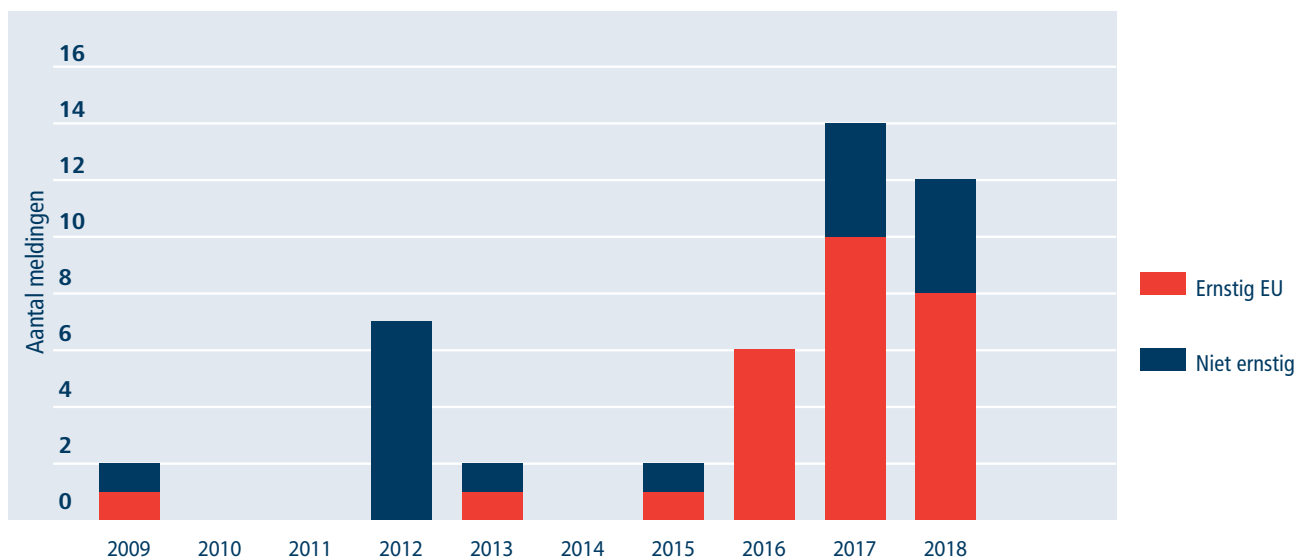
Casus 2 beschrijft de melding van een congenitale afwijking die pas jaren later bij een semen donor wordt vastgesteld.

Casus 2.

Op 38-jarige leeftijd neemt een vrouw contact op met haar donor-vader. Die blijkt een PDK2 mutatie te hebben (autosomaal dominant). Na onderzoek blijkt zij ook de mutatie te hebben die kan leiden tot lever- en niercysten. De toenemende grootte en aantallen cysten in nieren en lever leiden uiteindelijk tot falen van deze organen, waardoor transplantatie noodzakelijk kan zijn.

In de familie van de donor was destijds geen aanwijzing voor de genetische afwijking. Pas op latere leeftijd, vele jaren na het afronden van het donortraject, openbaarde de ziekte zich bij de donor. Het is niet bekend of andere nakomelingen deze aandoening ook geërfd hebben.

In Figuur 8 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2009-2018. Tabel 10 geeft een overzicht van de verschillende congenitale afwijkingen in de periode 2007-2018.



Figuur 8. Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2009-2018



Afbeelding 2. Donor semen in opslag

Tabel 10. Overzicht gemelde congenitale afwijkingen in de periode 2007-2018

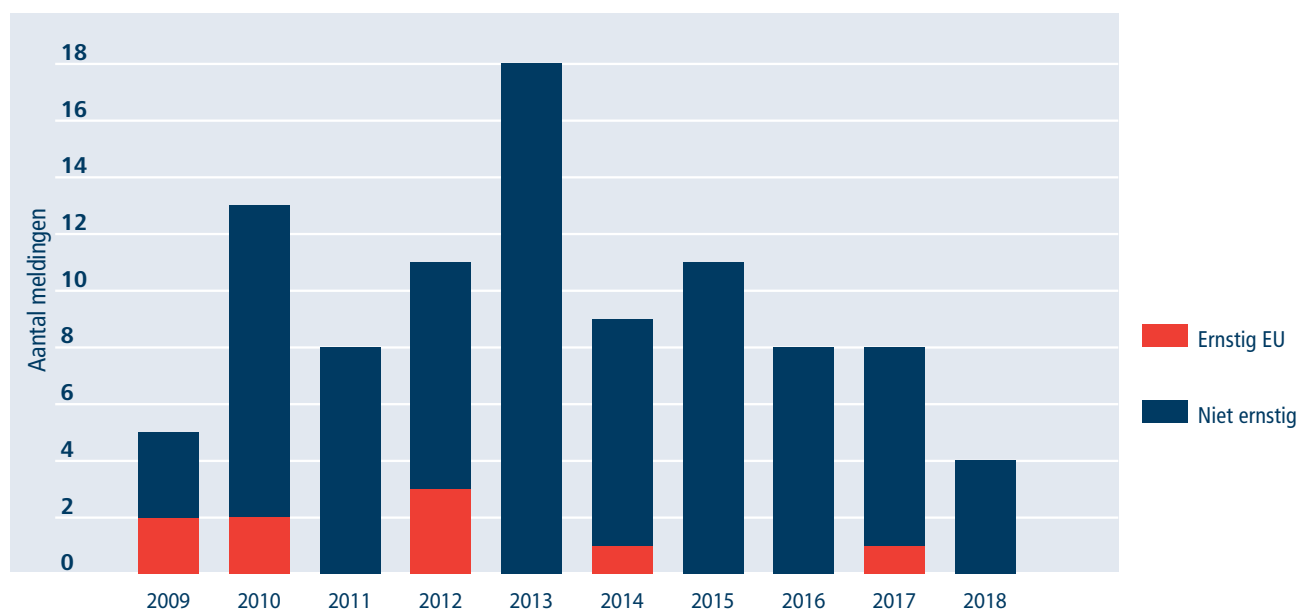
Overdracht genetische aandoening na KID, donor drager		Aantal
Cystic Fibrosis	Autosomaal recessief	3
Spinale musculaire atrofie	Autosomaal recessief	1
Congenitaal defect van glycosylering	Autosomaal recessief	1
Oculocutane albinisme	Autosomaal recessief	2
Sikkelceltrait	Autosomaal recessief	1
Alpha-thalassemie, heterozygoot	Autosomaal recessief	1
Syndroom van Cowden	Autosomaal dominant	1
Syndroom van Alpers-Huttenlocher	Autosomaal recessief	1
Ziekte van Wilson (ATPB7 mutatie)	Autosomaal recessief	1
PDK2 mutatie	Autosomaal dominant	1
SETBP1 mutatie	Autosomaal recessief	1
Duarte galactosemie	Autosomaal recessief	1
Gehoortverlies (DFNB1)	Autosomaal recessief	1
Polydactylie	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		6
Triploïdie		1
Congenitale afwijking na KID/IVF-D*, genetische factor niet uitgesloten		
Congenitale aortaklepaafwijking		1
VSD en ASD (in combinatie met trisomie 21)		1
Complexe hartafwijking met VSD, ODB en OFO		1
Congenitale hartafwijking met dilatatie van de thoracale aorta		1
Schisis		1
Heupdyplasie		1
Mono-nier		2
Dubbel niersysteem		1
Spina Bifida		1
Anusatresie		1
Trigonocephalie (Craniosynostosis sutura metopica)		2
Congenitale doofheid		1
Dysmorf uiterlijk, hypospadie, omphalocèle en hernia diafragmatica		1
Hypospadie		1
Tubereuze sclerose		1
Congenitale afwijking na KID/IVF-D*, genetische factor uitgesloten		
Verijd linker- en rechter nierbekken, vergrote blaas en anusatresie		1
Spina Bifida Aperta		1
Multipole congenitale afwijkingen na primo-infectie met CMV bij moeder		1
Teratoom		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. Het melden van congenitale afwijkingen bij gebruik van donor gameten geeft een beeld 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 2018 was dit 10%. Figuur 9 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Overig incident' in de periode 2009-2018. In 2018 zijn vier meldingen ontvangen die allen niet ernstig zijn bevonden. Tabel 11 beschrijft de meldingen in de categorie 'Overig incident'.



Figuur 9. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2009-2018

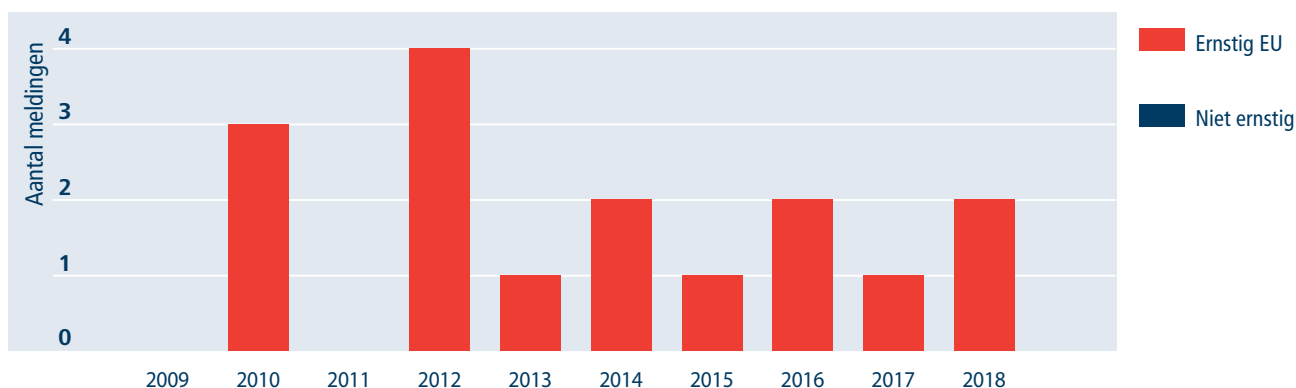
Tabel 11. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in 2018

Aard voorval	Aantal meldingen	Type gameet of embryo	Fase in procedure	Aantal en omschrijving
Bewaarfout	2	Semen	Doneren	Geëxpireerd opvangpotje verstrekt
				Onjuiste opvangcontainer meegegeven door gynaecoloog
Overige	2	Semen	Verkrijgen	Retrograde ejaculatie. Te weinig opbrengst voor IUI
				Ejaculatie lukt niet. IUI-behandeling kan niet uitgevoerd worden

Verkeerd product getransplanteerd

In 2018 zijn twee meldingen ontvangen waarbij een verkeerd product werd getransplanteerd. Meldingen in deze categorie worden altijd als ernstig beoordeeld. Eén melding betrof de inseminatie met semen van een andere donor dan de aangevraagde donor. Omdat haar partner al een kind had van de bedoelde donor was een zwangerschap van deze donor ongewenst. De morning-afterpil is voorgeschreven ter voorkoming van een zwangerschap. Bij de andere melding werd een embryo van een ander paar teruggeplaatst ondanks dubbelcontrole. Ook deze mogelijke zwangerschap werd voorkomen. Bij beide meldingen was sprake van het lezen van de verwachte gegevens terwijl er toch andere gegevens vermeld waren.

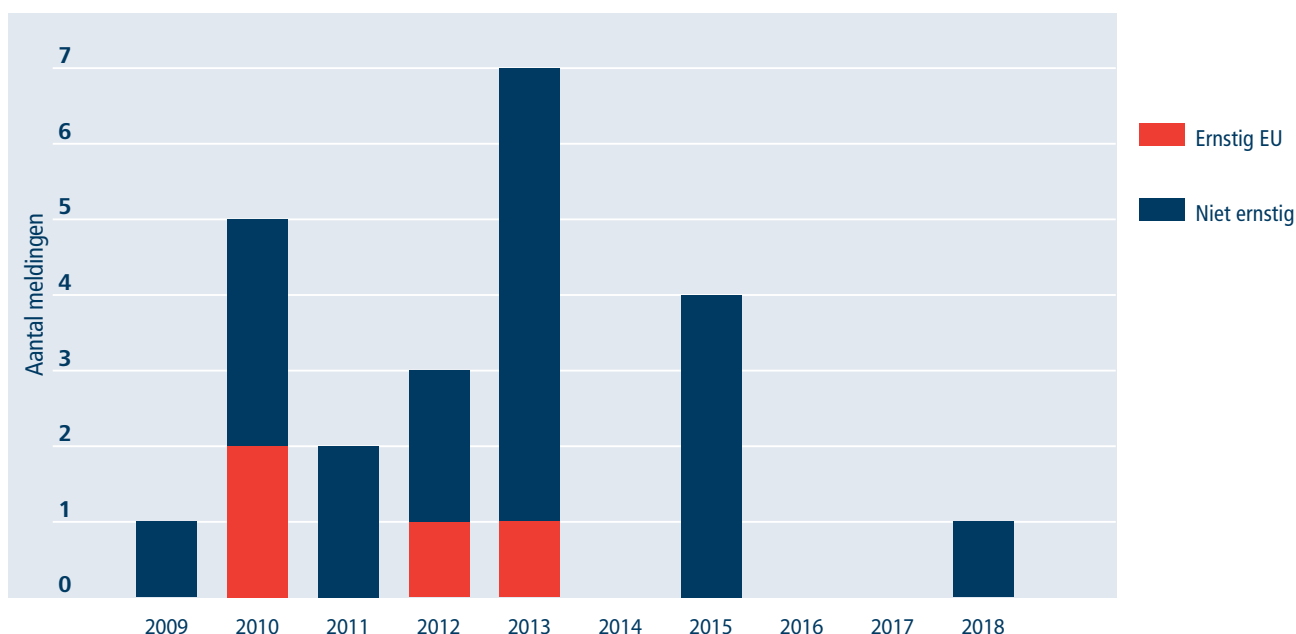
In Figuur 10 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' in de periode 2008-2018.



Figuur 10. Meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' bij gameten en embryo's in de periode 2009-2018

Bijna ongeluk

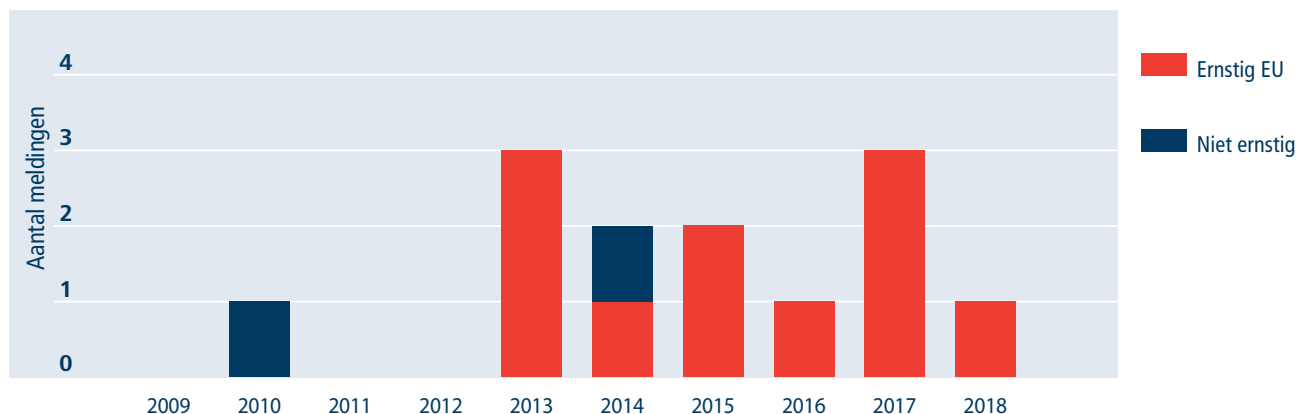
In de categorie 'Bijna ongeluk' is in 2018 één melding ontvangen. De meldingen in de periode 2009-2018 worden in Figuur 11 weergegeven. Onder deze categorie vallen verwisselingen of fouten die, indien onopgemerkt gebleven, hadden kunnen leiden tot transfer resp. inseminatie van (een) embryo(s) of semen bij de verkeerde ontvanger.



Figuur 11. Meldingen in de categorie 'Bijna ongeluk' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2009-2018

Bacteriële contaminatie product

Eén melding in 2018 is ingedeeld in de categorie 'Bacteriële contaminatie product'. Het verloop van meldingen in deze categorie in de periode 2009-2018 wordt getoond in Figuur 12. Er is een infectie in de embryokweek op de tweede dag. Er wordt een embryokweek en semenkweek ingezet die beide positief zijn voor *Pseudomonas aeruginosa*. De behandelcyclus is verloren gegaan.



Figuur 12. Meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' bij gameten en embryo's in de periode 2009-2018

Samenvatting gameten, embryo's en gonadaal weefsel

In 2018 zijn 44 meldingen ontvangen op het gebied van geassisteerde voortplanting. Na een afname van het aantal meldingen (2015:75, 2016:51, 2017:39) is in 2018 een toename van het aantal meldingen te zien. Er zijn 39 voorvallen gemeld en vijf bijwerkingen waarvan vier donatiecomplicaties. Alle bijwerkingen zijn als ernstig beoordeeld. Van de 39 voorvallen zijn er 24 ernstig. Het grootste aantal meldingen is geregistreerd in de categorie 'Verlies van cellen of weefsels(s)' (19 waarvan 13 ernstig), dat behalve in 2017 altijd de categorie is met de meeste meldingen. De andere grote groep meldingen is ingedeeld in de categorie 'Congenitale afwijking' (12 waarvan 9 ernstig). De ernstige bijwerking betrof een post-transplantatie bacteriële besmetting na IUI. Van de donatiecomplicaties waren twee meldingen van OHSS, één melding van een ovariumtorsie en één melding van ernstige buikpijn met ziekenhuisopname. Bij deze donatiecomplicaties was sprake van donatie voor eigen behandeling.

2.2 Hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel

In 2018 zijn in Nederland 13 stamcellaboratoria bevoegd voor het afnemen, bewerken, opslaan en distribueren van hematopoëtische stamcellen (HSC) en overige cellen voor therapeutisch doel van autologe en verwante donoren. (Stam)celproducten van onverwante donoren (inclusief navelstrengbloed) worden door bemiddeling van Stichting Matchis geleverd aan acht academische transplantatiecentra (sinds medio 2018 zeven centra t.g.v. fusie), veelal via het stamcellaboratorium van het betreffende ziekenhuis. Beenmerg en perifere bloedstamcellen van onverwante Nederlandse donoren worden afgenomen in twee academische ziekenhuizen met hemaferese/stamcellaboratoria.

In totaal ontvingen 1717 patiënten een HSC transplantatie in 2018, waarvan 58,2% autoloog, 12,3% allogeen verwant en 29,5% onverwant.

Navelstrengbloed van Nederlandse donoren voor onverwante transplantatie wordt bewerkt en opgeslagen door Sanquin en door Matchis geselecteerd voor transplantatie aan patiënten zowel binnen als buiten Nederland. Daarnaast slaan twee private banken in Nederland navelstrengbloed op voor mogelijk toekomstig autoloog gebruik.

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 12, 13 en 14 wordt een overzicht gegeven van het aantal transplantaten of zakken met HSC, die in Nederlandse stamcellaboratoria zijn bewerkt en binnen Nederland, in de EU of buiten de EU zijn gedistribueerd en/of in Nederland zijn toegediend.

Tabel 12. Bewerking van hematopoëtische stamcellen in 2018

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Bewerking transplantaten*			
		Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HSC autoloog					
Beenmerg	4	23	0	0	23
PBSC	11	2124	0	0	2124
Navelstrengbloed	2	1397	0	0	1397
HSC verwant					
Beenmerg	6	49	0	0	49
PBSC	8	170	0	2	172
Navelstrengbloed	1	1	0	0	1
HSC onverwant (kolom Uit NL incl. eenheden die zijn afgenomen t.b.v. distributie buiten NL via Matchis)					
Beenmerg	5	14	31	5	50
PBSC	7	116	254	39	409
Navelstrengbloed	5	40	49	17	106

* Indien een transplantaat een tweede bewerking ondergaat in het ontvangende stamcellaboratorium wordt dit opnieuw meegeteld, dit kan schijnbare discrepanties tussen de aantallen in de tabellen verklaren.

Tabel 13. Distributie van hematopoëtische stamcellen in 2018

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Gedistribueerde zakken*			
		In NL	In EU	In non EU	Totaal
HSC autoloog					
Beenmerg	2	7	0	0	7
PBSC	11	3523	2	0	3525
Navelstrengbloed	0	0	0	0	0
HSC verwant					
Beenmerg	6	47	0	0	47
PBSC	8	169	0	0	169
Navelstrengbloed	1	1	0	0	1
HSC onverwant (distributie buiten NL per transplantaat)					
Beenmerg	5	50	10	5	65
PBSC	7	416	39	40	495
Navelstrengbloed	5	75	1	0	76

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

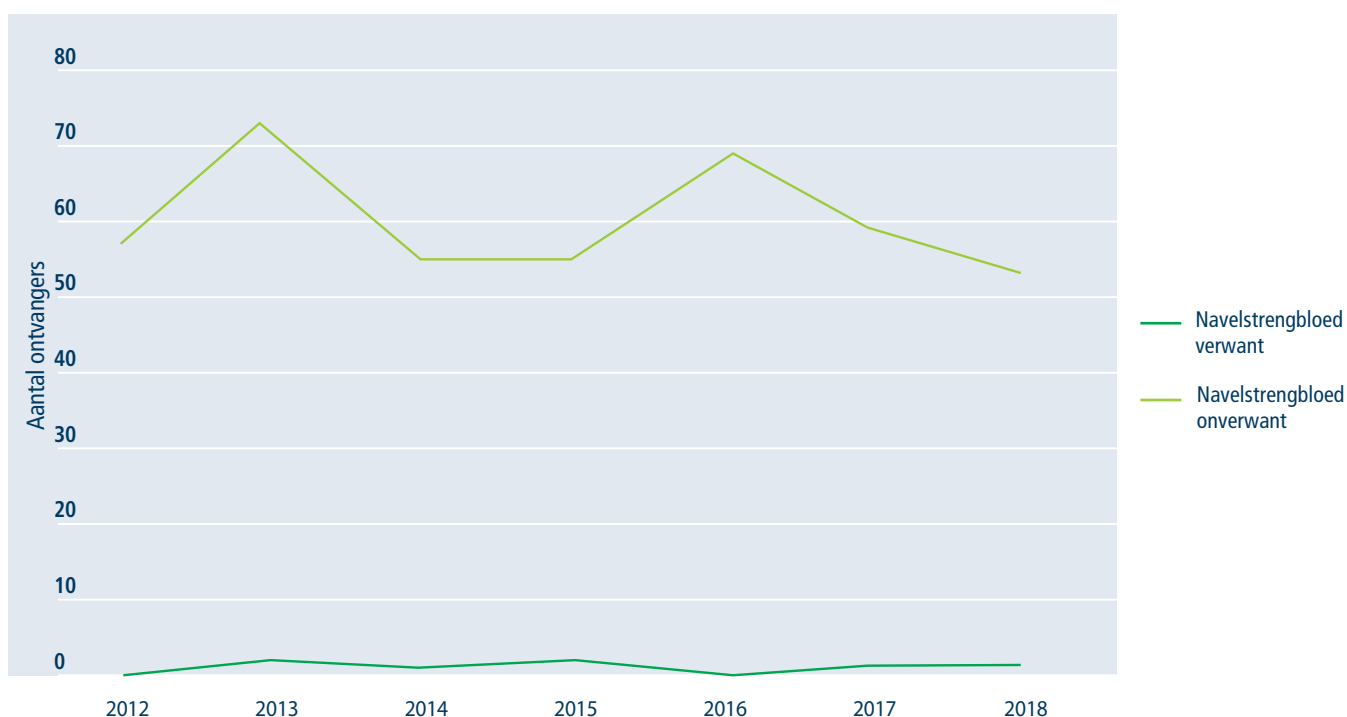
Tabel 14. Toepassing van hematopoëtische stamcellen in 2018

Type cellen	Transplantatie-centra	Ontvangers	Getransplanteerde zakken			
			Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
HSC autoloog						
Beenmerg	2	3	7	0	0	7
PBSC	12	997	3532	0	0	3532
Navelstrengbloed	0	0	0	0	0	0
HSC verwant						
Beenmerg	6	47	47	0	0	47
PBSC	8	163	167	0	0	167
Navelstrengbloed	1	1	1	0	0	1
HSC onverwant						
Beenmerg	5	39	41	0	0	41
PBSC	8	414	392	39	7	438
Navelstrengbloed	4	53	35	36	2	73

Figuur 13 a-b-c toont de jaarlijkse aantallen transplantaties PBSC, beenmerg en navelstrengbloed. Meerjarenoverzichten van de aantallen patiënten die autologe, allogene verwante en onverwante stamceltransplantaties ontvingen zijn te vinden in Hoofdstuk 3, Tabel 36, 37 en 38



Figuur 13 a-b. Aantal ontvangers van HSC transplantaties per type transplantaat, 2012-2018



Figuur 13 c. Aantal ontvangers van HSC transplantaties per type transplantaat, 2012-2018

Naast hematopoëtische stamcellen voor transplantatiedoeleinden worden door meerdere laboratoria cellen voor andere therapeutische doelen bewerkt, gedistribueerd en toegepast, voor de aantallen zie Tabel 15 en 16. Behalve de donor lymfocyten infusies (DLI's), vinden de meeste andere toepassingen met therapeutische cellen op kleinere schaal en in experimentele setting plaats. Indien de cellen eenmaal zijn bewerkt en vrijgegeven voor toepassing, dienen ze als ATMP's (Advanced Therapy Medicinal Products) beschouwd te worden.

Donor Lymfocyten Infusie (DLI)

Wanneer na allogene stamceltransplantatie er opnieuw al of niet kwaadaardige hematopoëtische cellen van de patiënt aantoonbaar zijn, kunnen lymfocyten van de donor worden ingezet om de ziekte verder te onderdrukken.

Mesenchymale stamcellen (MSC)

MSC's zijn cellen die in het lichaam uitrijpen tot cellen die deel uitmaken van ondersteunende weefsels, zoals kraakbeen, bot en vetweefsel en spelen een belangrijke rol in het dempen van de afweer tussen donor en ontvanger van perifere bloedstamcellen/ beenmergcellen. Zij kunnen worden toegepast bij patiënten met Graft versus Host ziekte (GvHD), die onvoldoende reageren op hoge dosis steroïden.

Dendritische cellen

Monocyten worden via een afereseprocedure afgenomen, zij worden gekweekt en gedifferentieerd naar dendritische cellen. Het betreft een vorm van immunotherapie, waarbij de cellen gestimuleerd worden zich te richten tegen bepaalde (kanker)cellen, met als doel deze na reïfusie op te ruimen.

Tumor infiltrerende lymfocyten (TIL)

T-cellen worden verkregen uit de uitgenomen tumor van een patiënt, deze cellen laat men vermeerderen in het laboratorium waarna zij worden teruggegeven aan de patiënt om een immuunrespons tegen de tumorcellen te bewerkstelligen.

Chimere antigeen receptor T-cellen / TcelReceptor gemodificeerde T-cellen (CAR-T / TCR)

T-cellen worden door middel van een afereseprocedure afgenomen bij de patiënt. Deze cellen worden in het laboratorium geïsoleerd, geactiveerd en genetisch aangepast, waardoor ze specifieke antigenen van de maligniteit kunnen herkennen. Na reïfusie kunnen de gemodificeerde cellen kwaadaardige cellen met het betreffende antigeen op hun celoppervlak herkennen en elimineren. TCR gemodificeerde cellen herkennen in tegenstelling tot CAR-T geen antigeen op het oppervlak, maar een tumor specifiek eiwit vanuit de tumorcel wat door een Major Histocompatibility Complex (MHC) wordt gepresenteerd.

Tabel 15. Bewerking en distributie van cellen voor therapeutisch doel in 2018

Type cellen	Stamcel-laboratoria	Bewerking transplantaten*			Stamcel-laboratoria	Distributie zakken		
		Uit NL	Van buiten NL	Totaal		In NL	In EU	Totaal
Lymfocyten (DLI) verwant	8	74	1	75	7	87	0	87
Lymfocyten (DLI) onverwant	7	12	136	148	7	62	32	94
Mesenchymale stamcellen autoloog	2	154	0	154	1	18	0	18
Mesenchymale stamcellen onverwant	2	8	2	10	2	57	0	57
Dendritische cellen autoloog	1	87	0	87	1	87	0	87
Dendritische cellen onverwant	1	1	1	2	1	2	0	2
TC-Til cells autoloog	2	16	19	35	1	10	0	10
CAR-T/TCR cells	3	6	14	20	2	7	1	8
Mononucleair cells, autoloog	1	1	0	1	0	0	0	0

* Indien een transplantaat een tweede bewerking ondergaat in het ontvangende stamcellaboratorium wordt dit opnieuw meegeteld, dit kan schijnbare discrepanties tussen de aantallen in de tabellen verklaren

Tabel 16. Toepassing van cellen voor therapeutisch doel in 2018

Type cellen	Transplantatie-centra	Ontvangers	Toegediende zakken		
			Uit NL	Van buiten NL	Totaal
Lymfocyten (DLI) verwant	9	83	123	3	126
Lymfocyten (DLI) onverwant	8	91	83	54	137
Mesenchymale stamcellen autoloog	1	7	18	0	18
Mesenchymale stamcellen onverwant	2	20	57	6	63
Dendritische cellen autoloog	1	87	87	0	87
Dendritische cellen onverwant	2	16	12	4	16
TC-Til cells autoloog	2	8	10	0	10
CAR-T/TCR cells	3	8	7	3	10
Mononucleair cells, autoloog	0	0	0	0	0

Meldingen

In 2018 zijn 38 meldingen van voorvallen (29), bijwerkingen (8) en donatiecomplicaties (1), die betrekking hebben op HSC en cellen voor therapeutisch doel, ontvangen. Een meerjarenoverzicht van de meldingen wordt gegeven in Hoofdstuk 3. Onder de 29 voorvallen waren zes ernstige die in Tabel 17 worden beschreven. De 23 niet ernstige voorvallen worden in Tabel 18 samengevat.

Tabel 17. Ernstige voorvallen die betrekking hebben op HSC in 2018

Type HSC	Voorval (categorie en omschrijving)	Aantal
BM allogene, onverwant	Bacteriële contaminatie product Positieve kweek, <i>Cutibacterium acnes</i> (voorheen <i>Propionibacterium acnes</i>), na afname, na toediening en in referentieampul. Toename koorts bij ontvanger, heviger beeld dan verwacht bij neutropene koor	1
PBSC autoloog	Bacteriële contaminatie product 1x product vernietigd na kweken <i>Staphylococcus aureus</i>, nieuwe mobilisatie en aferese uitgevoerd 1x product vernietigd na kweken, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, nieuwe mobilisatie en aferese uitgevoerd	2
	Overige besmetting Product vernietigd, kweek positief voor <i>Candida glabrata</i> na afname, nieuwe mobilisatie en aferese uitgevoerd	1
	Verlies van cellen Stolsel in product t.g.v. onvoldoende toevoeging ACDA, lijn niet goed aangesloten, 1 zak verloren gegaan, repopulatie goed	1
Navelstrengbloed allogene, onverwant	Bijna ongeluk Product tijdens transport verwisseld en kwijt geweest na verkeerd labelen door transporteur, kwam 2 dagen later alsnog in goede conditie aan	1
Totaal		6

Tabel 18. Niet ernstige voorvallen die betrekking hebben op HSC in 2018

Type HSC	Voorval (categorie)	Aantal
PBSC autoloog	• Bacteriële contaminatie product	6
	• Verlies van cellen of weefsels	1
	• Overig incident	2
BM allogene verwant	• Bacteriële contaminatie product	1
	• Overig incident	1
Beenmerg onverwant	• Bacteriële contaminatie product	4
	• Overig incident	1
PBSC onverwant	• Overig incident	4
Navelstrengbloed onverwant	• Verlies van cellen of weefsels	1
	• Overig incident	2
Totaal		23

Tweemaal was er sprake van verlies van cellen (eenmaal tijdens fase distributie, eenmaal tijdens bewerken door lekkende zak). Drie van de tien overig incidenten hadden tevens betrekking op lekkende zakken. Zie Hoofdstuk 3 voor een meerjarenoverzicht van dit cluster van meldingen. Twee overig incidenten betroffen voorvallen met betrekking tot de Single European Code (SEC) (zie kader). In 2018 zijn geen meldingen ontvangen van onvoldoende groei/engraftment.

Twée overig incidenten met de SEC

- Een allogene beenmergdonatie wordt geleverd met een foutieve SEC (fouten in zowel donatie- als productidentificatiecode). Bij de toediening is gewerkt met de Tissue Establishment (TE) nummer van Matchis. Het betreffende laboratorium had ten tijde van de melding de SEC nog niet volledig geoptimaliseerd.
- Een onverwant allogene perifeer bloedstamcelproduct wordt geleverd, er is één cijfer te weinig in de donatie-identificatiecode. Het Matchis TE nummer is gebruikt bij toediening.

Beide meldingen dateren uit de eerste maanden van 2018. Er kon o.m. middels identificatienummers van Matchis eenduidig worden bevestigd dat het juiste product was geleverd.

Er zijn acht bijwerkingen gemeld waaronder één ernstige, dit betrof een hevige reactie op DMSO bij reïfusie van autologe PBSC, beschreven in Tabel 19.

Tabel 19. Overzicht bijwerkingen per hematopoëtische stamcelbron in 2018

Type HSC	Bijwerking (categorie en omschrijving)	Aantal
PBSC autoloog	Anafylactische reactie	1
	• Hypotensie en saturatiedaling ten gevolge van DMSO	
	Post-transplantatie koorts reactie	1
	• Hevige koude rilling en koorts 1 uur na reïfusie	
	Overige reactie	2
	• Ernstige reactie op DMSO met hypotensie en saturatiedaling*	
	• Braken na veel hoesten bij aanvang reïfusie, transplantatie voortgezet	
PBSC verwant	Anafylactische reactie	1
	• Misselijkheid en braken, rugpijn, koude rilling, en temperatuur stijging bij major ABO-incompatibel product, geen hemolyse	
	Overige reactie	1
	• Misselijkheid, braken, koude rillingen/malaise, saturatiedaling bij major ABO-incompatibel product, geen hemolyse	
	Overige reactie	1
PBSC onverwant	• Koorts, enkele uren na infusie, zonder focus	
		1
Navelstrengbloed onverwant	Overige reactie	1
	• Na inlopen 90% van product, vasovagale reactie, later oplopende tensie, geduid als hypertensie t.g.v. DMSO	
Totaal		8

* Ernstig

Er werd één donatiecomplicatie gemeld, dit betrof een niet ernstige reactie op citraat gecombineerd met vasovagale reactie en hyperventilatie bij een onverwante PBSC donatie. De aferese procedure werd na behandeling van de reactie niet voortgezet; het product kon worden toegediend en er heeft engraftment plaatsgevonden. Een meerjarenoverzicht van de donatiecomplicaties wordt gegeven in Hoofdstuk 3, Tabel 35.

Bacteriële contaminatie en overige besmetting product

Evenals in 2017 zijn er in 2018 15 meldingen ontvangen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' en 'Overige besmetting product'. Deze meldingen worden in Tabel 20 samengevat.

Tabel 20. Meldingen van Bacteriële contaminatie of Overige besmetting product in 2018

Type HPC	Verwekker	Gevolgen product	Gevolgen ontvanger	Ernstig	Engraftment
Beenmerg allogeen verwant	<i>Paenibacillus spp</i>	Was reeds toegediend	Geen	Nee	Onbekend
Beenmerg allogeen onverwant	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	Was reeds toegediend	Geen, preventief antibiotica op basis van antibiogram	Nee	Onbekend
	<i>Cutibacterium acnes</i>	Was reeds toegediend	Geen, patiënt kreeg reeds profylactisch antibiotica	Nee	Voldoende
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> en <i>Cutibacterium acnes</i>	Was reeds toegediend	Geen, patiënt kreeg reeds profylactisch antibiotica (o.a. tegen gram positieve kokken)	Nee	Voldoende
	<i>Cutibacterium acnes</i>	Was reeds toegediend	Koorts, reeds voor transfusie waarvoor breed spectrum antibiotica, klachten toegelaten, imputabiliteit mogelijk	Ja	Voldoende
	<i>Staphylococcus caprae</i> (CNS)	Was reeds toegediend	Geen, geen aanvullende behandeling	Nee	Voldoende
PBSC autoloog	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Nog niet toegediend	Zou toegediend gaan worden zonder speciale voorzorgen. Patiënt echter na aferese door progressie ziekte in ander behandeltraject gekomen	Nee	Niet van toepassing
	<i>Parvimonas micra</i>	Vernietigd	Ander behandeltraject, vanwege osteomyelitis geen geschikte patiënt voor autologe transplantatie	Nee	Niet van toepassing
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vernietigd	Nieuwe aferese	Ja	Niet van toepassing
	<i>Bacteroides spp.</i>	Toegediend	Geen, antibiotica volgens schema	Nee	Voldoende
	<i>Staphylococcus warneri</i>	Toegediend	Antibiotica	Nee	Voldoende
	<i>Rothia dentocarios</i> en <i>Streptococcus mitis</i> en <i>Streptococcus vestibulans</i>	Toegediend	Antibiotica	Nee	Voldoende
	<i>Moraxella nonliquefaciens</i>	Nog niet toegediend (mogelijk 2e transplantatie)	Niet van toepassing	Nee	Niet van toepassing
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vernietigd	Nieuwe aferese	Ja	Niet van toepassing
	<i>Candida glabrata</i>	Vernietigd	Nieuwe aferese	Ja	Niet van toepassing

Opvallend is, dat bij de contaminaties met *Staphylococcus epidermidis*, éénmaal is besloten tot vernietigen van het product, éénmaal voor toediening zonder speciale voorzorgen en eenmaal het product reeds was toegediend aan de patiënt, die geen verschijnselen toonde bij profylactisch antibioticagebruik.

Samenvatting hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel

Er is een stijgende trend in het aantal toepassingen van stamcellen te zien, met name van de toepassing van PBSC transplantaties. Het aantal meldingen met betrekking tot HSC in 2018 (38) was vergelijkbaar met 2017 (40). Er waren zes ernstige voorvallen en één ernstige bijwerking. Eén niet ernstige donatiecomplicatie is gemeld. Evenals in 2017 waren er 15 meldingen van gecontamineerde HSC producten, waarbij in drie gevallen de melding als ernstig is beoordeeld vanwege verlies van cellen en de noodzaak tot een nieuwe mobilisatie- en afereseprocedure. In 2018 zijn er geen meldingen ontvangen met betrekking tot cellen voor therapeutisch doel.

2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels

In Nederland zijn zes botbanken gevestigd in ziekenhuizen en orthopedische centra. Zij bewerken, bewaren en distribueren bot van levende donoren (allogene heupkoppen en autoloog schedelbot). Daarnaast is er één botbank met een erkenning als orgaanbank die niet verbonden is aan een ziekenhuis of kliniek. Deze botbank bewerkt, bewaart en distribueert naast heupkoppen en (autoloog) schedelbot van levende donoren ook postmortale musculoskeletale weefsels. Tevens zijn in Nederland tien weefselinstellingen gevestigd die (postmortale) musculoskeletale weefsels importeren (voornamelijk uit de Verenigde Staten) en in Europa distribueren. Eén daarvan bewerkt ook allogene bot van EU ziekenhuizen en levert dit na bewerking weer terug aan de weefselinstelling van het betreffende ziekenhuis.

Botweefsel

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 21 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden bot weergegeven. Tabel 22 geeft het aantal toegepaste eenheden botweefsel weer. De gegevens zijn afkomstig van 18 weefselinstellingen, vier zelfstandige behandelcentra, 47 orale implantologiepraktijken en 62 ziekenhuizen. Er is een afname te zien van het bewerken en distribueren van postmortale heupkoppen ten opzichte van 2017 (Figuur 14).

Tabel 21. Bewerking en distributie van botweefsel in 2018

Type	Weefsel-instellingen*	Bewerkt			Gedistribueerd					Totaal
		Uit eigen kliniek	Uit NL	Uit EU	Eenheid	In eigen kliniek	In NL	In EU	Buiten EU	
Hele botstukken	3	0	131	12	Per stuk	0	106	15	16	137
Botvulmiddel gemineraliseerd	8	0	1459	0	Per verpakking	0	6204	4080	3102	13386
Heupkoppen levende donor	6	751	2832	147	Per stuk	499	1640	533	0	2672
Heupkoppen postmortale donor	3	0	10	0	Per stuk	0	39	20	0	59
Botvulmiddel gedemineraliseerd	8	0	231	0	Per verpakking	0	1198	15678	14349	31225
Gehoortbeentjes	0	0	0	0	Per stuk	0	0	0	0	0
Schedelbotlap autoloog	3	47	82	0	Per stuk	23	57	0	0	80

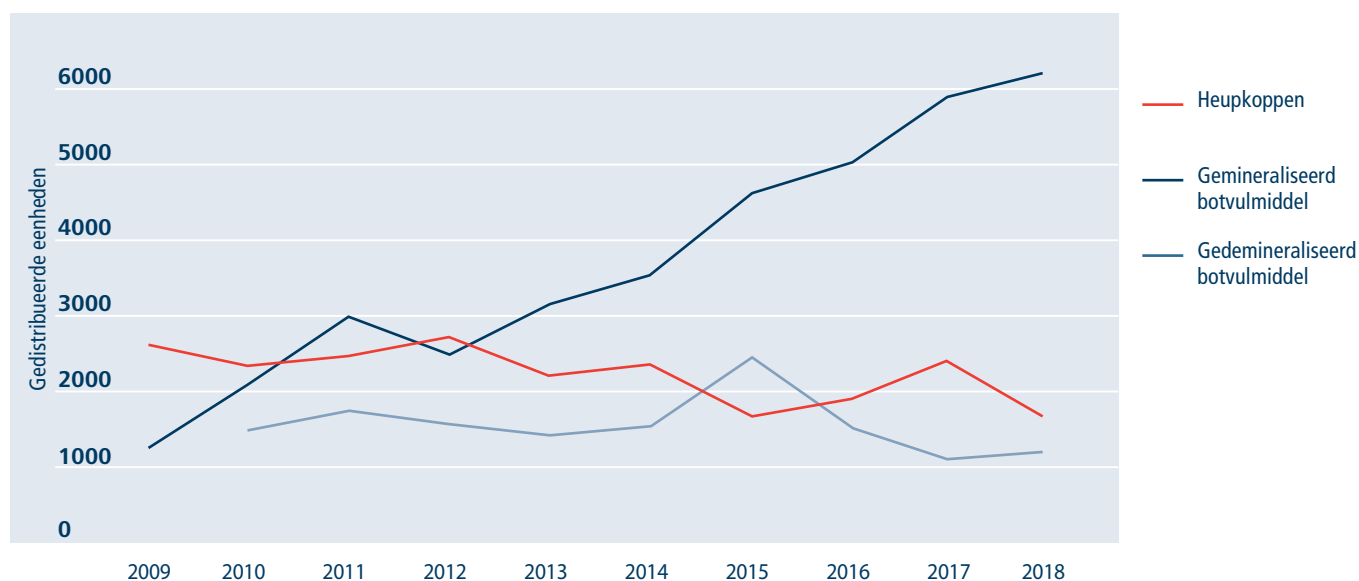
* Inclusief botbanken in ziekenhuizen (waaronder ook schedelbotbanken) en weefselinstellingen die uitsluitend distribueren

Tabel 22. Toepassing van botweefsel in 2018

Type	Ziekenhuizen/ klinieken/ praktijken	Ontvangers	Transplantaten					
			Eenheid	Uit eigen weefsel instelling	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Hele botstukken	14	80	Per stuk	0	80	0	0	80
Botvulmiddel gemineraliseerd	72	2402	Per verpakking	0	2028	523	0	2551
Heupkoppen (hele of halve)*	58	1546	Per stuk	477	1193	4	0	1674
Botvulmiddel gedemineraliseerd	38	671	Per verpakking	0	605	86	0	691
Gehoortbeentjes	1	1	Per stuk	0	0	1	0	1
Schedelbotlap autoloog	6	49	Per stuk	23	28	0	0	51

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

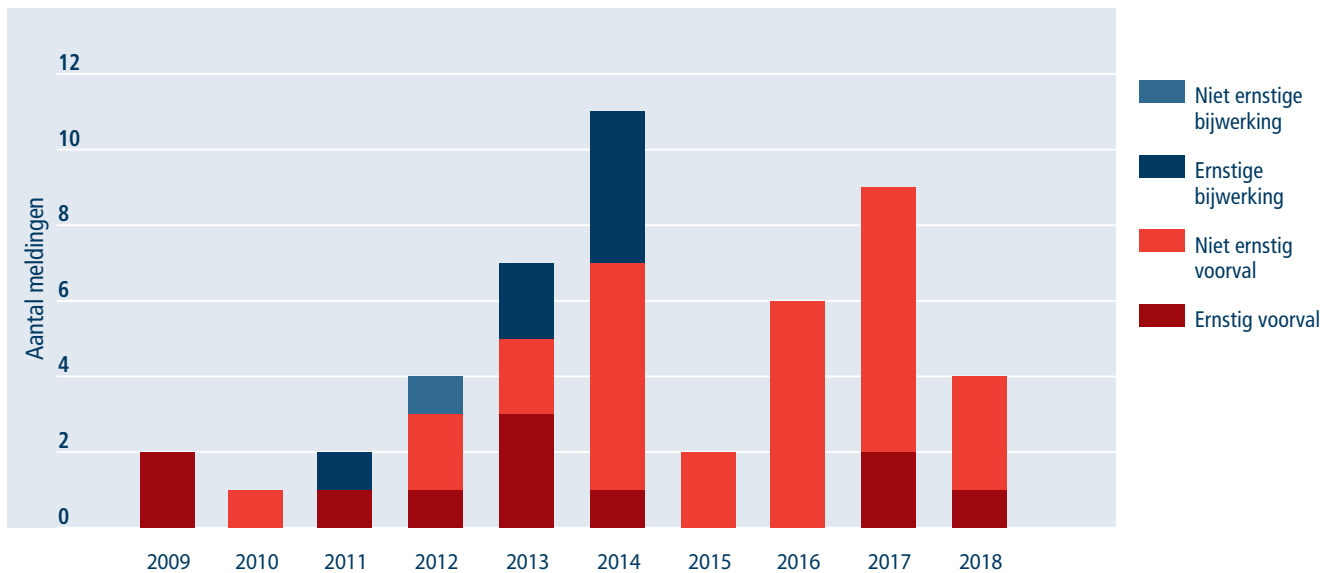
Figuur 14 laat zien hoeveel eenheden botvulmiddel in Nederland zijn gedistribueerd van 2009 t/m 2018. Er is een blijvende stijgende lijn te zien in de distributie van gemineraliseerd botvulmiddel. Veel ziekenhuizen kiezen voor reeds vernalen botchips in plaats van zelf vernalen van heupkoppen. De distributie van gedemineraliseerd botvulmiddel neemt niet verder af. Het aantal heupkoppen, dat door zorginstellingen zelf vernalen wordt, toont een afname in 2018.



Figuur 14. Aantal gedistribueerde eenheden botvulmiddel in Nederland in de periode 2009-2018

Meldingen

In 2018 zijn vier voorvallen gemeld waarvan één is beoordeeld als ernstig. De voorvallen zijn gemeld door één weefselinstelling en één ziekenhuis. Figuur 15 geeft een overzicht van het aantal voorvallen en bijwerkingen in de periode 2009-2018. De voorvallen in 2018 worden samengevat in Tabel 23.



Figuur 15. Meldingen bij botweefsel in de periode 2009-2018

Tabel 23. Overzicht voorvallen bij botweefsel in 2018

Categorie voorval	Meldingen	Botproduct	Beschrijving
Verlies van cellen of weefsels	2	Heupkop	Bij ontvangst in het ziekenhuis blijkt de verpakking beschadigd te zijn en niet meer steriel. Heupkop is niet gebruikt
		Botchips	Bij het verplaatsen van potten met bevroren botchips in een vriezer zijn zes potten niet teruggeplaatst en ontdooid en verloren gegaan
Overig incident	2	Botchips en halve heupkoppen	Er wordt ontdekt dat bij één stap in het bewerkingsproces de steriliteit aan de buitenkant van de botpot niet gegarandeerd kan worden. Dit zou contaminatie van het steriele veld op de operatiekamer kunnen geven. Er volgt een recall procedure van 955 producten. Bij onderzoek en lookback zijn geen aanwijzingen voor contaminatie of overdracht op ontvangers gevonden*
		Botchips, botwedges en hele botstukken, tevens peesweefsel en fascia	In de product identificatie sequentie van de SEC blijkt in de barcodes een fout te zitten. Het jaartal van houdbaarheid wordt gecodeerd foutief weergegeven. De leesbare SEC is wel juist

* Ernstig

Overige musculoskeletale weefsels

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 24 worden de bewerkings- en distributiecijfers van pezen, ligamenten, fascia, kraakbeen en menisci gepresenteerd. Tabel 25 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 -80°C vijf jaar bewaard worden. Uit de discrepantie van distributie- en toepassingscijfers van kraakbeen blijkt dat de registratie in de toepassende instellingen nog onvolledig is.

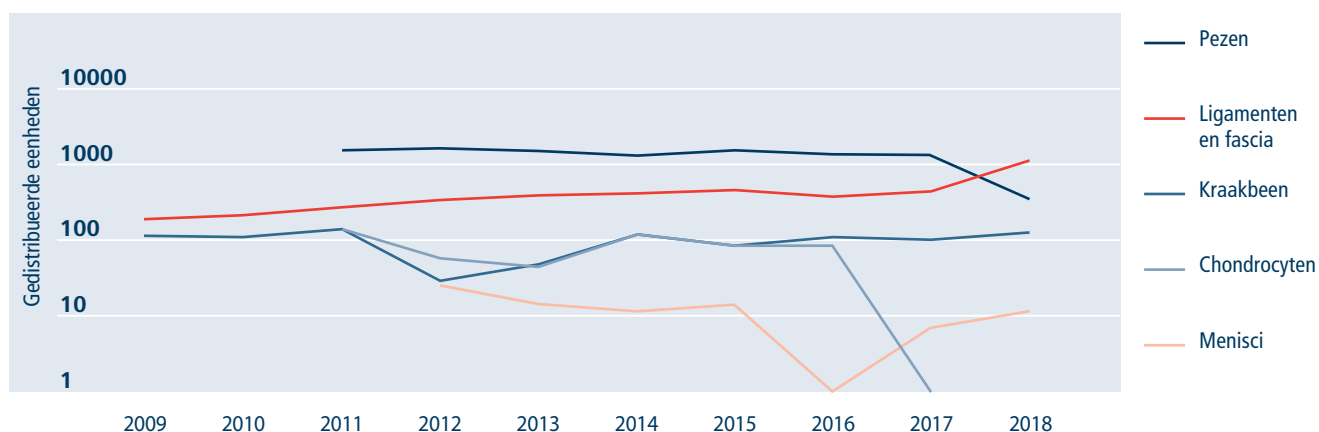
Tabel 24. Bewerking en distributie van overige musculoskeletale weefsels in 2018

Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Pezen	2	895	Transplantaat	537	50	0	587
Bot-pees-bot verbindingen	2	30	Transplantaat	28	5	0	33
Ligamenten	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Fascia	3	80	Transplantaat	1093	0	0	1093
Kraakbeen	2	1	Transplantaat	123	0	0	123
Menisci	1	20	Transplantaat	12	6	0	18

Tabel 25. Toepassing van overige musculoskeletale weefsels in 2018

Type	Ziekenhuizen/ klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Pezen	46	315	Transplantaat	335	0	0	335
Bot-pees-bot verbindingen	8	48	Transplantaat	46	2	0	48
Ligamenten	1	1	Transplantaat	1	0	0	1
Fascia	20	339	Transplantaat	346	8	0	354
Kraakbeen	5	46	Transplantaat	43	3	0	46
Menisci	2	15	Transplantaat	13	2	0	15

Figuur 16 toont het verloop van het aantal gedistribueerde eenheden pezen, ligamenten en fascia, kraakbeen en menisci in de periode 2009-2018. De distributie van kraakbeen vrij constant. Er is in 2018 een kleine afname te zien van het aantal gedistribueerde pezen en een toename van gedistribueerde fascia. Vanaf 2017 zijn geen gekweekte chondrocyten meer gedistribueerd, en zullen in verband met de status van ATMP buiten beschouwing gelaten worden in deze rapportage.

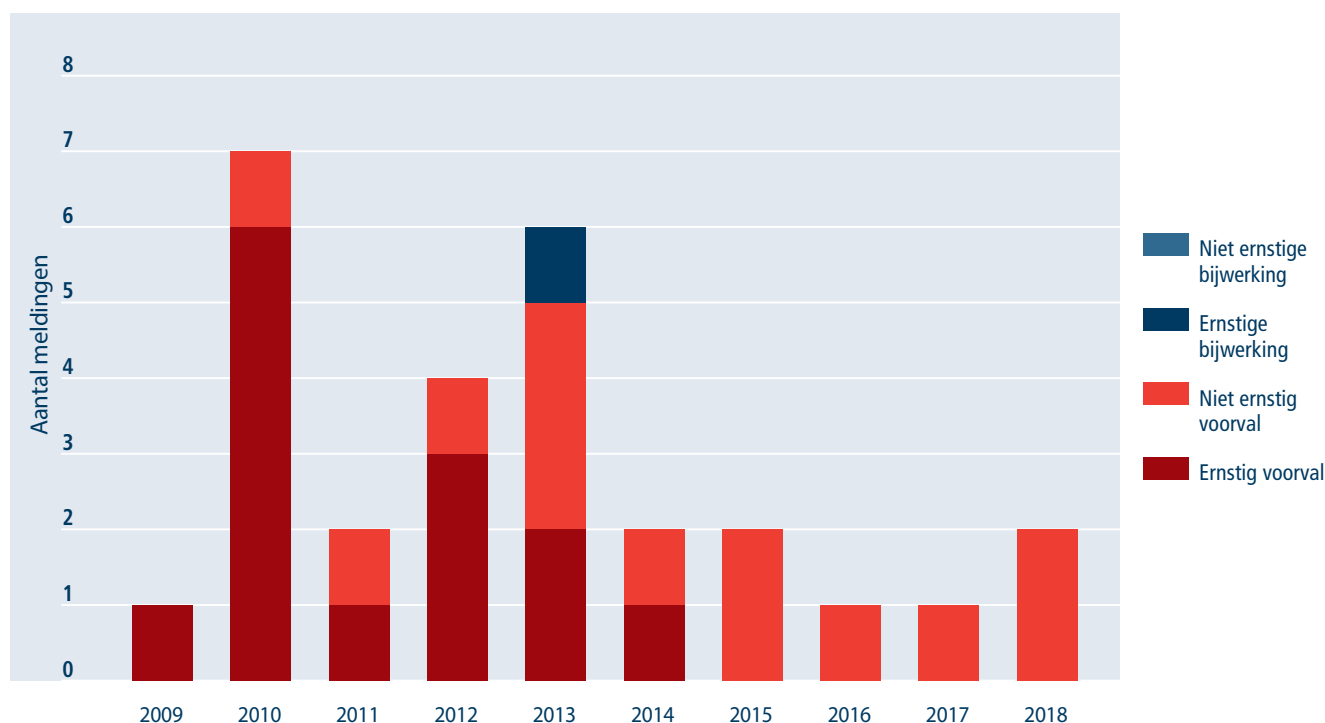


Figuur 16. Aantal gedistribueerde eenheden overige musculoskeletale weefsels in Nederland in de periode 2009-2018

Meldingen

In 2018 zijn twee meldingen betreffende overige musculoskeletale weefsels ontvangen. Beide zijn als niet ernstig beoordeeld. Eén melding betreft een productfout van een kraakbeentransplantaat. Het kraakbeen kon tijdens de operatie niet gebruikt worden. Het andere voorval was een selectiefout bij bot-pees-bot verbinding waarbij een transplantaat geselecteerd werd, waarvan de expiratiedatum was verstreken. De pees scheurde bij het op spanning brengen. Er was een andere bot-pees-bot verbinding op voorraad.

Figuur 17 geeft een overzicht van meldingen die betrekking hebben op overige musculoskeletale weefsels in de periode 2009-2018. 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. Beide weefselinstellingen hebben hun werkzaamheden ten aanzien van het kweken van chondrocyten gestaakt.



Figuur 17. Overzicht meldingen bij overige musculoskeletale weefsels in de periode 2009-2018

2.4 Oculair weefsel

Voor het verkrijgen van cornea en sclera wordt het gehele oog bij de postmortale donor geënnucleerd en verder bewerkt in één van de twee oogbanken in Nederland (één oogbank heeft twee erkenningen als weefselinstelling). De houdbaarheid van cornea is beperkt; cornea blijft in kweekmedium tot ongeveer vier weken na donatie in optimale conditie. Sclera zijn één jaar houdbaar op voorraad. Cornea's worden gedistribueerd binnen de EU en geëxporteerd buiten de EU. Sclera werden in 2018 niet geëxporteerd. Ziekenhuizen en klinieken kunnen sclera inkopen bij EU erkende weefselinstellingen.

Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 26 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden oculair weefsel weergegeven. Tabel 27 laat het aantal toegepaste eenheden zien zoals opgegeven door de aangeschreven ziekenhuizen, klinieken en zelfstandige behandelcentra. Eenentwintig ziekenhuizen en klinieken transplanteren oculair weefsel. Zeventien ziekenhuizen en klinieken transplanteren cornea waarvan tien ook sclera.

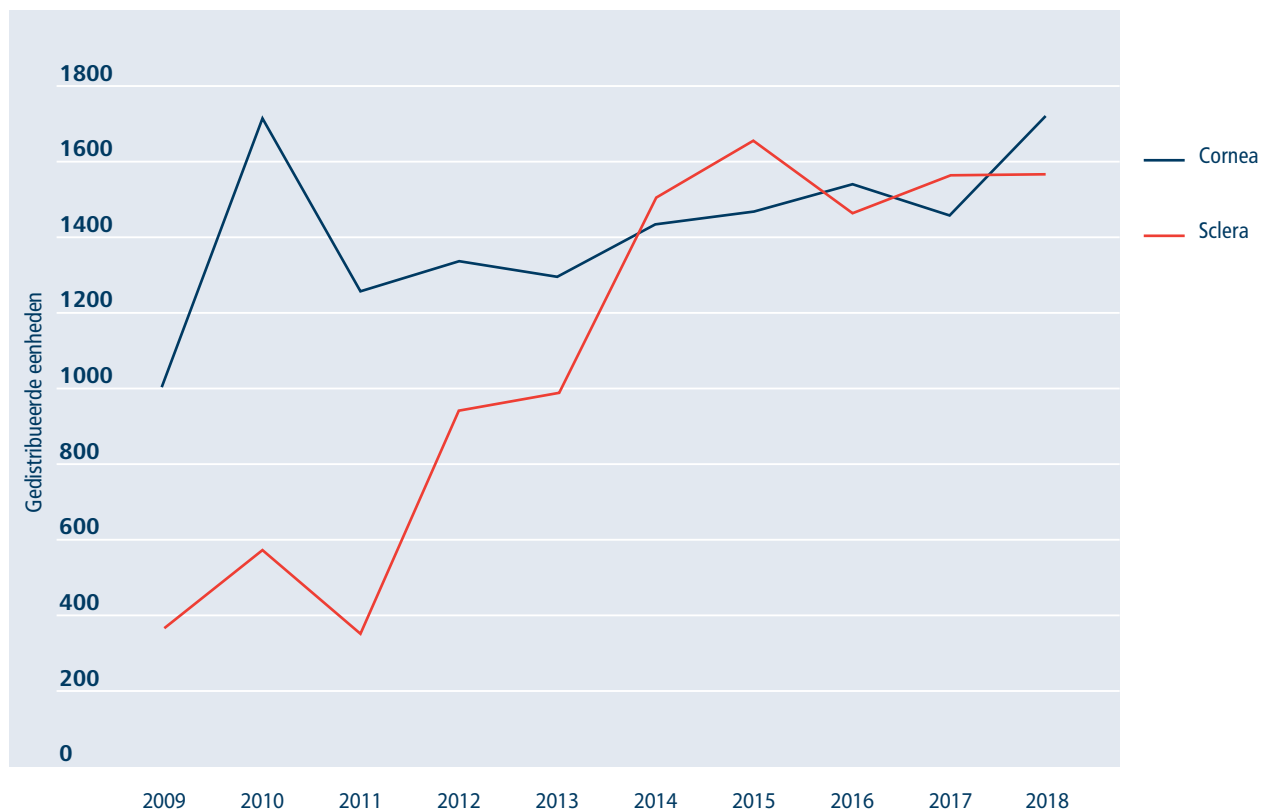
Vier transplanteren uitsluitend sclera. De discrepantie in distributie- en toepassingscijfers bij sclera is niet kleiner geworden dan vorig jaar en kan mogelijk verklaard worden door de langere opslagtijd van sclera. Bij cornea is slechts een beperkte discrepantie zichtbaar. Er is een opvallende toename van het aantal bewerkte cornea (2017: 2717, 2018:4405) en gedistribueerde cornea buiten Nederland (2017: 217, 2018: 605) en transplantaties. Het aantal weefseldonoren nam in 2018 toe met 59 procent van 1.501 in 2017 naar 2.398 in 2018. De belangrijkste reden voor deze toename ligt in het aanpassen van de donatie-criteria voor oogweefseldonatie. Per 1 januari 2018 is bacteriële bloedvergiftiging (sepsis) geen contra-indicatie meer. Dit leidde tot 17% meer transplantaties van Nederlandse cornea in Nederland, 244 meer dan in 2017. De wachtlijst nam af met 12%. Figuur 18 toont het aantal gedistribueerde cornea's en sclera tussen 2009 en 2018 in Nederland.

Tabel 26. Bewerking en distributie van oculair weefsel in 2018

Type	Weefsel-instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Cornea	3	4405	Compleet of lamel	1720	533	72	2325
Sclera	1	434	Compleet of kwadrant	1570	40	0	1610
Limbale stamcellen	1	7	Transplantaat	0	7	0	7

Tabel 27. Toepassing van oculair weefsel in 2018

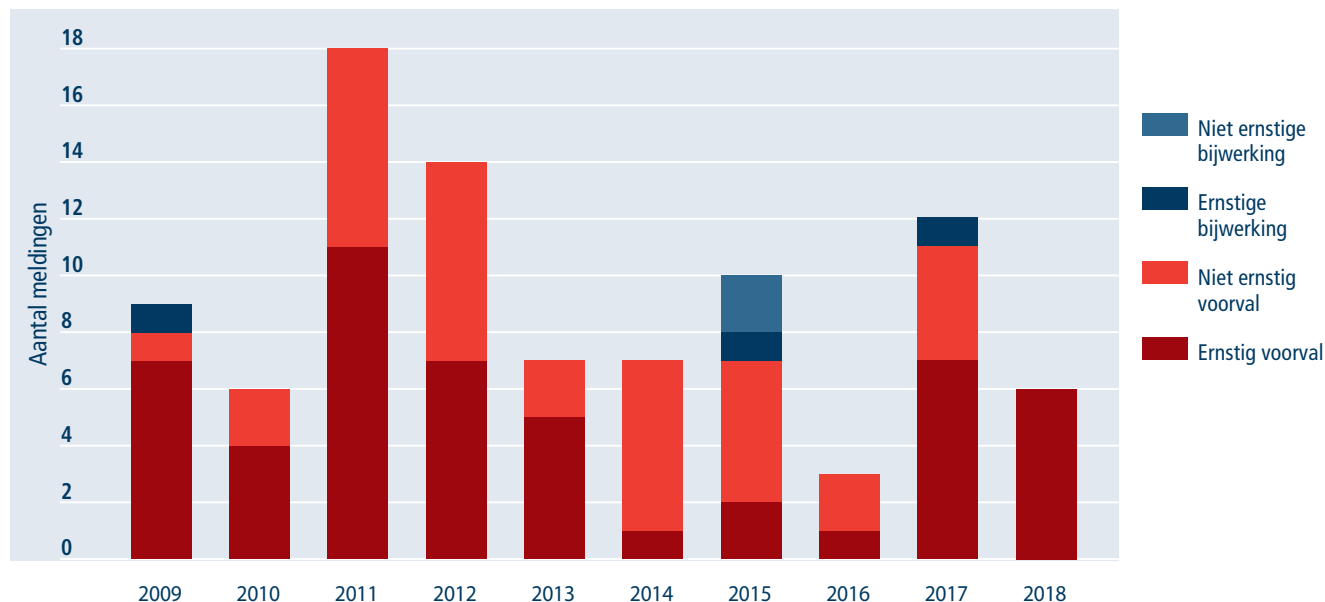
Type	Ziekenhuizen/klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Cornea	14	1396	Compleet of lamel	1410	0	0	1410
Sclera	17	871	Compleet of kwadrant	872	10	0	882



Figuur 18. Aantal gedistribueerde cornea en sclera in Nederland in de periode 2009-2018

Meldingen

In 2018 zijn zes voorvallen gemeld die alle als ernstig beoordeeld zijn. Er zijn geen meldingen van bijwerkingen ontvangen. De meldingen zijn afkomstig van drie weefselinstellingen. De meldingen worden in Tabel 28 kort beschreven. In Figuur 19 wordt een overzicht getoond van de meldingen betreffende oculair weefsel in de periode 2009-2018.



Figuur 19. Meldingen bij oculair weefsel in de periode 2009-2018

Tabel 28. Overzicht voorvallen en bijwerkingen bij oculair weefsel in 2018

Categorie voorval	Aantal meldingen	Beschrijving
Verkeerd product getransplanteerd	3	Na obductie bij de donor is sprake van een virale myocarditis. Een virale systemische infectie kan niet uitgesloten worden. Dit is een algemene contra-indicatie voor donatie. Eén van de twee cornea was reeds getransplanteerd. Bij de ontvanger zijn geen bijwerkingen opgetreden*
		Cornea (DMEK**) was niet juist gemarkeerd. Na transplantatie klaart de cornea niet op. Er wordt een hertransplantatie uitgevoerd*
		Door het gebruik van een fles met medium waarin zich al een cornea bevond voor het snijden van twee cornea-lamellen, was er risico op kruiscontaminatie. Dit is pas ontdekt na transplantatie. Ontvanger vertoonde geen bijwerkingen*
Virale besmetting product	1	Overdracht van HSV-1 op twee ontvangers. Kruiscontaminatie tijdens één DMEK-preparatie sessie*
Verlies van weefsels of cellen	1	Verwisseling van een DMEK en een pre-cut lamel. Pre-cut lamel gaat verloren bij manipulatie op de OK. Hierdoor wordt één transplantatie afgelast*
Overig incident	1	Obductie bij de donor toont aanwijzingen voor een lysosomale stapelingsziekte. Er is geen materiaal van de nier om cystinose te bevestigen. Cystinose kan kristaldeposities in de cornea geven. Beide cornea's zijn reeds getransplanteerd. Follow-up van de ontvangers is onbekend*

* Ernstig

** Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

2.5 Cardiovasculair weefsel

Bewerking, distributie en toepassing

In de Tabellen 29 en 30 wordt de bewerking, distributie en toepassing van cardiovasculair weefsel weergegeven. Er is één hartkleppenbank in Nederland. Er zijn in 2018 vijf centra die hartkleppen getransplanteerd hebben. Daarnaast worden in twee ziekenhuizen uitsluitend vaatpatches toepast en in twee ziekenhuizen pericard. Figuur 20 laat de getransplanteerde cardiovasculaire weefsels vanaf 2009 zien.

Tabel 29. Bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel in 2018

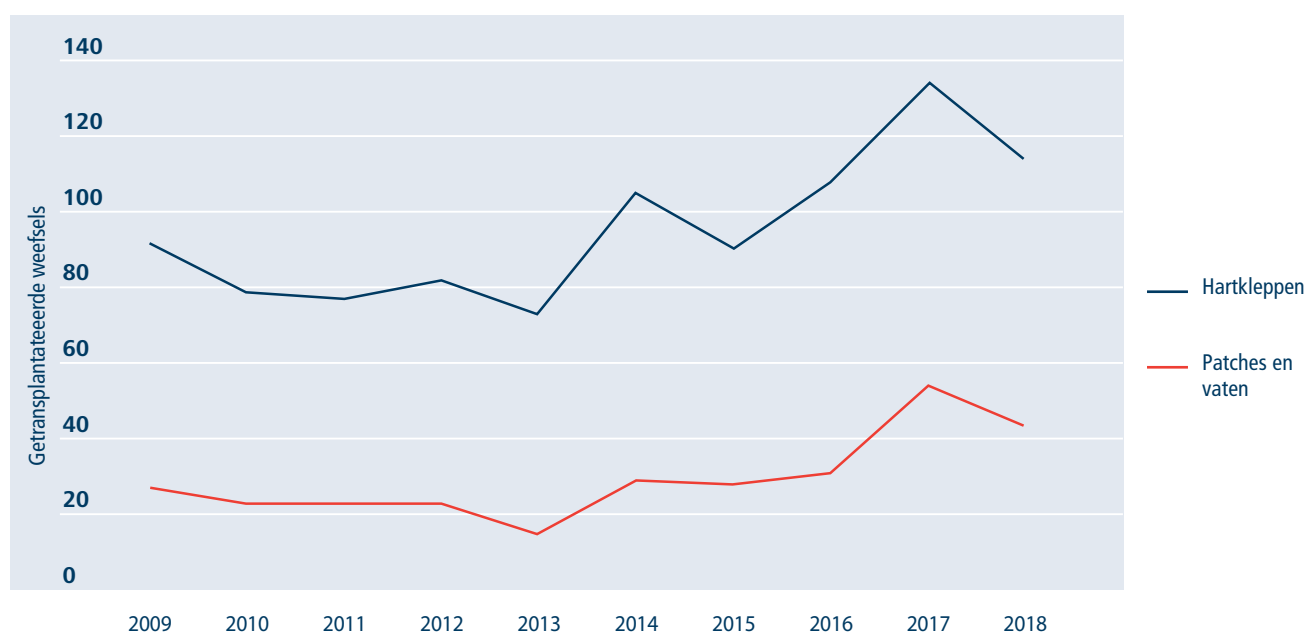
Type	Weefsel-instellingen	Bewerkt	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Aorta kleppen	1	217 *	Transplantaat	8	4	0	12
Pulmonaal kleppen	1	217 *	Transplantaat	81	21	0	102
Vaten	1	16	Transplantaat	0	0	0	0
Patches	1	88	Transplantaat	42	20	0	62
Pericard	1	0	Transplantaat	143 **	0	0	143

* Donorharten

** Afkomstig van buiten EU en gedistribueerd door NL weefselinstelling

Tabel 30. Toepassing van cardiovasculair weefsel in 2018

Type	Ziekenhuizen/klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Aorta kleppen	5	18	Transplantaat	8	10	0	18
Pulmonaal kleppen	5	96	Transplantaat	81	15	0	96
Vaten	0	0	Transplantaat	0	0	0	0
Patches	4	42	Transplantaat	40	3	0	43
Pericard	4	41	Transplantaat	37	4	0	41



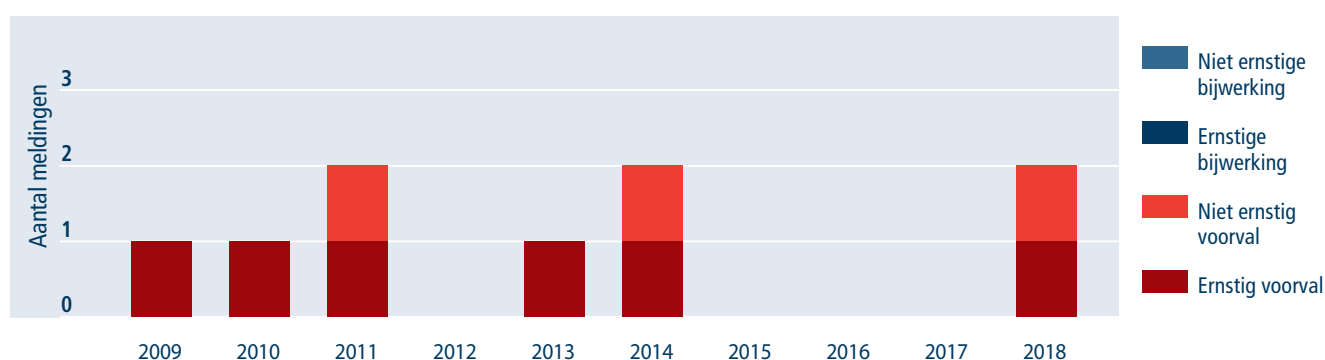
Figuur 20. Aantal getransplanteerde cardiovasculaire weefsels in Nederland in de periode 2009-2018

Gegevens van NTS jaarverslagen en TRIP rapporten vanaf 2013

Meldingen

Er zijn twee voorvallen betreffende cardiovasculair weefsel ontvangen in 2018 waarvan één ernstig. Er werd een bacteriële contaminatie met een *Cutibacterium acnes* in een peroperatieve kweek van een pulmonalis hartklep vastgesteld. Het afnemen van deze kweek behoort niet tot het protocol van de weefselinstelling. De kans op contaminatie van de kweek op de operatiekamer is groot. De patiënt is preventief behandeld met antibiotica en de opnameduur is hierdoor verlengd. De andere melding betrof een niet ernstig voorval waarbij door een selectiefout van de transplanterende instelling een patch met de verkeerde grootte was besteld. Er was tijdig een vervangende patch beschikbaar zodat de operatie niet uitgesteld werd.

Vanaf 2009 zijn negen meldingen ontvangen waarvan zes ernstige voorvallen die worden weergegeven in Figuur 21.



Figuur 21. Meldingen bij cardiovasculair weefsel in de periode 2009-2018

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 31 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2018 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 twee distributeurs van buitenlandse acellulaire dermis. In Tabel 32 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 2011 en 2018. In 2016 is een eenmalige toename te zien van gedistribueerde eenheden donorhuid. In dat jaar heeft één brandwondencentrum meer donorhuid besteld dan andere jaren door een toename van het aantal patiënten en klinische studies.

Tabel 31. Aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2018

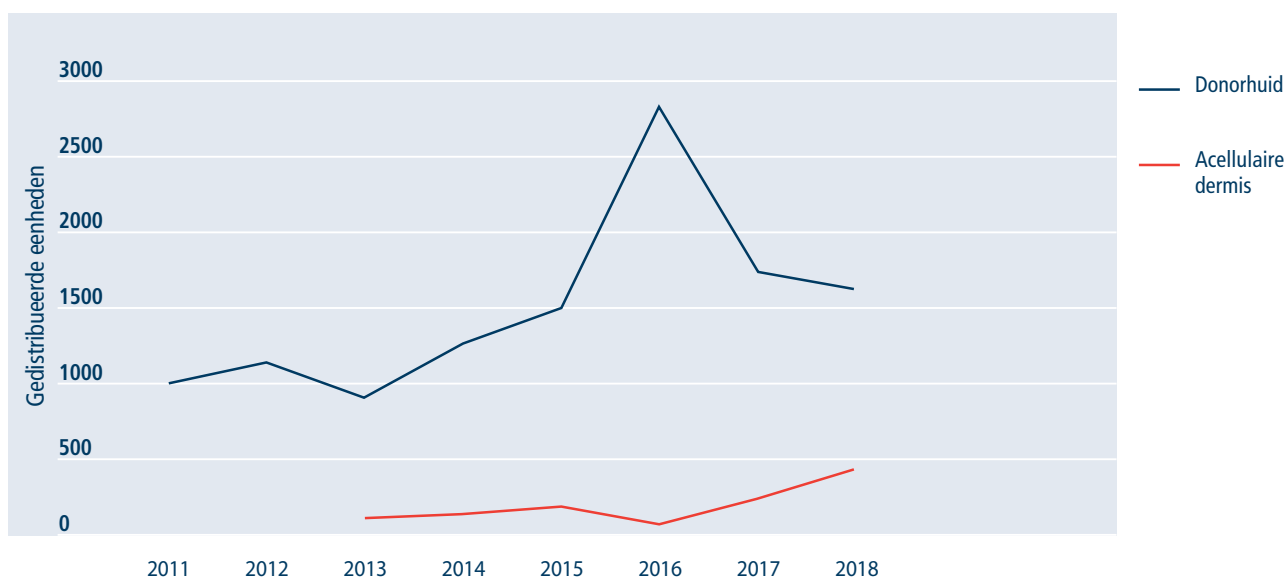
Type	Weefselinstellingen	Bewerkt NL/EU	Gedistribueerd			
			Eenheid	In NL	In EU	Totaal
Donorhuid	1	367* / 51*	Verpakking	1626	8625	15304
Acellulaire dermis	3	17* / 0	Transplantaat	422	117	666

* Donoren

Tabel 32. Aantal toegepaste eenheden huid in 2018

Type	Ziekenhuizen/ Klinieken/ praktijken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Donorhuid	6	87	Verpakking	1421	0	0	1421
Autologe huid *	2	31	Transplantaat	31	0	0	31
Acellulaire dermis	8	139	Transplantaat	176	1	0	177

* Bewerkt buiten de OK van een zorginstelling



Figuur 22. Aantal gedistribueerde eenheden donorhuid en acellulaire dermis in Nederland in de periode 2011-2018

Meldingen

In 2018 zijn geen meldingen betreffende huidweefsel ingediend net als de twee voorgaande jaren.

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 erytrocyten en leukocyten voor autoloog diagnostisch gebruik.

Bewerking, distributie en toepassing

In de onderstaande Tabellen 33 en 34 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden en het aantal toegepaste overige weefsels en cellen weergegeven. Er is een grote toename te zien van het aantal in de EU gedistribueerde amnionmembranen. Het grootste deel hiervan is gedistribueerd door één weefselinstelling die uitsluitend distribueert en niet bewerkt. De amnionmembranen zijn afkomstig uit de EU. Er is een verdubbeling van het aantal zorginstellingen dat opgave doet van toegepaste amnionmembranen ten opzichte van 2017. In Nederland worden amnionmembranen voornamelijk toegepast om schade aan de cornea te bedekken in afwachting van verdere behandeling.

Tabel 33. Bewerking en distributie van overige weefsels en cellen in 2018

Type	Weefsel- instellingen	Bewerkt NL / EU / non EU	Gedistribueerd				
			Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal
Amnionmembraan	3	1* / 6* / 0	Per verpakking	200	691	11	902
Eilandjes van Langerhans	1	43** / 4** / 0	Per transplantaat	13	0	0	13
Navelstrengweefsel	1	142 / 0 / 0	Per transplantaat	0	0	0	0
Tumorweefsel	1	0 / 6 / 13	Per transplantaat	0	0	0	0
Erytrocyten***	1	18 / 0 / 0	Per zak	17	0	0	17
Leukocyten***	1	119 / 0 / 0	Per zak	118	0	0	118

* Placentae

** Pancreassen

*** Radioactief gelabeld voor diagnostiek

Tabel 34. Toepassing van overige weefsels en cellen in 2018

Type	Ziekenhuizen/ Klinieken	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Uit non EU	Totaal
Amnionmembraan	10	114	Per verpakking	118	0	0	118
Eilandjes van Langerhans	1	9	Per transplantaat	12	0	0	12
Erytrocyten***	1	2	Per transplantaat	2	0	0	2
Leukocyten***	1	2	Per transplantaat	2	0	0	2

*** Radioactief gelabeld voor diagnostiek

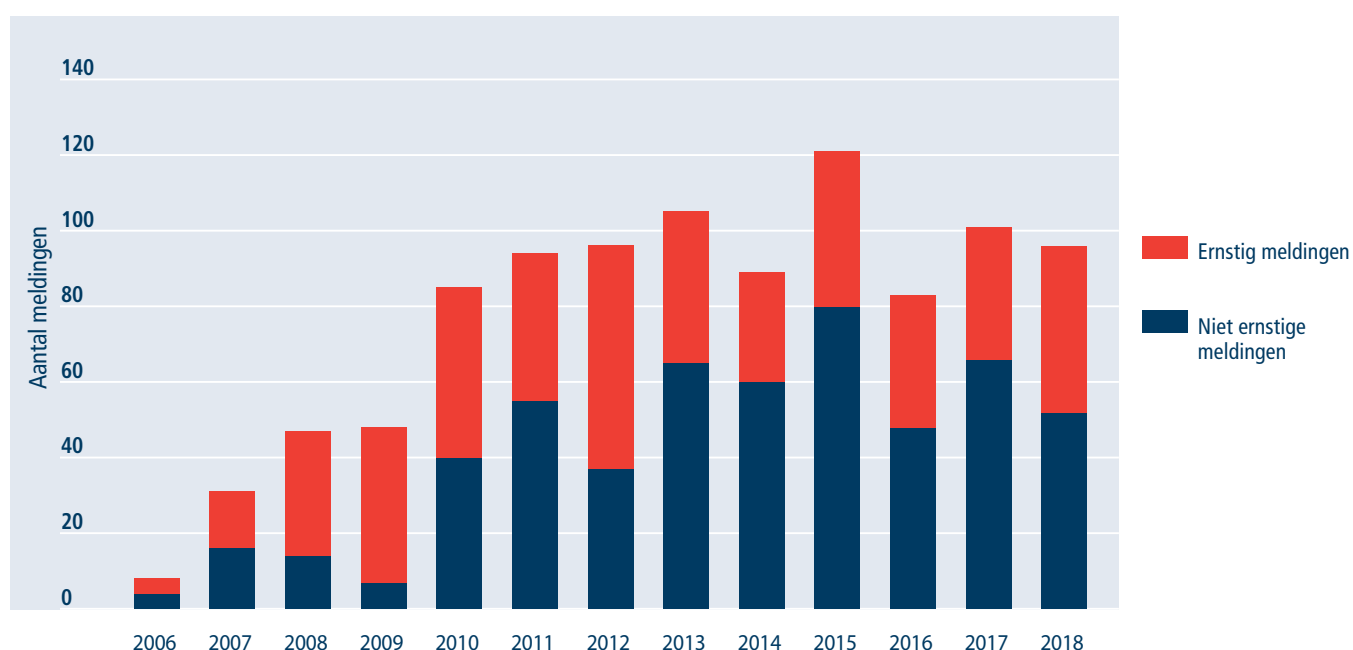
Meldingen

In 2018 zijn geen meldingen gedaan betreffende overige weefsels. Door de jaren heen zijn er slechts twee meldingen gedaan betreffende deze groep weefsels: een melding van verlies van een granulocyten-product en een melding betreffende amnionmembraan.

Vigilantie van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel, 2006-2018

3.1 Inleiding

Na een aanlooperperiode (2006-2009), heeft TRIP gedurende de jaren 2010-2018 een stabiel aantal meldingen per jaar (83-121) ontvangen van voorvallen en bijwerkingen die betrekking hebben op humane weefsels en cellen. De participatie van zowel weefselinstellingen, ziekenhuizen als klinieken is goed te noemen, zie tevens de 'bevindingen en aanbevelingen'. Figuur 23 geeft het aantal meldingen weer per meldjaar.

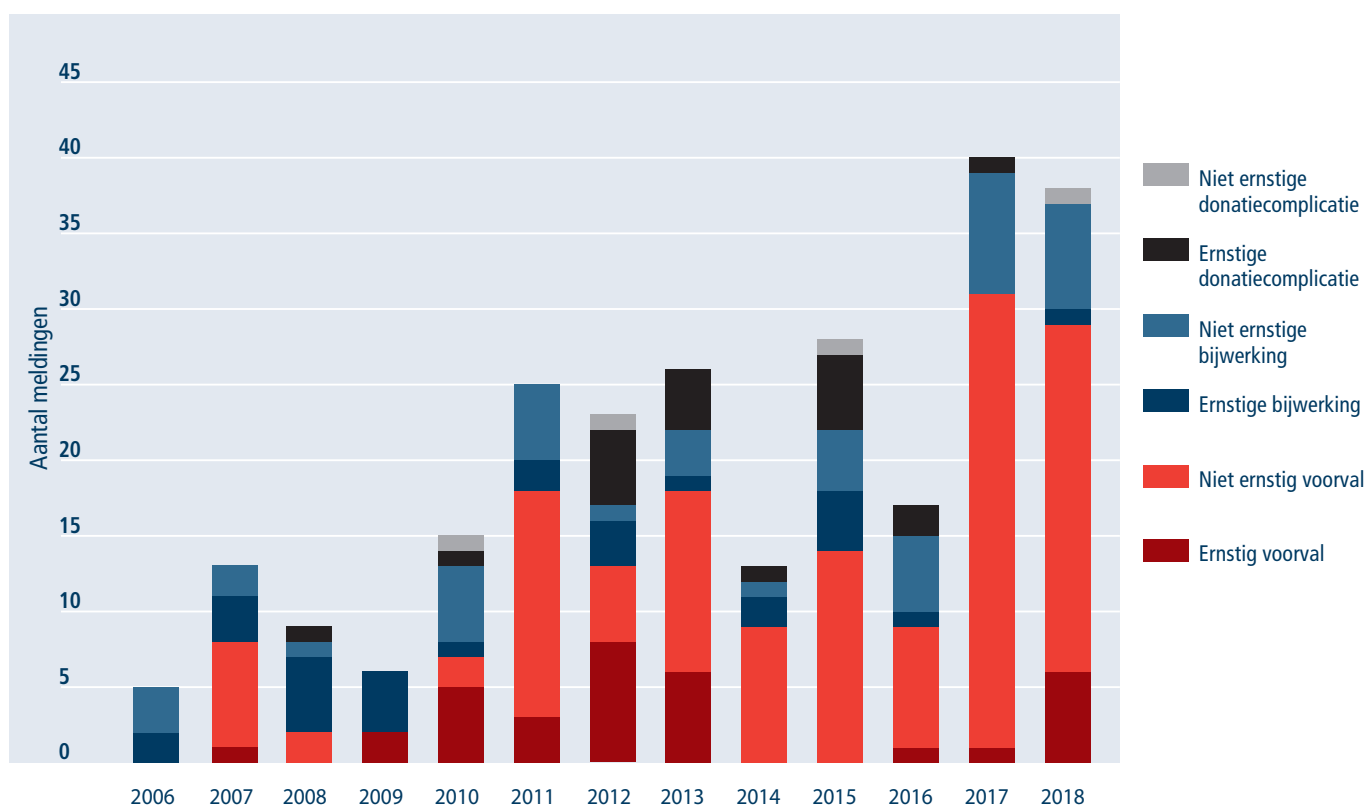


Figuur 23. Aantal biovigilantiemeldingen per jaar, alle weefsels en cellen

In dit hoofdstuk worden de meldingen van bijwerkingen en voorvallen van de voorgaande jaren geplaatst in het kader van de aantallen bewerkte c.q. toegepaste producten van de verschillende typen hematopoëtische stamcellen (HSC). Daarnaast zullen enkele clusters van meldingen met betrekking tot HSC en andere cellen voor therapeutisch doel beschreven worden. Dit zijn donatiecomplicaties, gecontamineerde producten, lekkende zakken en onvoldoende engrafment.

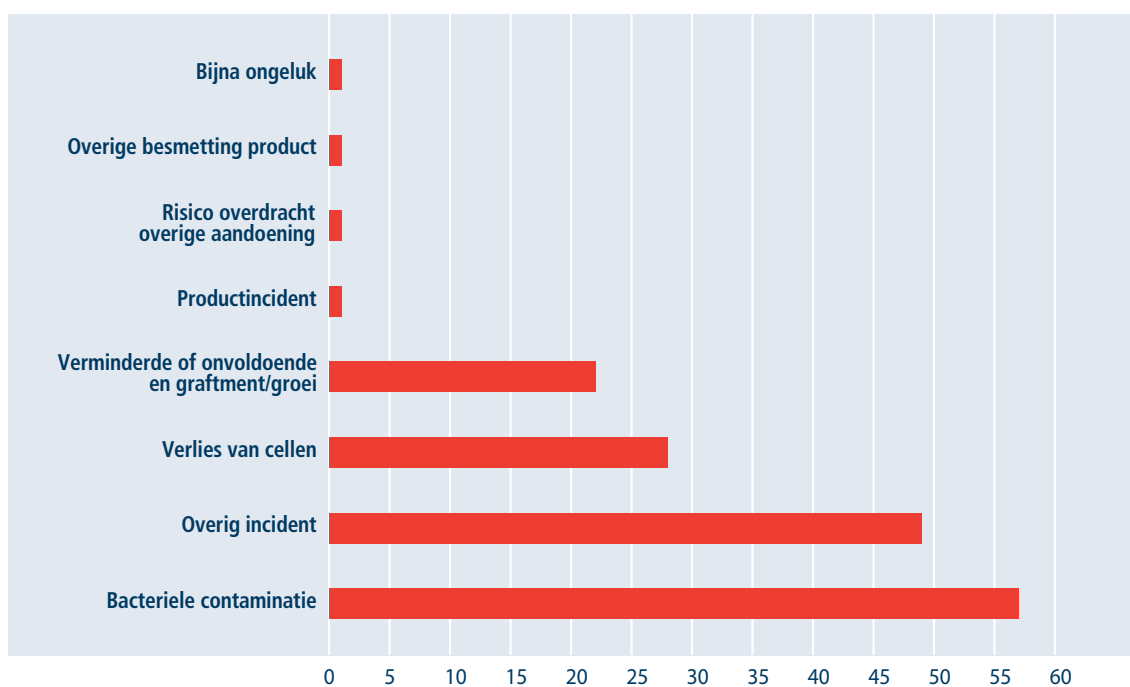
3.2 Aantallen meldingen

In de periode 2006-2018 zijn 258 meldingen ontvangen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen (perifere bloedstamcellen, beenmerg en navelstrengbloed) en op cellen voor therapeutisch doel. Een overzicht van de meldingen is te zien in Figuur 24.

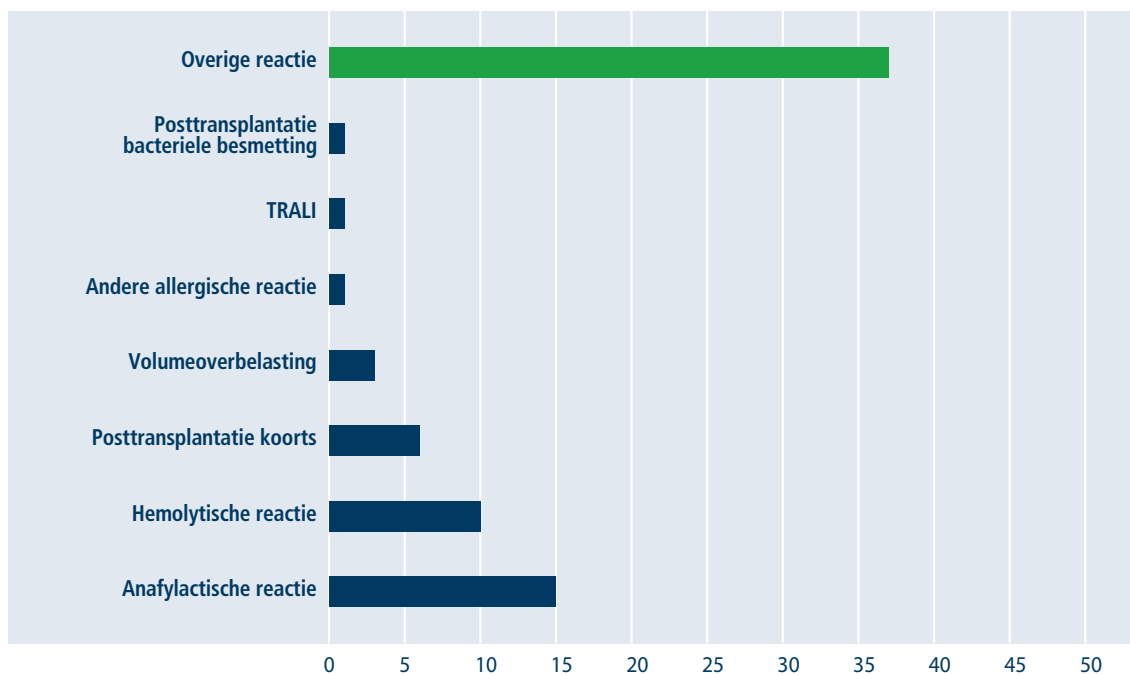


Figuur 24. Meldingen die betrekking hebben op HSC en cellen voor therapeutisch doel in de periode 2006-2018

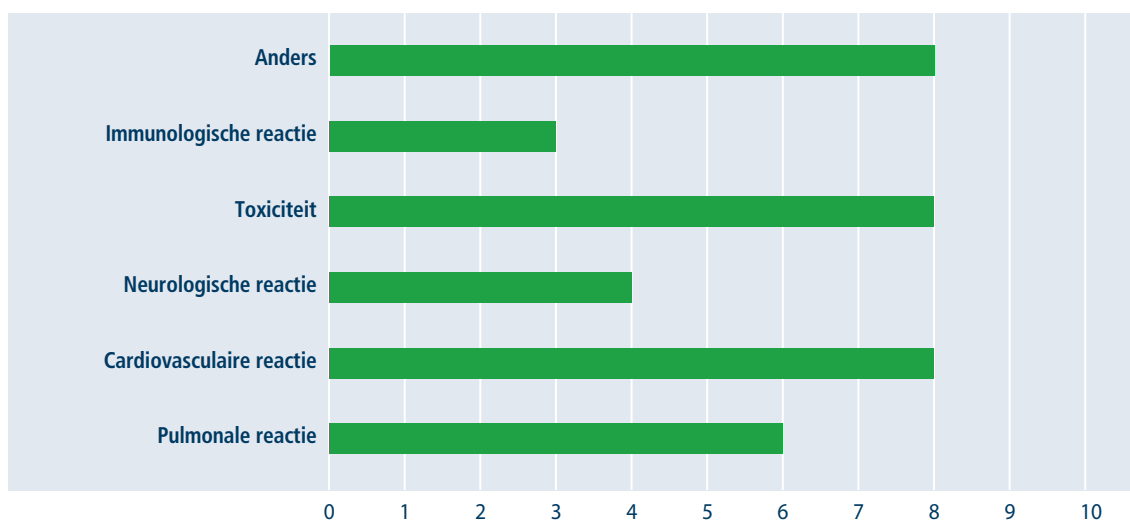
In totaal werden 160 voorvallen gemeld, 74 bijwerkingen en 24 donatiecomplicaties. In onderstaande Figuren 25 en 26 zijn de voorvallen en bijwerkingen per meldcategorie opgesplitst. Figuur 27 toont de overige reacties zoals ze in nieuwe EU-subcategorieën onderverdeeld zouden worden. In Tabel 35 worden de donatiecomplicaties samengevat.



Figuur 25. Voorvallen per meldcategorie, 2006-2018



Figuur 26. Bijwerkingen per meldcategorie, 2006-2018



Figuur 27. Overige reacties 2006-2018 ingedeeld naar nieuwe EU-subcategorieën

De voorvallen die gemeld zijn in de categorie overig incident (n=49) betroffen onder andere lekkende zakken (15x) zonder dat er sprake was van verlies van cellen, afwijkingen in het product (12x) bijvoorbeeld te veel of te weinig cellen, agglutinaties in het product (5x), administratieve problemen (4x) en transport of bewaarproblemen (3x). De 37 'Overige reacties' zijn alle ongewenste bijwerkingen bij ontvangers van HSC of cellen voor therapeutisch doel die niet passen in één van de andere categorieën.

Tabel 35. Overzicht donatiecomplicaties bij hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel in de periode 2006-2018

Type stamcel	Aantal	Donatiecomplicatie	Interval t.o.v. donatie	Imputabiliteit
PBSC allogeen onverwant	8	IgA nefropathie	Tijdens GCSF# mobilisatie	waarschijnlijk
		Tetanie en laryngospasmen	Tijdens aferese	zeker
		tgV extreme reactie op hypocalciëmie*		
		Hypocalciëmie, hyperventilatie en vasovagale reactie	Tijdens aferese	waarschijnlijk
		Flebitis	Niet vermeld	waarschijnlijk
		CVA	2 maanden	onwaarschijnlijk
		Mammacarcinoom	2 jaar	onwaarschijnlijk
		Polyarthritis reumatica	4 jaar	onwaarschijnlijk
		Reumatoïde arthritis	6 jaar	onwaarschijnlijk
PBSC allogeen verwant	8	Diepe veneuze trombose, en later longembolie*	Tijdens procedure	zeker
		Passagère creatininestijging	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
		Miltruptideur*	2 dagen	zeker
Granulocyten verwant	1	Vitiligo	6 maanden	mogelijk
Beenmerg onverwant	2	TIA*	8 maanden	onwaarschijnlijk
		Mammacarcinoom*	2 jaar	onwaarschijnlijk
Beenmerg verwant	1	Sacrumfractuur*	2 weken	waarschijnlijk

Totaal **24**

* *Ernstig*

Granulocyte colony stimulating factor

De meeste lange termijn complicaties betreffen latere diagnoses van ziekten die in de algemene populatie met enige regelmaat gesteld worden, de imputabiliteit van deze complicaties wordt daarom onwaarschijnlijk of ten hoogste mogelijk geacht. Volgens de huidige werkafspraken worden deze lange termijn complicaties gemeld omdat een verband met het gebruik van groeifactoren denkbaar is en niet uitgesloten kan worden. Lange termijn complicaties worden vooral gemeld bij onverwante donoren, onder andere wegens de langere follow-up. De korte termijn complicaties hebben veelal een hogere imputabiliteit en betreffen in de meeste gevallen ziektebeelden van voorbijgaande aard.

3.3 Incidentie van ernstige voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties met betrekking tot HSC, 2010-2018

De meldingen worden in de Tabellen 36, 37 en 38 gerelateerd aan het aantal transplantaties (ontvangers) van HSC, beenmerg of cord blood. Er is onderscheid gemaakt tussen onverwante, verwante en autologe donoren.

Tabel 36. Meldingen bij onverwante hematopoëtische stamcelddonatie en –transplantatie, 2010-2018

HSC (excl. cellen voor therapeutisch doel)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totaal
Aantal ontvangers	269	292	349	326	353	392	407	463	506	3357
Aantal voorvallen	2	4	5	7	3	2	4	15	14	56
Aantal ernstige voorvallen	2	1	2	2	0	0	0	0	2	9
Aantal ernstige voorvallen per 1000 ontvangers	7,4	3,4	5,7	6,1	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0	2,7
Aantal bijwerkingen	3	4	3	1	2	4	3	2	2	24
Aantal ernstige bijwerkingen	1	1	2	0	1	1	0	0	0	6
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 ontvangers	3,7	3,4	5,7	0,0	2,8	2,6	0,0	0,0	0,0	1,8
Aantal donaties	51,0	26,0	35,0	24,0	44,0	41,0	52,0	95,0	134,0	502,0
Aantal donatiecomplicaties	1,0	0,0	3,0	3,0	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0	10,0
Aantal ernstige donatiecomplicaties	1,0	0,0	3,0	3,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	9,0
Aantal ernstige donatiecomplicaties per 1000 donaties*	19,6	0,0	85,7	125,0	0,0	48,8	0,0	0,0	0,0	17,9

* Van de negen gemelde ernstige donatiecomplicaties was in zes gevallen de imputabiliteit onwaarschijnlijk, zie Tabel 35.

Tabel 37. Meldingen bij verwante hematopoëtische stamcelddonatie en -transplantatie, 2010-2018

HSC (excl. cellen voor therapeutisch doel)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totaal
Aantal ontvangers	142	156	174	187	210	130	162	190	210	1561
Aantal voorvallen	1	0	2	1	0	4	0	1	2	11
Aantal ernstige voorvallen	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Aantal ernstige voorvallen per 1000 ontvangers	0	0	5,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6
Aantal bijwerkingen	1	1	0	1	0	1	1	3	2	10
Aantal ernstige bijwerkingen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 ontvangers	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Aantal donatiecomplicaties	0	0	3	1	1	2	1	0	0	8
Aantal ernstige donatiecomplicaties	0	0	2	1	1	2	1	0	0	7
Aantal ernstige donatiecomplicaties per 1000 transplantaties*	0,0	0,0	11,5	5,3	4,8	15,4	6,2	0,0	0,0	4,5

* Van de zeven ernstige donatiecomplicaties betroffen drie meldingen lange termijncomplicaties, beoordeeld met imputabiliteit mogelijk, zie Tabel 35. De donatiecomplicaties zijn in deze tabel gerelateerd aan het aantal ontvangers, wegens verschillende opgave betreffende donaties/transplantaten (vs. zakken) door meerdere instellingen.

Tabel 38. Meldingen bij autologe hematopoëtische stamceldonatie en -transplantatie, 2010-2018

HSC (excl. cellen voor therapeutisch doel)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totaal
Aantal ontvangers autoloog stamceltransplantaat	553	537	633	643	722	812	990	884	1000	6774
Aantal voorvallen	4	12	5	6	6	7	5	13	13	71
Aantal ernstige voorvallen	3	2	4	2	0	0	1	1	4	17
Aantal ernstige voorvallen per 1000 ontvangers	5,4	3,7	6,3	3,1	0,0	0,0	1,0	1,1	4,0	2,5
Aantal bijwerkingen	2	2	1	2	1	3	2	3	4	20
Aantal ernstige bijwerkingen	0	1	1	1	1	3	1	0	1	9
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 ontvangers	0,0	1,9	1,6	1,6	1,4	3,7	1,0	0,0	1,0	1,3
Aantal donatiecomplicaties	1	0	0	0	0	1	1	1	0	4
Aantal ernstige donatiecomplicaties	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
Aantal ernstige donatiecomplicaties per 1000 transplantaties*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	1,0	1,1	0,0	0,4

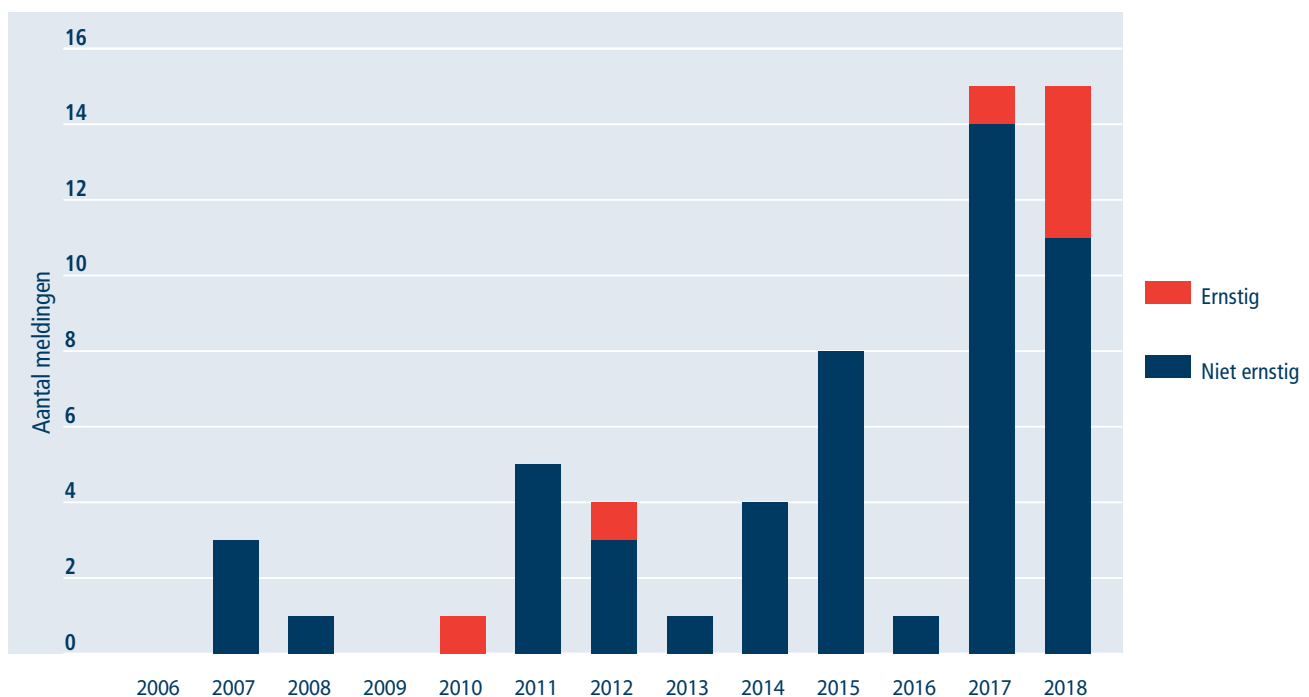
* Donatiecomplicaties zijn in deze tabel gerelateerd aan het aantal ontvangers, wegens niet-eenduidige gegevens betreffende donaties/transplantaten vs. zakken.

Bij verwante en vooral bij autologe hematopoëtische stamceldonatie is er in de voorgaande jaren verschillende opgave gedaan voor wat betreft de eenheden donaties/transplantaten (vs zakken). Daarom wordt in Tabel 37 en 38 het aantal ontvangers als noemer gebruikt, als maat voor de algemene omvang van autologe HSC-transplantatie.

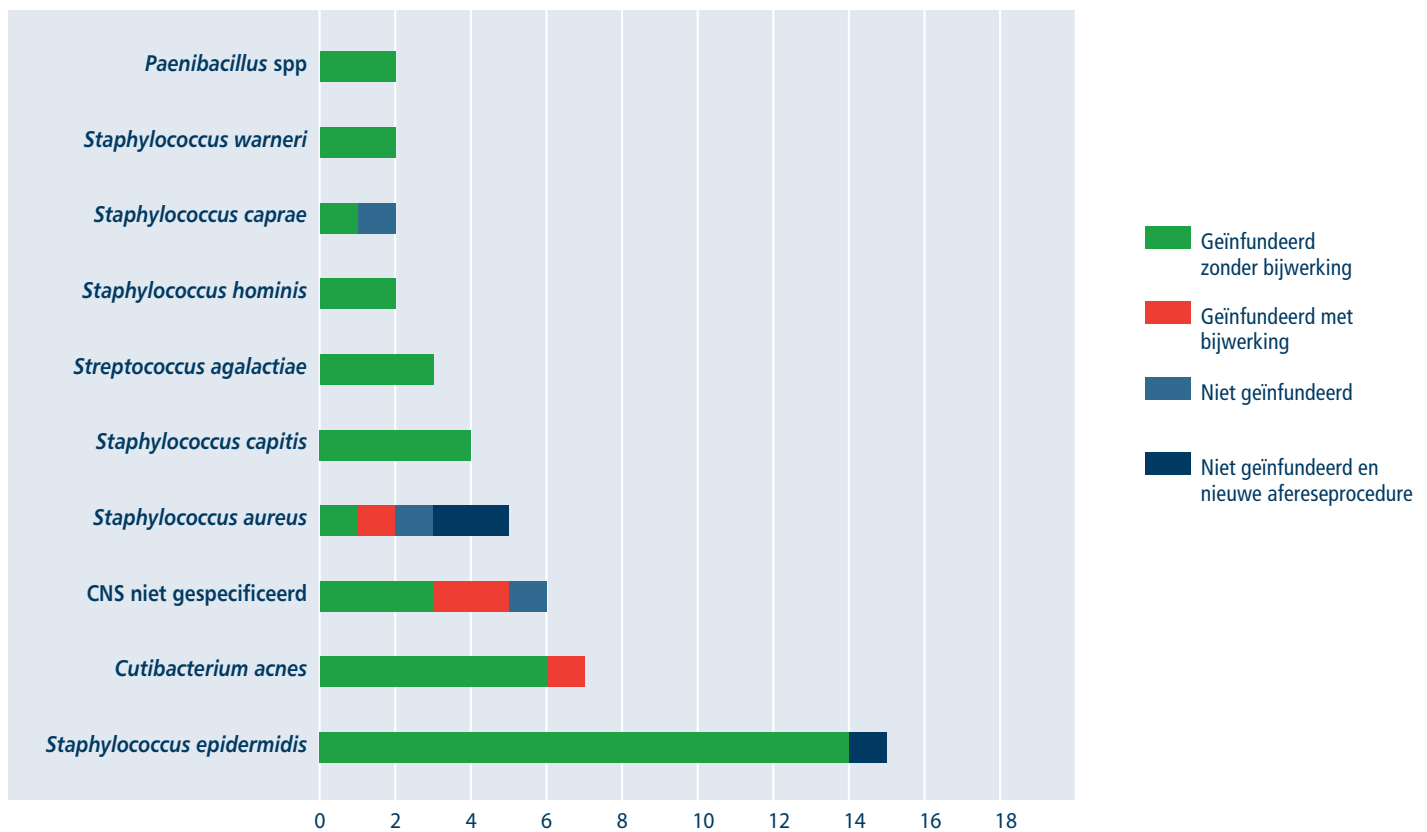
3.4 Bacteriële contaminatie product, 2006-2018

In de periode 2006-2018 zijn door TRIP in totaal 58 meldingen van bacteriële contaminatie (57) en overige besmetting product (1) ontvangen. Van deze meldingen werden er zeven beoordeeld als ernstig, zie Figuur 28.

De gecontamineerde producten betroffen PBSC (29x), beenmerg (22x), navelstrengbloed (3x) en lymfocyten (4x). Figuur 29 geeft een overzicht van de meest voorkomende bacteriële besmettingen en de vervolgstappen na vaststelling van de contaminatie en eventuele gevolgen na infusie.



Figuur 28. Aantal meldingen van bacteriële contaminatie en overige besmetting product, 2006-2018

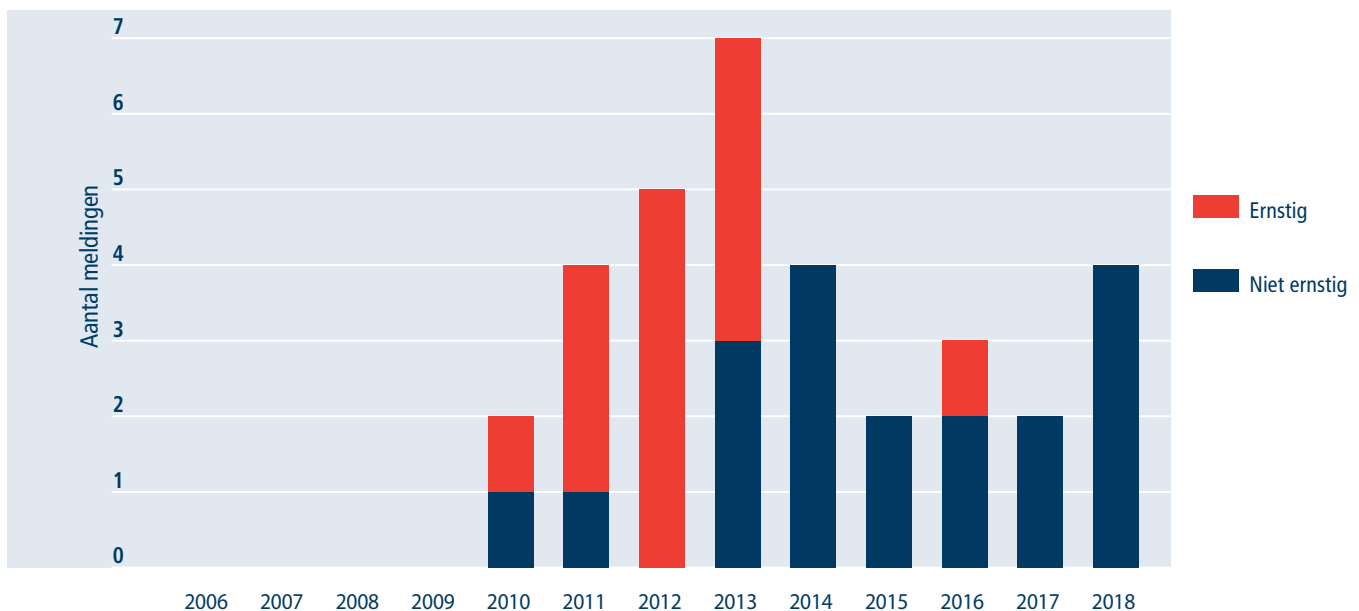


Figuur 29. Meest voorkomende bacteriële contaminaties en uitkomst, 2006-2018

Bacteriële contaminaties die als ernstig geduid, zijn contaminaties die hebben geleid tot ziekteverschijnselen bij de ontvanger of tot verlies van het transplantaat en het moeten ondergaan van een nieuwe afereseprocedure. Er is een duidelijke toename in het aantal gemelde bacteriële contaminaties in 2017 en 2018. Opvallend is dat deze toename aan niet ernstige meldingen uit twee instellingen toe te schrijven is. De Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland bereidt een landelijke analyse op de werkwijzen m.b.t. steriliteitscontroles en op de contaminaties voor.

3.5 Verlies van cellen, 2006-2018

In de periode 2006-2018 zijn er in totaal 28 meldingen van verlies van cellen door TRIP ontvangen. Hierbij is uniek materiaal verloren gegaan, hetgeen ernstige consequenties voor de ontvangers kan hebben. In 18 gevallen ging het om verlies door lekkend opvang- en opslagmateriaal van HSC en overige therapeutische cellen. De tien andere keren was er sprake van een menselijk fout bij afname of bewerken (8), een machineprobleem (1) of onbekende oorzaak (1). Tevens werden er 15 overig incidenten gemeld waarbij er sprake was van lekkend materiaal, in deze 15 gevallen was er geen sprake van verlies van cellen, maar bleef het product (evt. na interventie) behouden. In Figuur 30 worden de meldingen waarbij sprake was van lekkende zakken weergegeven per meldjaar. Een melding wordt als ernstig beschouwd wanneer het heeft geleid tot het verlies van onvervangbare autologe cellen of ontvangerspecifieke allogene cellen. De reden voor lekkend materiaal wordt, voor zover bekend, weergegeven in Tabel 39. Opvallend is te melden dat al deze voorvallen optraden bij producten met een bewerkingsstap voor cryopreservatie in het proces.



Figuur 30. Aantal meldingen van lekkend opvang- en opslagmateriaal van HSC en overige therapeutische cellen in de periode 2006-2018

Tabel 39. Meldingen van lekkend opvang- en opslagmateriaal, ingedeeld naar oorzaak

	Totaal	Ernstig
Disposable probleem bij aferese	6	3
Scheur in zak	13	7
Slang, tube, poort die los raakt	7	3
Breuk na val	2	0
Onduidelijke oorzaak, zak lek bij ontdooien	5	1
Totaal aantal meldingen lekkend materiaal	33	14

3.6 Onvoldoende engraftment, 2006-2018

Van 2006-2018 werd 22 maal melding gemaakt bij TRIP van onvoldoende engraftment na stamcel-transplantatie waarvan driemaal ernstig. Er is sprake van onvoldoende engraftment indien het transplantaat na transplantatie niet voldoet aan de te verwachte of bedoelde groei of toename van het aantal cellen.

Eén van de meldingen betrof een patiënt met tevens een ernstig infectieus beeld waarbij na een autologe beenmergtransplantatie er onvoldoende engraftment optrad. In één jaar kwamen er zes meldingen van onvoldoende engraftment na transplantatie van navelstrengbloed, waaronder vijfmaal uit hetzelfde centrum. Na zorgvuldig onderzoek kon geen oorzakelijk verband met de bewerking van de producten worden vastgesteld. De overige meldingen hadden allemaal betrekking op autologe PBSC.

3.7 Samenvatting

Sinds TRIP in 2006 is begonnen met het verzamelen van biovigilantiemeldingen is er een grote verscheidenheid aan voorvallen en bijwerkingen gemeld met betrekking tot hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel. Met enige regelmaat zijn er kleine clusters van meldingen die, wanneer zij uit verschillende centra afkomstig zijn, mede door het collectief verzamelen door TRIP, herkend kunnen worden. Het aantal meldingen met betrekking tot HSC laat na twaalf jaar nog altijd een stijgende trend zien. Vooral het aantal meldingen met betrekking tot bacteriële contaminaties zorgt voor de meest recente toename. Omdat dit ook vijf ernstige meldingen betreffen verdient dit onderdeel meer aandacht de komende periode. Momenteel werkt de WSN (Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland) aan dit thema. Het indelen per meldcategorie laat zien dat de groepen 'overige reactie' en 'overig incident' grote groepen zijn. Het is een aandachtspunt voor TRIP om deze meldingen en de huidige meldcategorieën nader te bestuderen. Er lopen momenteel Europese projecten die meldcategorieën en criteria onder de loep nemen, wellicht dat dit leidt tot aanpassen van definities en criteria.

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 en orale implantologie-praktijken die weefsels en cellen transplanteren of toepassen.

4.1 Weefselinstellingen

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

Een weefselinstelling is niet bevoegd weefsels of cellen in ontvangst te nemen direct 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 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.

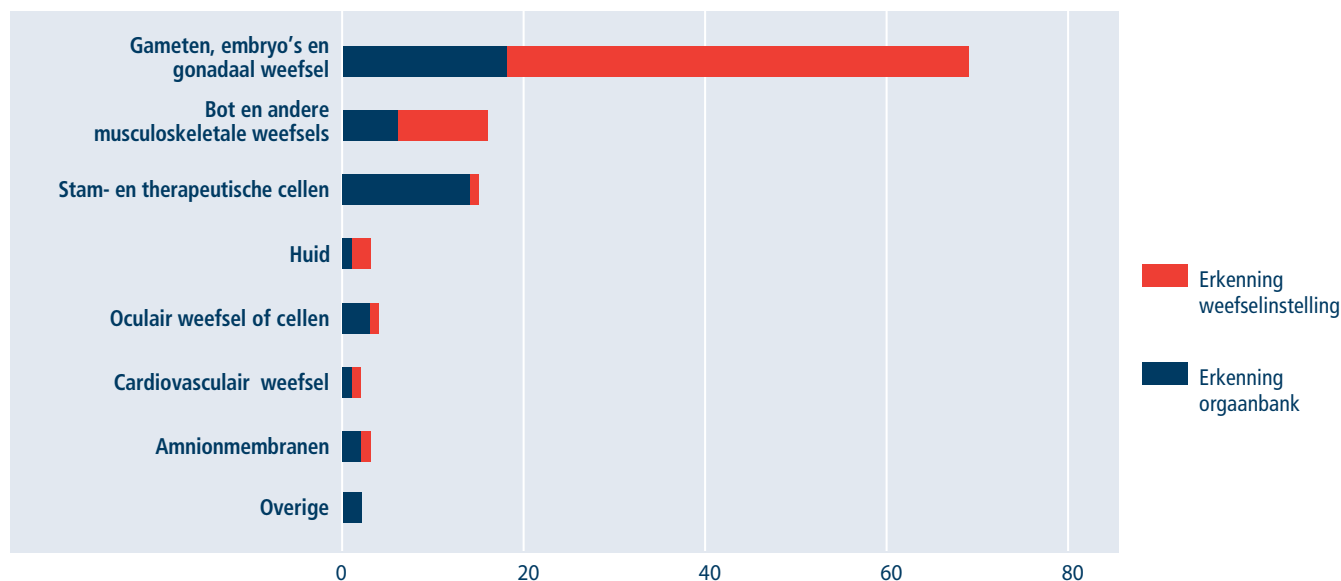
Tabel 40 geeft een overzicht van het aantal erkende weefselinstellingen en orgaanbanken in Nederland in 2018 (bron: Farmatec). In een aantal ziekenhuizen zijn meerdere weefselinstellingen en/of orgaanbanken gevestigd. Door fusies van ziekenhuizen is het aantal weefselinstellingen in ziekenhuizen afgenomen. Door vestiging van nieuwe zelfstandige weefselinstellingen is het aantal daarvan juist toegenomen.

Tabel 40. Aantal weefselinstellingen en orgaanbanken met erkenning(en) in 2018

	Weefsel- instellingen	Orgaan- banken*	Totaal
Zelfstandige instellingen	14	13	27
Gevestigd in een ziekenhuis/kliniek	48	30	78
Totaal	62	43	105

* Orgaanbanken hebben tevens een erkenning als weefselinstelling

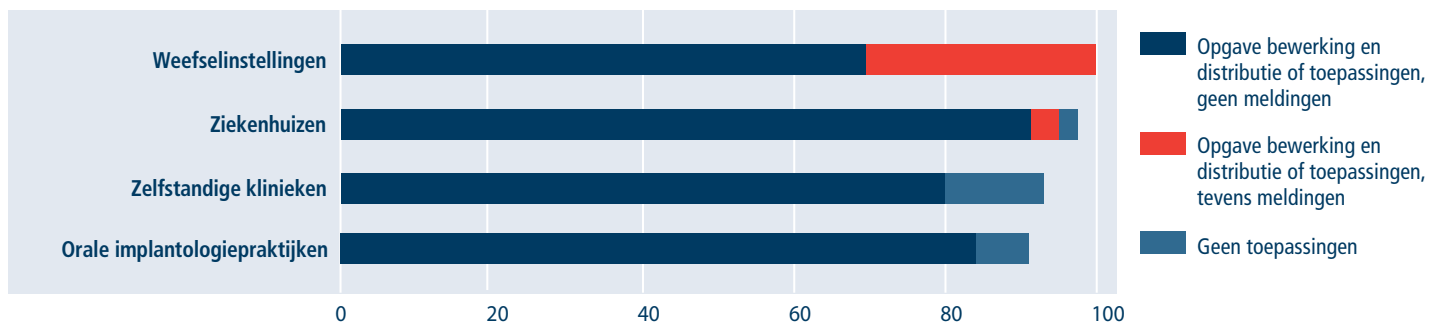
Figuur 31 laat per type lichaamsmateriaal het aantal erkenningen zien dat is afgegeven door Farmatec. Deze organisatie maakt deel uit van het Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg (uitvoeringsorganisatie van het ministerie van VWS) en verstrekt vergunningen en erkenningen die betrekking hebben op geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, bloedproducten en lichaamsmateriaal. Sommige weefselinstellingen of orgaanbanken hebben erkenningen voor meerdere soorten weefsels of cellen. Figuur 30 geeft het percentage weefselinstellingen weer dat informatie heeft verstrekt over bewerking en distributie, en daarover vigilantie meldingen heeft gedaan. Van alle weefselinstellingen zijn gegevens ontvangen betreffende bewerking en distributie. De participatie van weefselinstellingen in 2018 was 100% (105 van 105).



Figuur 31. Aantal erkenningen als weefselinstelling of orgaanbank per type lichaamsmateriaal 2018

4.2 Gebruikers van menselijk lichaamsmateriaal

In 2018 zijn 81 ziekenhuizen, 15 klinieken en zelfstandige behandelcentra en 57 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 2018. Twee ziekenhuizen zijn in 2018 gesloten. De participatie van ziekenhuizen in 2018 is 98% (79 van 81). De klinieken en zelfstandige behandelcentra laten een participatie zien van 93 % (14 van 15). Vier zorginstellingen hebben geen complete cijfers aan kunnen leveren. De orale implantologiepraktijken die humane weefsels toepassen laten een participatie zien van 91% (52 van de 57). Twee zelfstandige behandelcentra en vier orale implantologiepraktijken hebben aangegeven dat zij in 2018 geen weefsels en cellen hebben getransplanteerd of toegepast. De participatie van alle zorginstellingen tezamen is 95% (145 van 153). In Figuur 32 is het percentage instellingen en praktijken dat informatie heeft verstrekt over getransplanteerde of toegepaste weefsels en/of cellen.



Figuur 32. Participatie van instellingen en praktijken betrokken bij biovigilantie in 2018

Weefselinstellingen n=105

Ziekenhuizen n=81

Zelfstandige klinieken n=15

Orale implantologie praktijken die hebben aangegeven menselijk lichaamsmateriaal toe te passen n=57



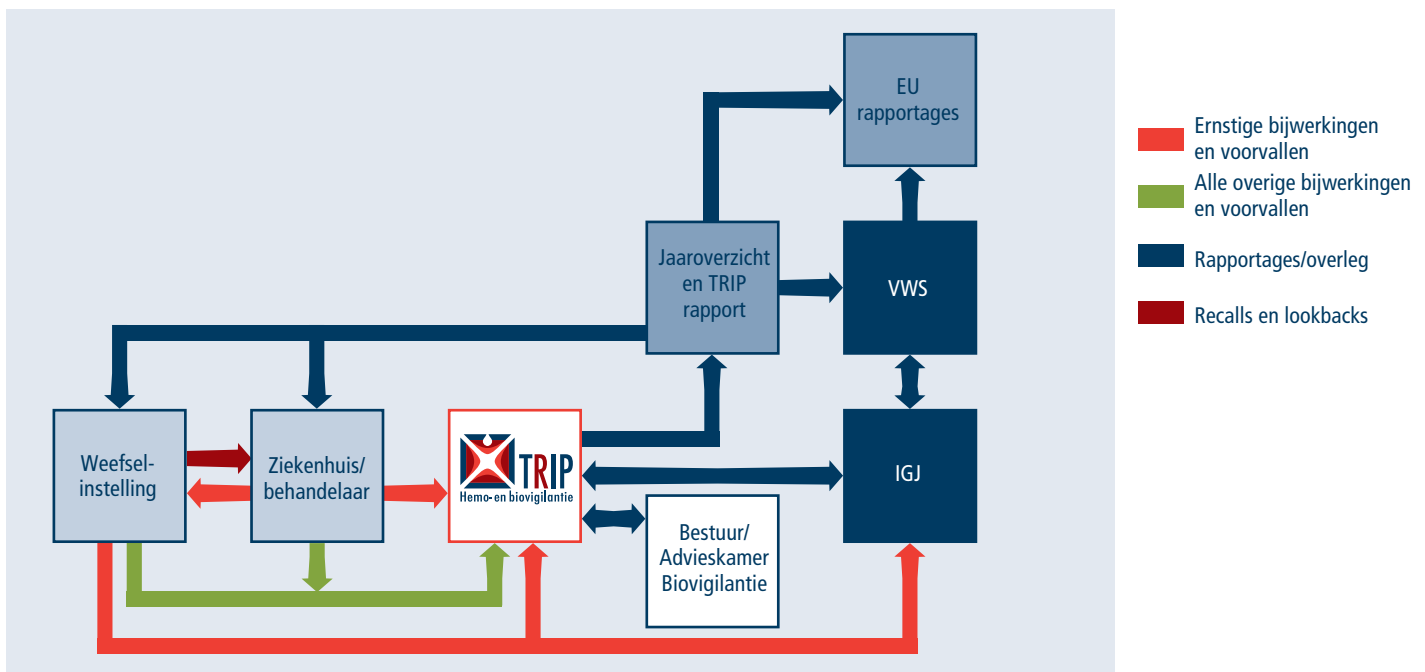
Afbeelding 3. Femurale struts

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 in opdracht van het Ministerie van VWS.

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



Figuur 33. 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. Organen vallen niet onder de Wvkl en voorvallen en bijwerkingen bij het doneren, verkrijgen, bewerken, bewaren (tijdens transport) en transplanteren worden niet door TRIP geregistreerd.

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 veiligheidsmanagement-systeem (VMS) van ziekenhuizen. Tevens kan bij een inspectie - in het kader van verkrijgen of verlengen van een erkenning als weefselinstelling of orgaanbank - naar deze participatieverklaring gevraagd worden.

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

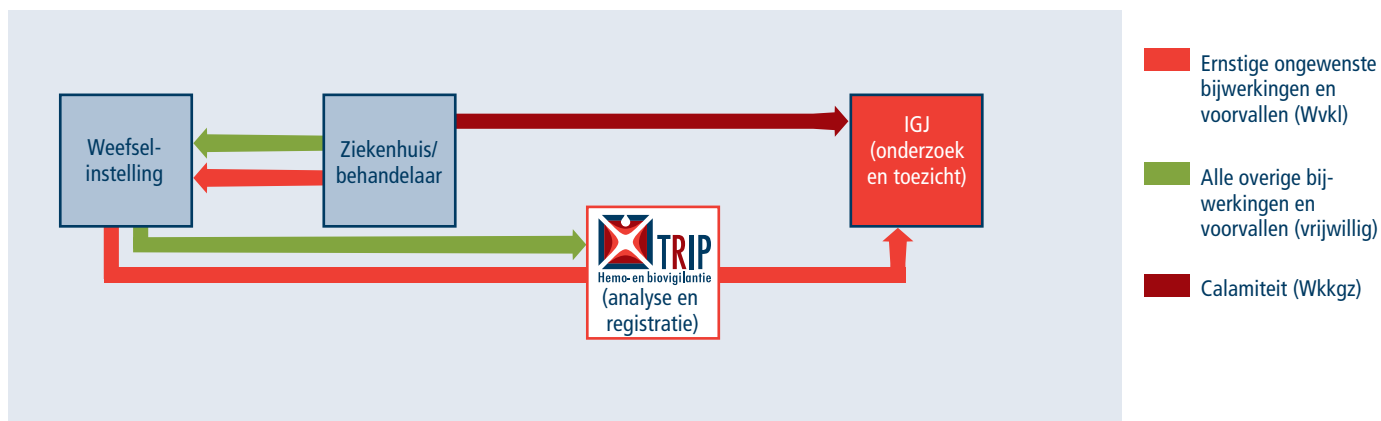
Indien sprake is van een calamiteit (mogelijk) veroorzaakt door humaan lichaamsmateriaal, moet het ziekenhuis conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) ook de IGJ informeren.

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.

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 34 wordt schematisch de meldingsroute weergegeven.



Figuur 34. Stroomschema meldingen lichaamsmateriaal

Ernstige voorvallen of bijwerkingen in het kader van de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl) kunnen het best via het TRIP meldsysteem ingestuurd worden naar de 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.



Afbeelding 4. Navelstrengbloed

Definities en meldcriteria

Definities categorieën bijwerkingen en voorvallen

De definities van categorieën bijwerkingen en voorvallen zijn te vinden op de website van TRIP (www.tripnet.nl).

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 41 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 41. 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 42 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 42. Ernstgraad van bijwerkingen

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

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 43 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige bijwerkingen en voorvallen die in 2018 gemeld zijn en betrekking hebben op humane weefsels of cellen. In totaal zijn 44 meldingen beoordeeld als ernstig. Dit zijn 38 ernstige voorvallen, twee ernstige bijwerking en vier ernstige donatiecomplicaties.

Tabel 43. Overzicht van ernstige meldingen in 2018

Type	Ernstige bijwerking	Ernstig voorval	Ernstige donatie-complicatie	Totaal ernstige meldingen
Semen	1	13	0	14
Oöcyten	0	5	4	9
Embryo's	0	6	0	6
Oculair weefsel	0	6	0	6
HSC en therapeutische cellen	1	6	0	7
Musculoskeletale weefsels	0	1	0	1
Cardiovasculair weefsel	0	1	0	1
Totaal	2	38	4	44

Lijst van begrippen en afkortingen

Aferese	Bloedafnametechniek waarbij één of meer bloedbestanddelen machinaal uit het bloed worden verwijderd en de overige bloedbestanddelen terug gegeven worden aan de donor/patiënt
Allogeen	Afkomstig van een donor (genetisch niet-verwante persoon)
AML	Acute myeloïde leukemie
ASD	Atriumseptumdefect
ATMP	Advanced Therapy Medical Product
Autoloog	Lichaamseigen
Bewerken	Alle handelingen die worden verricht bij het prepareren, manipuleren, conserveren en verpakken van lichaamsmateriaal
CAR-T	Chimere Antigen Receptor T-cellen
Chondrocyten	Kraakbeencellen
CNS	Coagulase Negatieve Stafylokokken
Cryopreservatie	Invriezen en vervolgens bewaren van weefsels en cellen
<i>Cutibacterium acnes</i>	Voorheen <i>Propionibacterium acnes</i>
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
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
KID	Kunstmatige inseminatie met donor semen
KLEM	Vereniging voor Klinische Embryologie
Kliniek	Gespecialiseerde zorginstelling dat zich richt op één vakgebied Nederlandse centrum voor stamceldonoren
Matchis	Microchirurgische epididymale sperma aspiratie
MESA	Mate van ziekte
Morbiditeit	Overlijden
Mortaliteit	Nederland
NL	

ODB	Open ductus Botalli
OFO	Open foramen ovale
OHSS	Ovarieel hyperstimulatiesyndroom
OK	Operatiekamer
Oöcyten	Eicellen
Orgaanbank	Een erkende weefselinstelling die lichaamsmaterialen in ontvangst neemt na het verkrijgen
PBSC	Perifere bloedstamcellen
PESA	Percutane epididymale sperma aspiratie
PGD	Preimplantatie genetische diagnostiek
PID	Pelvic inflammatory disease
Sanquin	Bloedvoorziening Nederland
Semen	Sperma of zaadcellen
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
Verkrijgen	Een proces waardoor lichaamsmateriaal of een gedoneerd orgaan beschikbaar komt
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
Wkkgz	Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (voorheen Kwaliteitswet zorginstellingen)
Wvkl	Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal

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

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

