TRIP RAPPORT 2019

# Biovigilantie

## Uitgebreide versie

TRIP
Hemo- en biovigilantie

TRIP RAPPORT 2019

# Biovigilantie

## Uitgebreide versie

Het TRIP rapport 2019 Biovigilantie verschijnt
onder redactie en verantwoordelijkheid van de Stichting TRIP
(Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten).

TRIP
Hemo- en biovigilantie

## Dagelijks Bestuur Stichting TRIP

| | Functie |
|---|---|
| **Dr. M.R. Schipperus** | Voorzitter (tot juli 2019) |
| **Prof. Dr. J.J. Zwaginga** | Voorzitter (vanaf juli 2019) |
| **Dr. D. van de Kerkhof** | Secretaris |
| **Dr. K.M.K. de Vooght** | Penningmeester |

## Advieskamer Biovigilantie

| | |
|---|---|
| **Drs. J.J.C. Arts** | Nederlandse Orthopaedische Vereniging (vanaf januari 2020) |
| **Dr. J.A. Bekkers** | Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie, vice-voorzitter Advieskamer Biovigilantie (tot januari 2020) |
| **Prof. Dr. A. Brand** | Nederlandse Internisten Vereniging |
| **Dr. J.H. van Doorninck** | Vereniging voor Klinische Embryologie, plaatsvervangend lid (tot juni 2019) |
| **Dr. A.L. de Goede** | Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers |
| **Dr. T. Gosens** | Nederlandse Orthopaedische Vereniging (tot januari 2020) |
| **L.B. van Groningen** | Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie (vanaf juli 2019) |
| **Dr. P.M.W. Janssens** | Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie-SIG Gameetdonatie, voorzitter Advieskamer Biovigilantie (tot oktober 2019) |
| **Dhr. J.P. van Kats** | ETB-BISLIFE, afdeling musculoskeletale weefsels, vice-voorzitter vanaf juni 2020 |
| **Dr. P.A. Kramer** | Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland |
| **Dr. R. van Leiden** | Nederlandse Transplantatie Stichting |
| **Dr. K.D. Lichtenbelt** | Vereniging Klinische Genetica Nederland |
| **Dr. A.A. de Melker** | Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie-SIG Gameetdonatie (vanaf oktober 2019) |
| **Dr. L.M. Putman** | Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (vanaf januari 2020) |
| **Dr. C.D. Richters** | ETB-BISLIFE, afdeling huid, oculair en cardiovasculair weefsel |
| **Dr. W.J. Rijneveld** | Nederlands Oogheelkundig Gezelschap |
| **Dr. I. Schipper** | Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, voorzitter Advieskamer Biovigilantie (vanaf januari 2020) |
| **Dr. P.J. Schoen** | Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie (tot juli 2019) |
| **Drs. J.C. Sinnige** | Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie |
| **Dr. C.G. Vergouw** | Vereniging voor Klinische Embryologie |
| **Prof. Dr. P.P.M. van Zuijlen** | Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie |

## Raad van Advies

| | |
|---|---|
| **Dr. R.M.Y. Barge** | Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (tot augustus 2019) |
| **Dr. L.A. Boven** | Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (vanaf augustus 2019) |
| **Prof. Dr. J.W.J. Lammers** | Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (tot januari 2020) |
| **Drs. Y.M.A.W. van Kooij** | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (vanaf februari 2020) |
| **Drs. M.S. Prins** | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (tot september 2019) |
| **Dr. D.C. Thijssen-Timmer** | Raad van Bestuur Sanquin |

## Beschermvrouwe

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

## Bureau TRIP

| | |
|---|---|
| **Drs. A.G. Bokhorst** | Directeur |
| **Dr. J.C. Wiersum-Osselton** | Landelijk coördinator |
| **Drs. A.J.W. van Tilborgh-de Jong** | Senior hemovigilantie-arts |
| **Drs. J.W.M. Heijnen** | Stafarts Vigilantie |
| **M.J. Happel-van 't Veer** | Coördinator biovigilantie |
| **Drs. S.E. Matlung** | Arts veiligheid lichaamsmateriaal (vanaf augustus 2020) |
| **Dr. L.L. de Jonge** | Arts veiligheid lichaamsmateriaal (vanaf september 2020) |
| **I.C. van Veen-Rottier** | Office Manager |
| **Drs. R. Tonino** | Onderzoeker in opleiding |

# Inhoud


**Inleiding** 4

**Bevindingen en aanbevelingen** 5

**1 Meldingen 2019** 8

1.1 Geregistreerde meldingen 2019 8
1.2 Nagekomen meldingen 10

**2 Weefsels en cellen** 11

2.1 Reproductieve cellen en weefsels 11
2.2 Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel 27
2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels 34
2.4 Oculair weefsel 38
2.5 Cardiovasculair weefsel 41
2.6 Huid 43
2.7 Overige weefsels en cellen 44

**3 Overige incidenten en reacties (2006-2019)** 46

3.1 Inleiding 46
3.2 Meldingen 46
3.3 Meldcategorieën voor rapportage aan de Europese Commissie 47
3.4 Overige incidenten en reacties bij reproductieve cellen en weefsels 49
3.5 Overige incidenten en reacties bij hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel 51
3.6 Overige incidenten en reacties bij weefsels en overige cellen 54
3.7 Samenvatting 56

**4 Participatie** 57

4.1 Weefselinstellingen 57
4.2 Instellingen waar menselijk lichaamsmateriaal wordt toegepast 59

**Bijlagen** 60

1 Over TRIP 60
2 Het melden van voorvallen en bijwerkingen 62
3 Definities en meldcriteria 64
4 Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen 66
5 Lijst van begrippen en afkortingen 67

# Inleiding

Met dit TRIP rapport 2019 Biovigilantie wordt voor het dertiende achtereenvolgende jaar verslag gedaan van de meldingen van bijwerkingen die optreden bij de toepassing van menselijke weefsels en cellen en voorvallen bij alle stappen die daaraan voorafgaand genomen zijn. Daarnaast worden de jaarcijfers van weefselinstellingen en zorginstellingen die betrokken zijn bij de keten van weefsel- en celtransplantatie vermeld. De participatie van deze instellingen is in 2019 toegenomen tot 99%.

In 2019 zijn 100 meldingen ontvangen waarvan 41 meldingen als ernstig zijn beoordeeld. Dit is in lijn met de voorgaande jaren (2017: 101, 2018: 99, inclusief nagekomen meldingen). Ook het aantal ernstige meldingen laat een relatief constante waarde zien (tot 2018 gemiddeld 36, 2018: 46). De meldingen van 2019 en de nagekomen meldingen van 2018 (3) worden in dit rapport nader besproken.

Het totale aantal meldingen bij reproductieve cellen en weefsels is 47. Het grootste aantal meldingen (17) is ontvangen in de categorie 'Congenitale afwijking' bij reproductieve cellen en weefsels. Hiervan is sprake indien gebruik is gemaakt van donor gameten waarbij een genetische aandoening bij de nakomeling(en) wordt vastgesteld. De meeste ernstige meldingen (7) vielen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij reproductieve cellen en weefsels. Er zijn drie ernstige bijwerkingen gemeld waarbij een post-transplantatie bacteriële besmetting na IUI of embryotransfer is opgetreden.
De drie ernstige donatiecomplicaties betreffen twee bacteriële besmettingen en één nabloeding na het verkrijgen van oöcyten voor eigen behandeling.

Er zijn in 2019 36 meldingen ontvangen betreffende hematopoëtische stamcellen. Dit is vergelijkbaar met 2018 (38). Hiervan zijn 14 meldingen ingedeeld in de categorie 'bacteriële contaminatie product', waarvan negen bij beenmerg.

Vanaf de start van de biovigilantie zijn veel meldingen van voorvallen en bijwerkingen ontvangen die in de categorieën 'Overige reactie' en 'Overig incident' zijn geregistreerd. Voor dit TRIP rapport is een analyse verricht van alle meldingen van de voorgaande jaren in de categorieën 'Overige reactie' en 'Overig incident'. Hieruit zijn relevante clusters gedetecteerd, die als afzonderlijke meldcategorie of subgroep gedefinieerd zouden kunnen worden om hieruit specifieke lessen te kunnen trekken.

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 verhogen van de veiligheid en kwaliteit van de gehele keten van donatie tot transplantatie van menselijk lichaamsmateriaal.

# Bevindingen en aanbevelingen

## Bevindingen 2019

1 Participatie van weefselinstellingen (100%) en transplanterende instellingen (98%) is weer gegroeid en nagenoeg compleet.

2 Drie ziekenhuizen hebben geen volledige jaarcijfers kunnen aanleveren vanwege wisselingen van personeel en drukte rond de COVID-19 pandemie. Daarnaast zijn er, net als voorgaande jaren, bij de opgegeven jaarcijfers discrepanties tussen de door weefselinstellingen opgegeven aantallen gedistribueerde weefsels in Nederland en de uit Nederland afkomstige getransplanteerde weefsels. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden door onvolledigheid van de door transplanterende instellingen aangeleverde toepassingscijfers en onduidelijkheid over de herkomst van de getransplanteerde weefsels.

3 In 2019 zijn 100 meldingen ontvangen, wat overeenkomt met het aantal meldingen van de afgelopen jaren. De verhouding voorvallen (76) en bijwerkingen (24) is ook in lijn met voorgaande jaren.

4 Het aantal ernstige meldingen (41) blijft de afgelopen vijf jaar gelijk (gemiddeld 40).

5 Donor semen voor kunstmatige inseminatie is voor 51% afkomstig uit EU lidstaten buiten Nederland.

6 Het grootste aantal meldingen (17) is ontvangen in de categorie 'Congenitale afwijking' bij reproductieve cellen en weefsels. De meeste ernstige meldingen (7) betroffen 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij reproductieve cellen en weefsels.

7 In 2019 zijn vier meldingen ontvangen die identificatiefouten betroffen. Bij één van deze meldingen was er sprake van een verwisseling van een linker en rechter cornea, waarbij de specificaties voor toepassing verschillend waren. Bij reproductieve cellen en weefsels is tweemaal 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' en één 'Bijna ongeluk' gemeld.

8 Er worden verhoudingsgewijs meer donatiecomplicaties gemeld bij allogene donoren dan bij autologe donoren bij oöcytendonatie evenals bij stamceldonatie.

9 Er zijn 14 meldingen 'Bacteriële contaminatie product' bij hematopoëtische stamcellen ontvangen. Negen meldingen betroffen een beenmergtransplantaat, hiervan werden twee meldingen (allebei na onverwante beenmergdonatie) als ernstig beoordeeld, vanwege de gevolgen voor de ontvanger.

10 In 2019 is één melding ontvangen, waarbij alle gedoneerde musculoskeletale weefsels van een postmortale donor verloren zijn gegaan. Daarnaast was er een melding van een storing in een vriezer van een transplanterende instelling, waarbij meerdere musculoskeletale weefsels verloren gingen. Bij het vaststellen van de ernst van meldingen in de meldcategorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' wordt rekening gehouden met de schaarste en hoeveelheid van het verloren gegane materiaal.

11 De meldingen in de categorie 'Overig incident' betreffen veelal kwaliteitsverlies of transplantatie/toepassing van een suboptimaal product (52%).

12 Vijf van de meldingen in de categorie 'Overige reactie' bij hematopoëtische stamcellen in de periode 2006-2019 betroffen uitsluitend een temperatuurstijging, waarbij niet aan het tijdsinterval van een 'Posttransplantatie koortsreactie' conform de huidige definitie werd voldaan.

## Aanbevelingen 2019

1 Om de volledigheid van de toepassingscijfers te bevorderen moeten ondersteunende materialen en scholing ontwikkeld en aangeboden worden.

2 Aandacht voor identificatiefouten in de transplantatieketen blijft onverminderd noodzakelijk. Ook links/rechts verwisselingen vallen onder deze fouten. Het is zinvol om te onderzoeken of en hoe de kans op identificatiefouten door een barcodesysteem gereduceerd kan worden.

3 De impact van een voorval waarbij menselijk lichaamsmateriaal verloren is gegaan, is deels afhankelijk van de schaarste. Daarom is het belangrijk om inzicht te krijgen in de beschikbaarheid van weefsels en cellen. Daarnaast is er behoefte aan objectieve criteria waaraan schaarste getoetst kan worden.

## Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen in het TRIP rapport 2018

In het TRIP rapport Biovigilantie 2018 zijn vijf aanbevelingen gedaan. De aanbevelingen, waarbij zich relevante ontwikkelingen hebben voorgedaan, worden hier vermeld.

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 QR- of barcode.

**Ontwikkeling:** Er zijn in 2019 geen meldingen ontvangen waarbij fouten zijn vastgesteld in de toepassing van de Single European 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.

**Ontwikkeling:** In 2019 zijn vier meldingen ontvangen waarbij een identificatiefout is vastgesteld. Drie meldingen betroffen reproductieve cellen en weefsels en één oculair weefsel. Hiervan is één melding ingedeeld in de categorie 'Bijna ongeluk' en de andere drie in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd'. Het is niet duidelijk of bij de identificatiefouten elektronische controle heeft plaatsgevonden. Bij drie meldingen is er wel een tweede controle gedaan, maar door een medewerker die ook bij de behandeling betrokken was. In de praktijk blijkt het vaak niet haalbaar om een tweede controle uit te laten voeren door iemand die niet betrokken is bij de behandeling. In dit rapport geeft aanbeveling 2 hier opnieuw advies over.

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.

**Ontwikkeling:** In 2019 zijn 17 meldingen van congenitale afwijkingen ontvangen. In drie gevallen is bewezen dat de donor heterozygoot drager is van dezelfde genetische aandoening. In twee gevallen is er sprake van verdenking van een genetische afwijking bij de donor.

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.

**Ontwikkeling:** In 2019 zijn 14 meldingen ontvangen van ‘Bacteriële contaminatie product’ bij hematopoëtische stamcellen. Opvallend was dat dit bij negen meldingen beenmerg betrof. De verhouding ontvangers van beenmerg en perifere bloedstamcellen is 1:18. In twee gevallen was er sprake van een bijwerking c.q. extra afereseprocedure. Bacteriële contaminaties blijven een aandachtspunt.

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.

**Ontwikkeling:** In hoofdstuk 3 is een analyse gedaan op alle meldingen van 2006 tot en met 2019 in de categorieën ‘Overige reactie’ en ‘Overig incident’ om zo tot mogelijke nieuwe categorieën te komen of herindeling in een andere categorie.

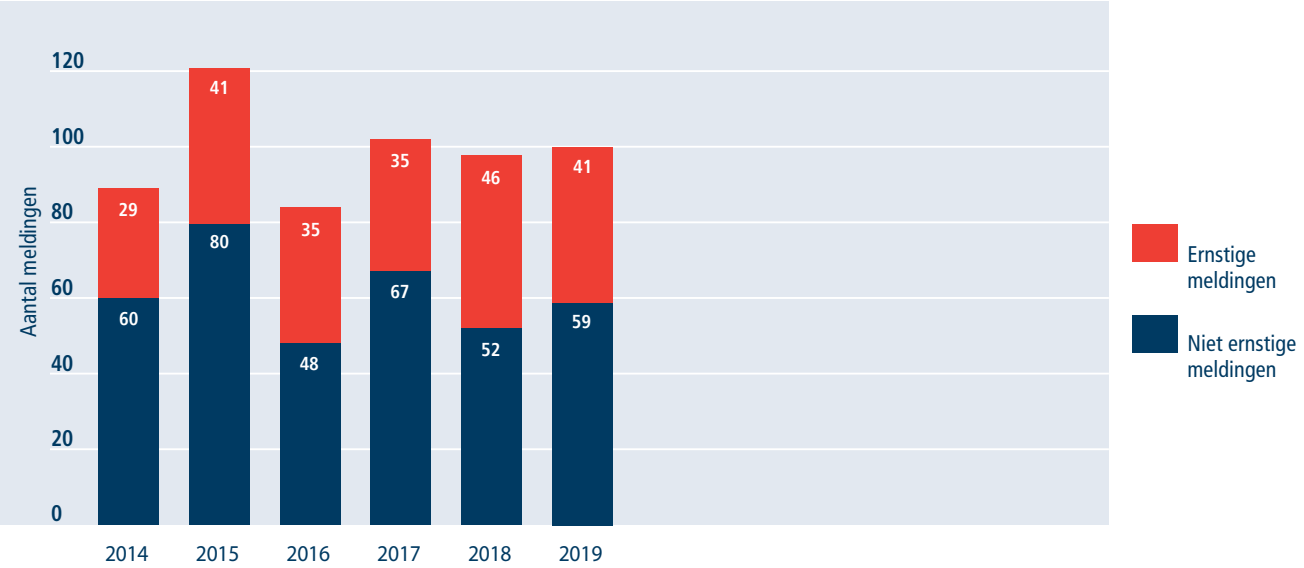
HOOFDSTUK 1

# Meldingen 2019

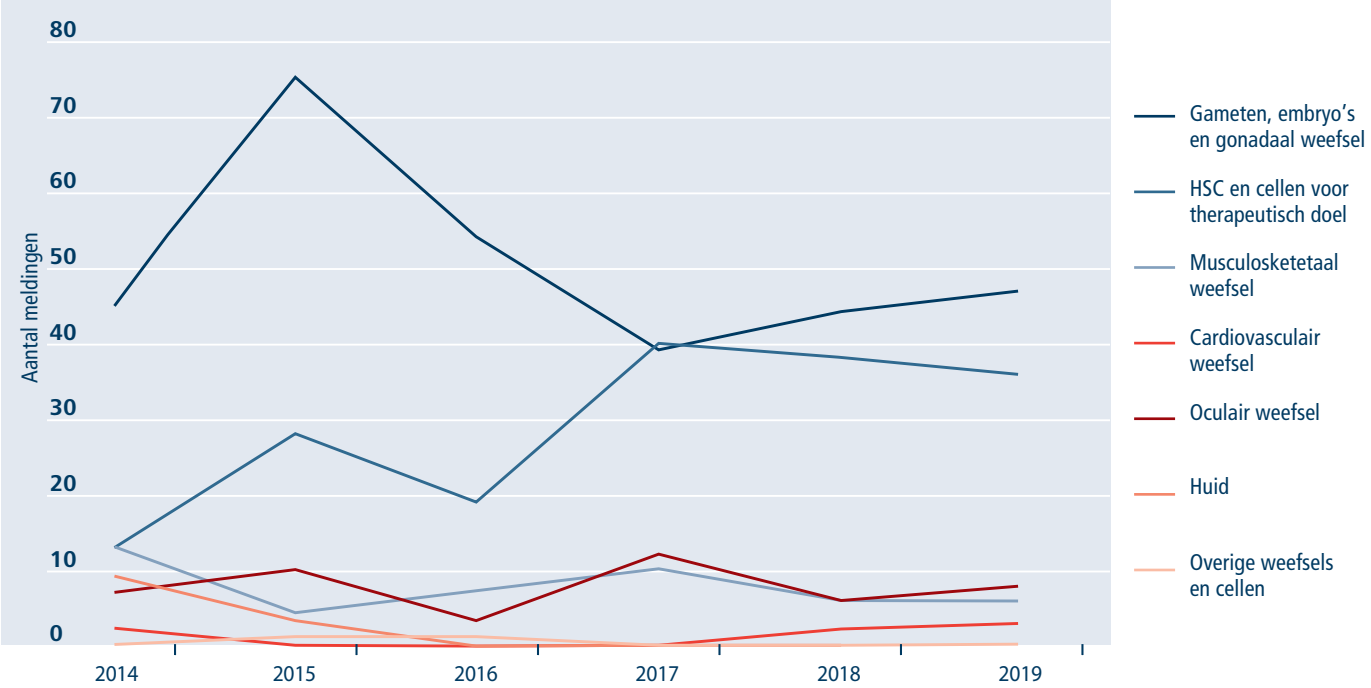
## 1.1 Geregistreerde meldingen 2019

In het meldjaar 2019 zijn 100 meldingen ontvangen van voorvallen en bijwerkingen bij het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren, distribueren en toepassen van menslijke weefsels en cellen. Het zijn 76 voorvallen en 24 bijwerkingen, waaronder vier donatiecomplicaties. Van het totale aantal meldingen zijn 41 meldingen beoordeeld als ernstig (criteria: 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 2019 en de EU rapportage was 1 maart 2020.

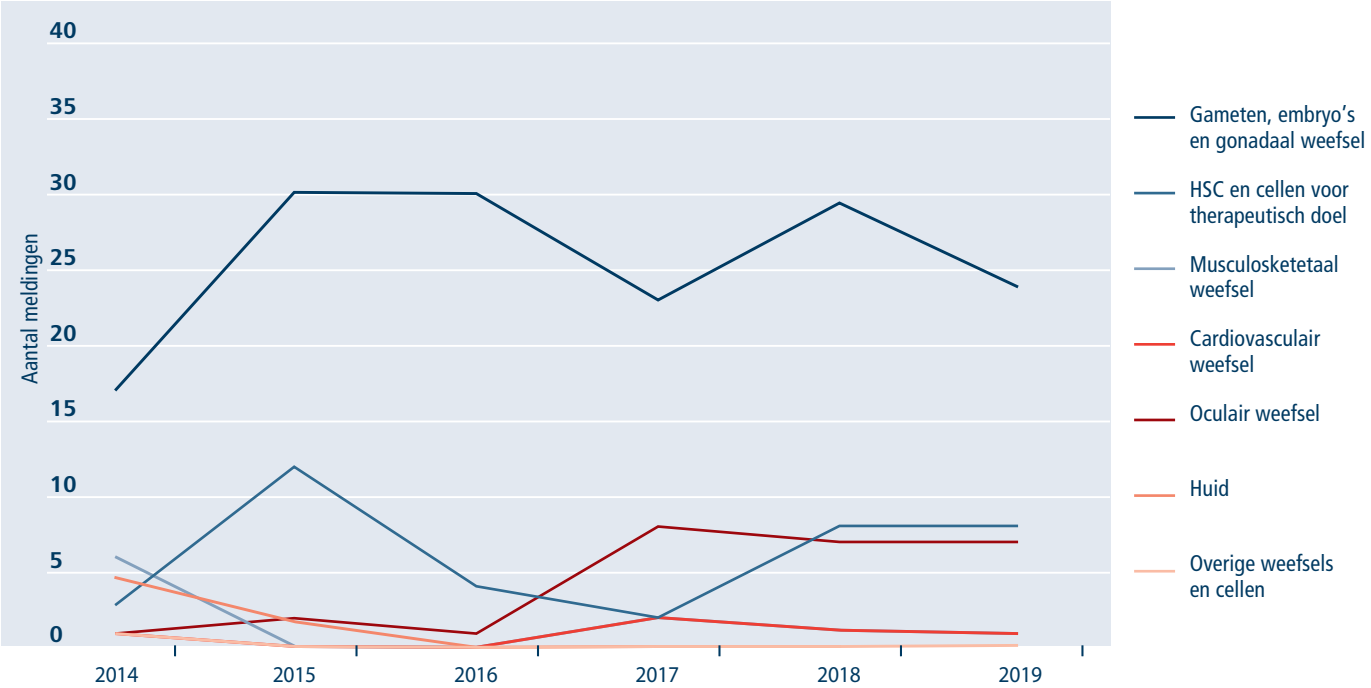
Het aantal meldingen is ongeveer gelijk aan de afgelopen vijf jaar (gemiddeld 99) wat te zien is in Figuur 1. De meeste voorvallen en bijwerkingen (47 van de 100 meldingen) zijn gemeld bij geassisteerde voorplanting (zie Figuur 2a en b). Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal meldingen in 2019 per type menselijk lichaamsmateriaal en ernst.




**Figuur 1. Aantal ontvangen meldingen in de periode 2014-2019**




**Figuur 2a. Aantal meldingen per weefsel/celtype per meldjaar, 2014-2019**




**Figuur 2b. Aantal ernstige meldingen per weefsel/celtype per meldjaar, 2014-2019**

**Tabel 1. Overzicht meldingen per type weefsel of cellen in 2019**

| | Totaal | Ernstig | Voorvallen | Bijwerkingen | Donatiecomplicaties |
|---|---|---|---|---|---|
| Reproductieve cellen en weefsels | 47 | 24 | 38 (17 ernstig) | 6 (4 ernstig) | 3 (3 ernstig) |
| Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel | 36 | 8 | 22 (5 ernstig) | 12 (3 ernstig) | 2 (0 ernstig) |
| Bot en ander musculoskeletaal weefsel | 6 | 1 | 5 (0 ernstig) | 1 (1 ernstig) | - (1 ernstig) |
| Huid | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Oculair weefsel | 8 | 7 | 7 (7 ernstig) | 1 (0 ernstig) | - |
| Cardiovasculair weefsel | 3 | 1 | 3 (1 ernstig) | 0 | - |
| Overige weefsels en cellen | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| **Totaal** | **100** | **41** | **75 (30 ernstig)** | **20 (8 ernstig)** | **5 (3 ernstig)** |

## 1.2 Nagekomen meldingen

Na de sluitingsdatum voor het Biovigilantie rapport 2018 zijn nog drie meldingen ontvangen, één van 2017 en twee van 2018. Tabel 2 toont een overzicht van deze meldingen. De nagekomen meldingen zijn in alle relevante tabellen en figuren in dit rapport verwerkt en worden in hoofdstuk 2 in de betreffende paragrafen beschreven.

**Tabel 2. Nagekomen melding van de periode 2017-2018 in het meldjaar 2019**

| Weefsel- of celtype | Meldcategorie | 2017 | 2018 |
|---|---|---|---|
| Donor semen | Congenitale afwijking | 1 | |
| Navelstrengbloed | Overige reactie | | 1 * |
| Cornea | Risico overdracht overige aandoening | | 1 * |

** aantal ernstige meldingen*

HOOFDSTUK 2

# Weefsels en cellen

## 2.1 Reproductieve cellen en weefsels

In 2019 werden in Nederland in 15 IVF-laboratoria (erkenning orgaanbank) voor zowel intra-uteriene inseminaties (IUI) als in vitro fertilisatie (IVF) en intra cytoplasmatische sperma injectie (ICSI) bewerkingen uitgevoerd. Dit aantal is gelijk aan 2018. Daarnaast zijn er 48 semenlaboratoria (erkenning weefselinstelling), veelal klinisch chemische laboratoria, waar alleen semen wordt bewerkt voor intra-uteriene inseminatie (IUI) met partner semen. Eén semenlaboratorium is in 2019 samen met het ziekenhuis gesloten en één semenlaboratorium is gefuseerd met een regionaal klinisch chemisch laboratorium. Drie semenlaboratoria hebben een erkenning als orgaanbank en mogen hiermee ook (donor) semen opslaan.

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 3 en 4 zijn respectievelijk de cijfers van bewerking en distributie en toepassing weergegeven. Het verschil tussen bewerkt en gedistribueerd semen is grotendeels te verklaren doordat semen voor IVF/ICSI niet gedistribueerd wordt en door de opslag van gecryopreserveerd semen. Oöcyten worden niet gedistribueerd voor directe toepassing bij de mens.

**Tabel 3 a-b-c. Bewerking en distributie van reproductieve cellen en weefsels in 2019**

| Type semen en testiculair weefsel | Weefsel-instellingen | Bewerkt | | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Uit NL* | Uit EU (buiten EU) | Eenheid | In NL** | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Partner semen vers en cryo | 66 | 39253 | 215 (1) | Monster | 31115 | 37 | 1 | 31153 |
| Donor semen vers en cryo | 19 | 6496 | 6138 | Monster | 8776 | 0 | 0 | 8776 |
| Partner semen MESA/PESA of TESE vers en cryo | 11 | 798 | 5 | Punctie of biopt | 969 | 33 | 3 | 1005 |
| Donor semen MESA/PESA of TESE vers en cryo | 2 | 4 | 0 | Punctie of biopt | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Testiculair weefsel | 2 | 8 | 0 | Transplantaat | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Type oöcyten en ovarieel weefsel | Weefsel-instellingen | Bewerkt | | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Uit NL* | Uit EU | Eenheid | In NL** | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Eigen oöcyten vers en cryo | 15 | 124832 | 0 | Oöcyt*** | 716 | 0 | 16 | 732 |
| Donor oöcyten vers en cryo | 12 | 2102 | 0 | Oöcyt*** | 718 | 0 | 0 | 718 |
| Ovarieel weefsel | 3 | 837 | 0 | Transplantaat | 55 | 0 | 0 | 55 |

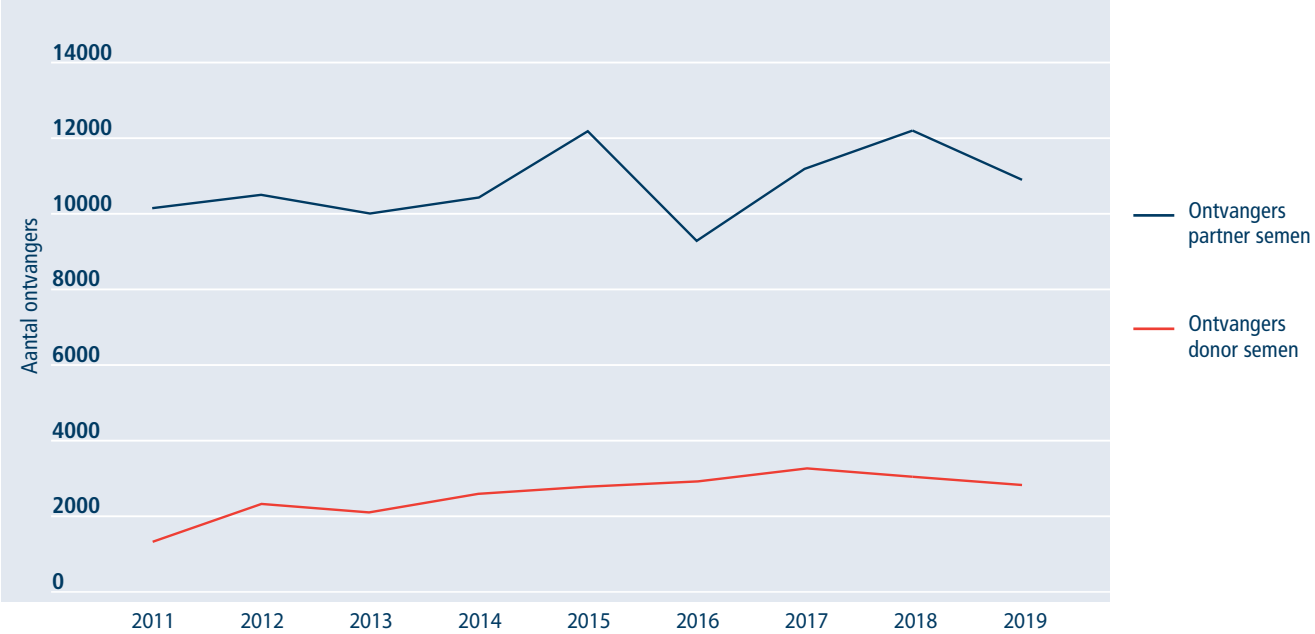
| Type embryo's | Weefsel-instellingen | Bewerkt | | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Uit NL | Uit EU | Eenheid | In NL** | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Embryo's eigen oöcyt en partner semen | 15 | 52364 | 0 | Embryo | 24372 | 32 | 2 | 24406 |
| Embryo's eigen oöcyt en donor semen | 14 | 3946 | 13 | Embryo | 2171 | 4 | 0 | 2175 |
| Embryo's donor oöcyt en partner semen | 12 | 598 | 0 | Embryo | 254 | 0 | 0 | 254 |
| Embryo's gedoneerd | 5 | 250 | 0 | Embryo | 74 | 0 | 0 | 74 |

* *Uit eigen kliniek en transportkliniek(en)*
** *Tevens in eigen kliniek*
*** *Getransporteerd van fertiliteitslaboratorium naar ander fertiliteitslaboratorium*

**Tabel 4. Toepassing van reproductieve cellen en weefsels in 2019**

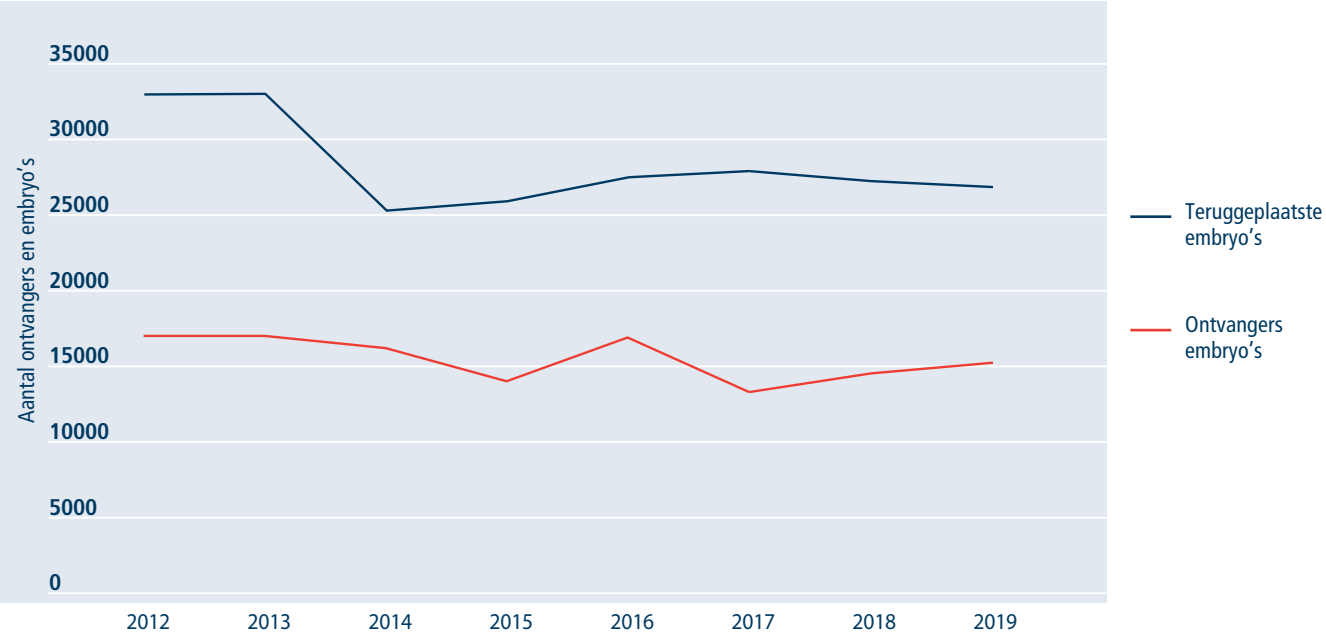
| Type | Zieken-huizen/ klinieken | Ontvangers | Transplantaten | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | Uit NL | Uit EU | Uit non EU | Totaal |
| Partner semen vers en cryo | 73 | 10808 | Inseminatie | 27086 | 1 | 0 | 27087 |
| Donor semen vers en cryo | 19 | 2842 | Inseminatie | 5069 | 5279 | 1 | 10349 |
| Embryo's eigen oöcyt en partner semen | 15 | 13920 | Embryo | 24382 | 0 | 0 | 24382 |
| Embryo's eigen oöcyt en donor semen | 14 | 1118 | Embryo | 2127 | 10 | 3 | 2140 |
| Embryo's donor oöcyt en partner semen | 12 | 128 | Embryo | 240 | 0 | 0 | 240 |
| Embryo's gedoneerd | 5 | 58 | Embryo | 74 | 0 | 0 | 74 |
| Ovarieel weefsel | 3 | 9 | Transplantaat | 54 | 1 | 0 | 55 |
| Testiculair weefsel | 0 | 0 | Transplantaat | 0 | 0 | 0 | 0 |

Het aantal vrouwen dat met donor semen geïnsemineerd wordt, is sinds ongeveer 2015 stabiel rond 3.000 (Figuur 3). Het aantal inseminaties met donor semen neemt echter wel toe van 8788 in 2018 naar 10349 in 2019. Er worden dus meer inseminaties per patiënte uitgevoerd. Meer dan de helft (51%) van deze inseminaties wordt gedaan met donor semen dat uit andere EU lidstaten dan Nederland afkomstig is.



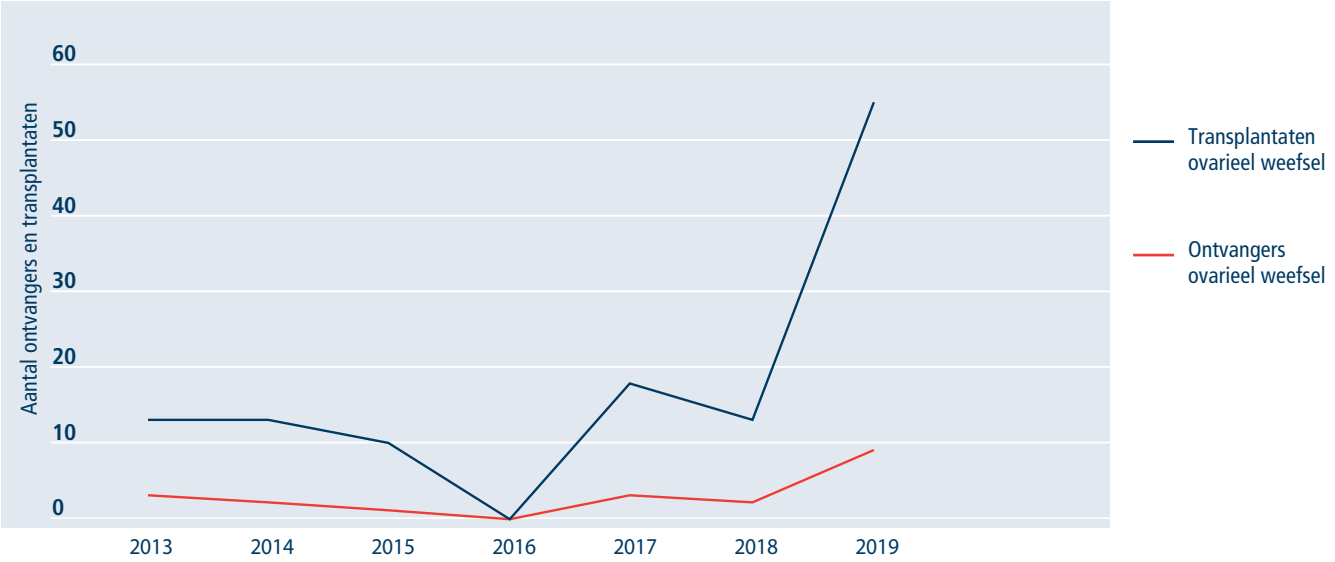

**Figuur 3. Aantal ontvangers van partner en donor semen, 2011-2019**

Het aantal teruggeplaatste embryo's is tussen 2012 en 2014 afgenomen van 33.000 naar ongeveer 25.000 en blijft daarna stabiel op ongeveer 27.000 per jaar (Figuur 4). Het aantal ontvangers is ongeveer gelijk gebleven. Dit kan verklaard worden door de afname van transfers met twee embryo's tegelijk en verbeterde zwangerschapsresultaten. Er is een toename (88%) te zien van het aantal teruggeplaatste embryo's van autologe oöcyten en donor semen (2018: 1134, 2019: 2127) en een afname (3%) van het aantal teruggeplaatste embryo's van autologe oöcyten en partner semen (2018: 25671, 2019: 24382). Het gebruik van donor oöcyten voor IVF-behandelingen is al enkele jaren gelijk (ongeveer 1,5% van het totaal aantal bewerkte oöcyten). In 2019 hebben drie ziekenhuizen autoloog ovarieel weefsel teruggeplaatst. Het betrof negen ontvangers van in totaal 55 transplantaten. Dat is het hoogste aantal sinds 2013 en wordt weergegeven in Figuur 5.




**Figuur 4. Aantal teruggeplaatste embryo's en ontvangers, 2012-2019**

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



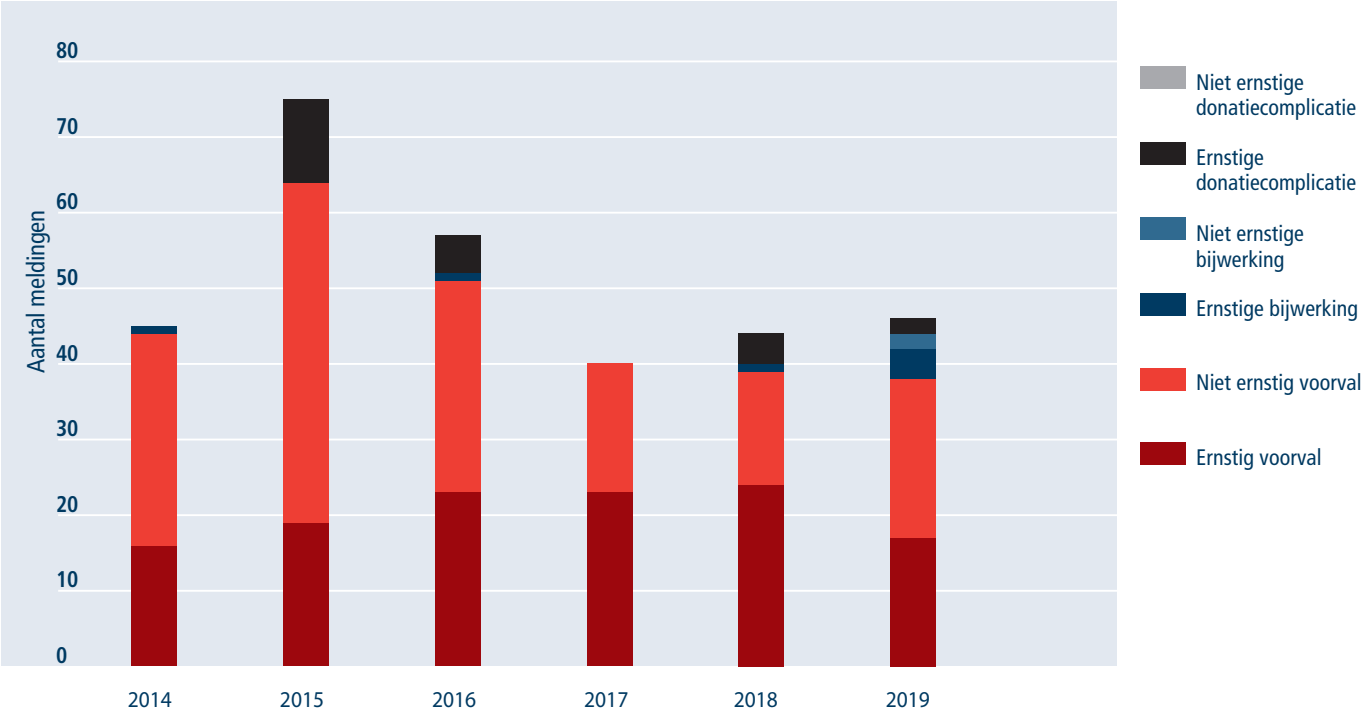

**Figuur 5. Aantal teruggeplaatste transplantaten ovarieel weefsel en ontvangers, 2013-2019**

## Meldingen

In 2019 heeft TRIP 47 meldingen ontvangen over procedures of toepassingen van gameten, embryo's en/of gonadaal weefsel tijdens geassisteerde voortplanting. Hiervan zijn 38 meldingen voorvallen en negen meldingen bijwerkingen, waarvan drie donatiecomplicaties. Het aantal meldingen is vergelijkbaar met de daaraan voorafgaande jaren (zie Figuur 6). Tabel 5 geeft een overzicht van het aantal ontvangen meldingen in 2019 van de verschillende fertiliteitslaboratoria. Drie IVF-laboratoria en 46 semenlaboratoria hebben aangegeven dat zich geen (ernstige) voorvallen of bijwerkingen hebben voorgedaan in 2019.

**Tabel 5. Overzicht fertiliteitslaboratoria en meldingen 2019**

| Fertiliteitslaboratoria | Aantal in NL | Meldingen gedaan door | Aantal meldingen 2019 | Aantal nagekomen meldingen 2017 |
|---|---|---|---|---|
| IVF-laboratoria | 15 | 12 (80%) | 34 (18 ernstig) | 1 (0 ernstig) |
| Semenlaboratoria | 52 | 6 (12%) | 13 (6 ernstig) | 0 |
| **Totaal** | **67** | **18 (27%)** | **47 (24 ernstig)** | **1 (0 ernstig)** |




**Figuur 6. Meldingen bij reproductieve cellen en weefsels, 2014-2019***

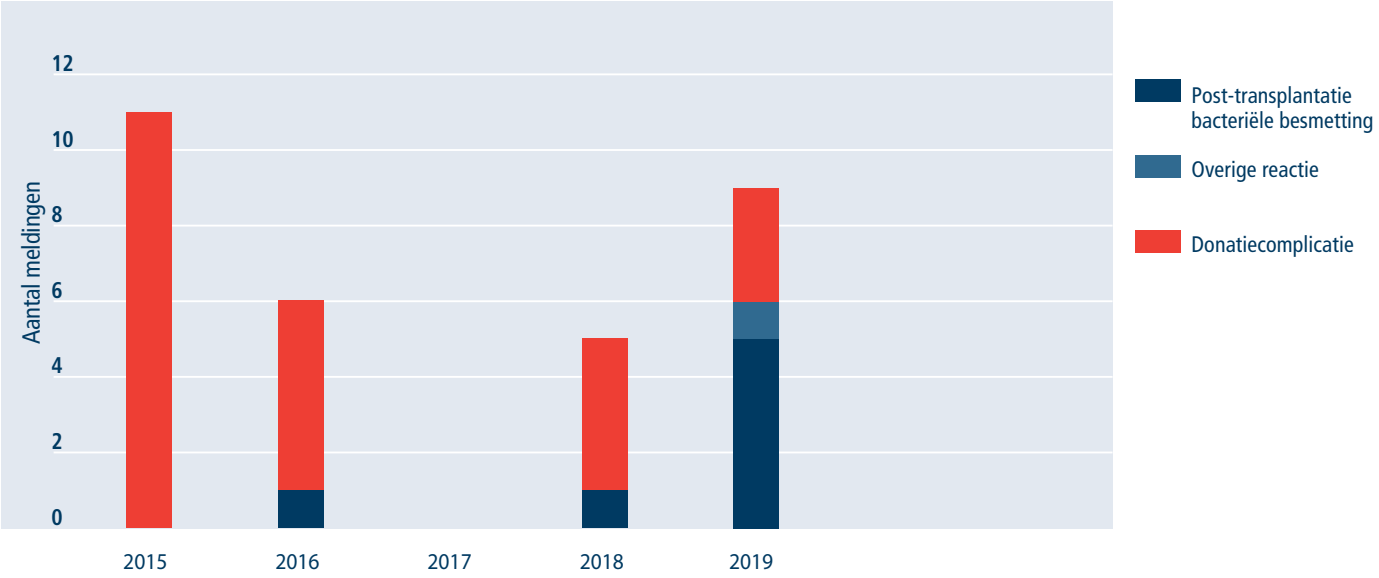
** Donatiecomplicaties worden sinds 2015 gemeld*

## Bijwerkingen

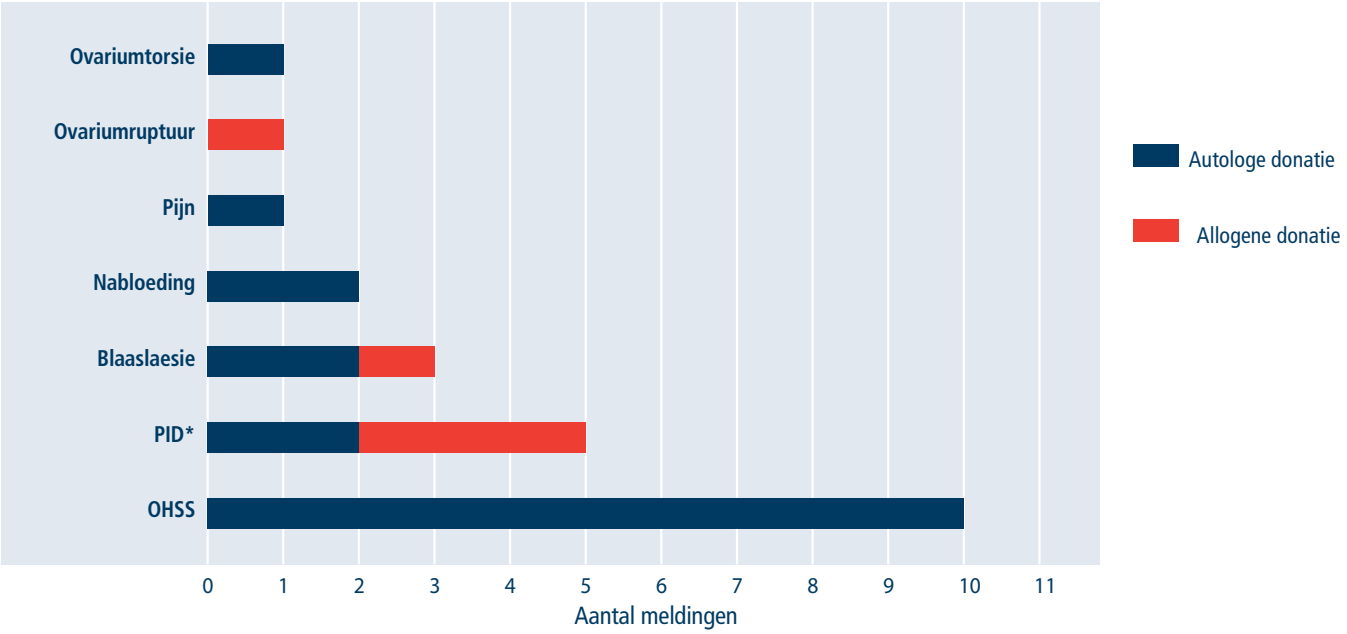
In 2019 zijn negen bijwerkingen waarvan drie donatiecomplicaties gemeld. Zeven bijwerkingen zijn als ernstig beoordeeld. In Tabel 6 worden deze meldingen weergegeven. In de afgelopen vijf jaar zijn 31 bijwerkingen (waaronder 23 donatiecomplicaties) bij geassisteerde voortplanting aan TRIP gemeld. Figuur 7 geeft hiervan een overzicht. Figuur 8 geeft een overzicht van de meldingen van donatie-complicaties bij het verkrijgen van oöcyten voor zowel eigen fertiliteitsbehandeling als voor eiceldonatie.

**Tabel 6. Overzicht bijwerkingen bij reproductieve cellen en weefsels in 2019**

| Categorie bijwerking | Meldingen | Ernstig | Soort weefsel of cellen | Beschrijving |
|---|---|---|---|---|
| Post-transplantatie bacteriële besmetting | 2 | 2 | Semen (partner) | Pelvic Inflammatory Disease |
| | 3 | 2 | Embryo's | Pelvic Inflammatory Disease |
| Overige reactie | 1 | 0 | Oöcyten | Verdenking abces na ovum pickup. Blijkt necrotiserend myoom |
| Donatiecomplicaties | 2 | 2 | Oöcyten | Pelvic Inflammatory Disease |
| | 1 | 1 | Oöcyten | Nabloeding |
| **Totaal** | **9** | **7** | | |




**Figuur 7. Meldingen van bijwerkingen bij reproductieve cellen en weefsels, 2015-2019**




**Figuur 8. Meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten in Nederland, 2015-2019**

* *Pelvic inflammatory disease*
** *Ovarieel Hyperstimulatiesyndroom*

Slechts 1,6% van de bewerkte oöcyten is afkomstig van allogene donoren. Van de donatiecomplicaties, die gemeld zijn, betreft het in 22% (5 van 23) van de gevallen een allogene donor. Het is denkbaar dat een donatiecomplicatie bij autologe donoren minder vaak gemeld wordt. Ook bij stamceldonatie worden verhoudingsgewijs minder donatiecomplicaties gemeld bij autologe donoren dan bij allogene donoren.

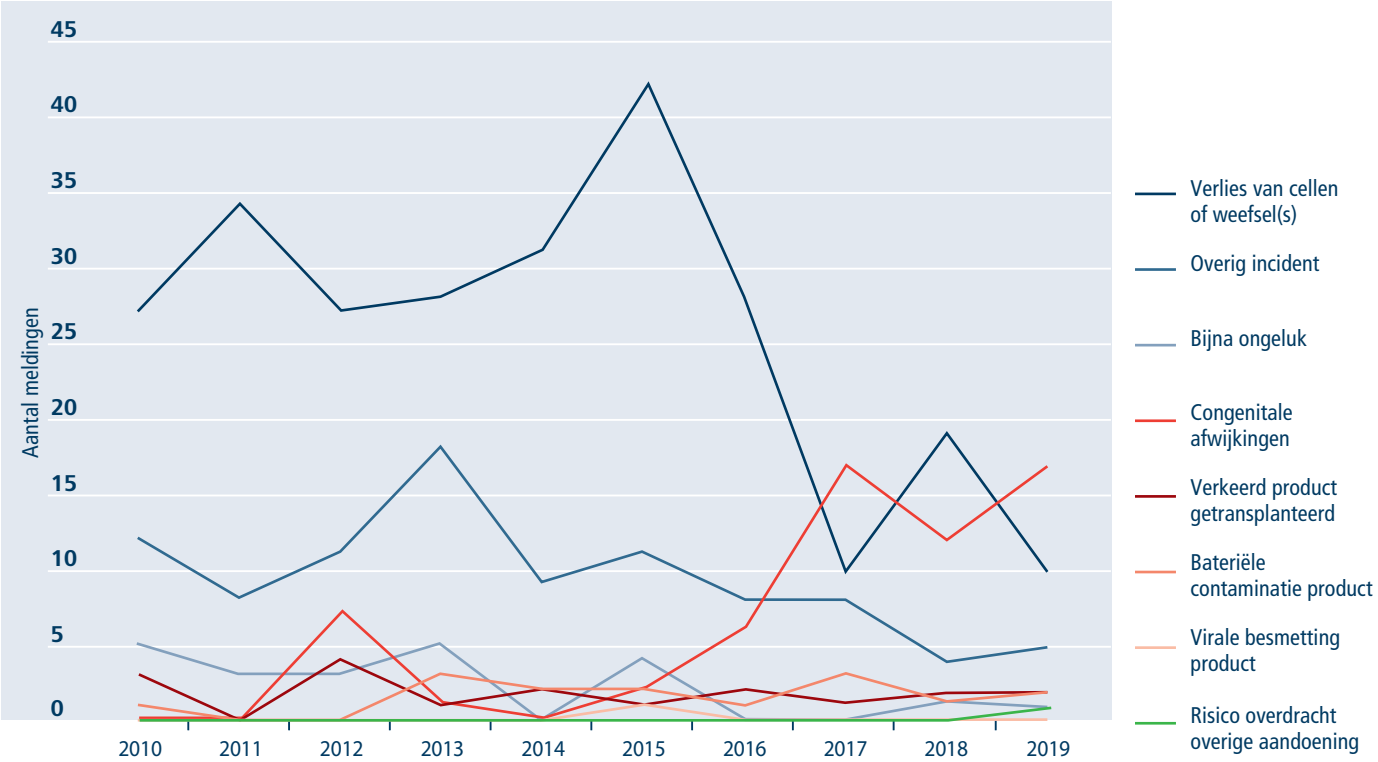
## Voorvallen

In 2019 zijn 38 voorvallen gemeld die betrekking hebben op gameten en embryo's. Hiervan zijn 17 (45%) meldingen beoordeeld als ernstig voorval. In Figuur 6 zijn de meldingen van voorvallen te zien die ontvangen zijn in de periode 2014-2019, ingedeeld volgens de criteria voor een ernstig voorval van de Europese Commissie (EC). Deze criteria zijn te vinden in Bijlage 3. Het aantal ernstige voorvallen is ongeveer gelijk aan de voorgaande jaren (gemiddeld 19).

Tabel 7 toont de voorvallen per soort reproductieve cellen en weefsels, categorie voorval en ernst. Figuur 9 laat de verdeling van de voorvallen in de periode 2010-2019 zien. Tot 2017 was het aantal voorvallen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' het grootst. In 2019 zijn tien voorvallen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' gemeld en 17 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'.

**Tabel 7. Overzicht voorvallen bij reproductieve cellen en weefsels in 2019**

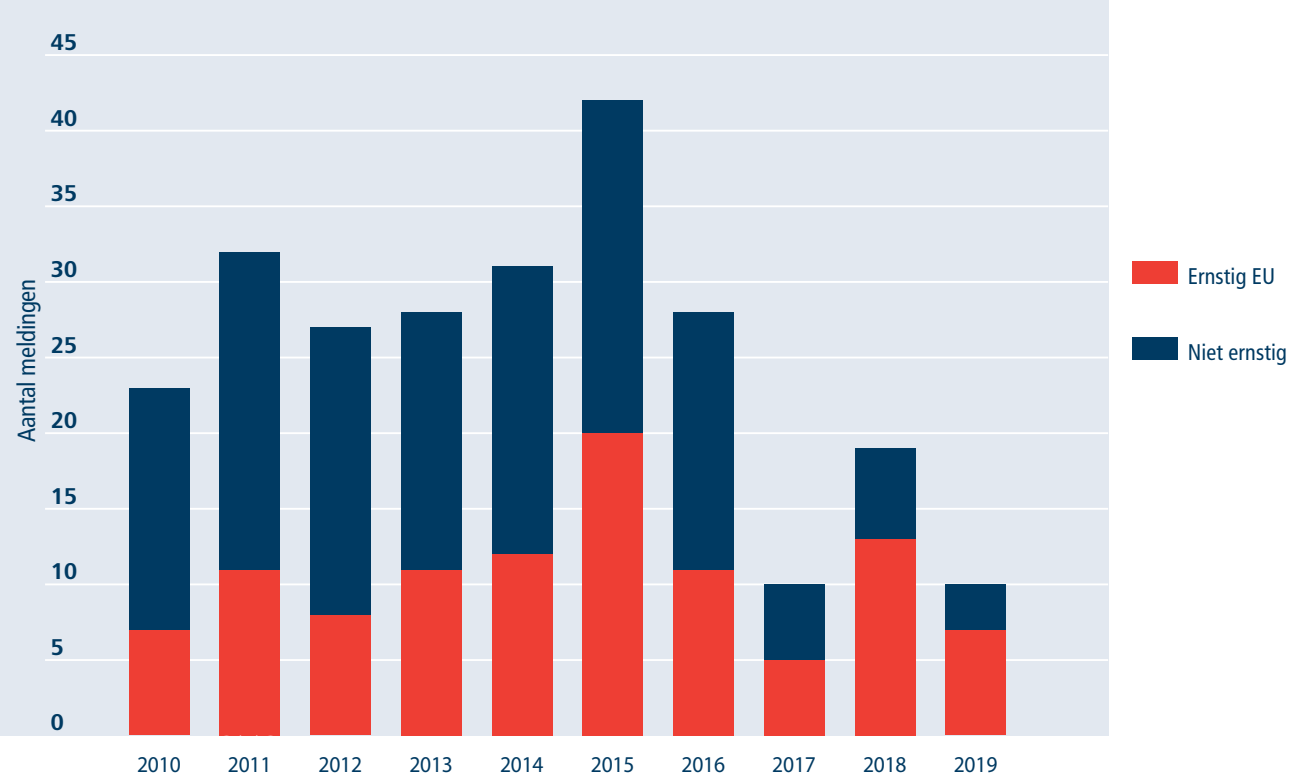
| Soort weefsel of cellen | Categorie voorval | Totaal | Ernstig |
|---|---|---|---|
| Semen | Verlies van cellen of weefsel(s) | 2 | 1 |
| | Overig incident | 3 | 0 |
| | Verkeerd product getransplanteerd | 1 | 1 |
| | Congenitale afwijking | 16 | 5 |
| | Bijna ongeluk | 1 | 0 |
| | Risico overdracht overige aandoening | 1 | 1 |
| Oöcyten | Verlies cellen of weefsel(s) | 6 | 5 |
| | Overig incident | 1 | 0 |
| | Bacteriële contaminatie product | 1 | 1 |
| | Congenitale afwijking | 1 | 0 |
| Embryo's | Verlies cellen of weefsel(s) | 2 | 1 |
| | Overig incident | 1 | 0 |
| | Bacteriële contaminatie product | 1 | 1 |
| | Verkeerd product getransplanteerd | 1 | 1 |
| **Totaal** | | **38** | **17** |




**Figuur 9. Aantal meldingen per categorie voorval bij reproductieve cellen en weefsels, 2010-2019**

## Verlies van cellen of weefsel(s)

In 2019 zijn tien meldingen geregistreerd als 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. Het aantal voorvallen in deze categorie is vanaf 2016 aanzienlijk afgenomen, met name het aantal niet ernstige meldingen. Verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel kan in bepaalde gevallen tot gevolg hebben dat een 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. In 2019 zijn zeven van de tien meldingen ernstig. Figuur 10 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' in de periode 2010-2019.




**Figuur 10. Meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij reproductieve cellen en weefsels, 2010-2019**

De meeste voorvallen in 2019 (8) zijn bewerkingsfouten bij verkrijgen en bewerken van oöcyten en bewerken van embryo's. Het vergeten van een handeling is de meest voorkomende bewerkingsfout. Ook het stoten met een pipet tegen een schaaltje is één van de bewerkingsfouten. Tevens is één bewaarfout bij verkrijgen en één overige fout in de fase bewaren gemeld.

## Congenitale afwijking

In het meldjaar 2019 zijn 17 meldingen geregistreerd als 'Congenitale afwijking'. Hiervan is sprake 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. Er is dan sprake van een ernstig voorval met bijwerking voor de foetus of neonaat. Als bij een donor (niet partner) een genetische afwijking wordt vastgesteld ná donatie van gameten of embryo's is er sprake van een ernstig voorval. Deze meldingen worden geregistreerd in de categorie 'Risico overdracht aandoening'. In Tabel 8 worden de meldingen beschreven. Vijf meldingen waarbij een genetische factor zeker of mogelijk betrokken is, zijn als ernstig beoordeeld. Een nagekomen melding van 2017 wordt ook in Tabel 8 beschreven. Casus 1 beschrijft de melding van het kind met ponto-cerebellaire hypoplasie en dragerschap van RET 50. In Figuur 11 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Congenitale

afwijking' in de periode 2010-2019. Tabel 9 geeft een overzicht van de verschillende congenitale afwijkingen in de periode 2007-2019. Een verder uitgewerkte versie van Tabel 9 vindt u in Tabel A (bijlage bij dit rapport).

**Tabel 8. Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' bij gameten en embryo's in 2019**

| Soort weefsel of cel | Meldingen | Omschrijving | Donorblokkade |
|---|---|---|---|
| Donor oöcyt | 1 | Kind geboren met zeer klein, gesloten neuraalbuisdefect. Geen behandeling nodig | Donor niet geblokkeerd |
| Donor semen | 1 | **Nagekomen melding van 2017**: Bij een kind wordt een ernstige vorm van hyperinsulinisme (MODY3) vastgesteld. Het blijkt heterozygoot voor een afwijking in het HNF1A gen (autosomaal dominant). De donor blijkt geen drager, moeder wel. Een kiemcelmozaiek kan niet uitgesloten worden | Donor blijft beschikbaar voor gezinnen met kinderen van eerdere donatie |
| | 1 | Bij 15 weken AD** Syndroom van Turner vastgesteld. Missed abortion | Donor niet geblokkeerd |
| | 1 | Bij 17 weken AD** wordt een hydrocephalie en deels ectopisch hart vastgesteld. Zwangerschap is afgebroken | Donor niet geblokkeerd |
| | 1 | Bij 20 weken AD** wordt een tubaire aortastenose en dunne darmstenose vastgesteld. Neonaat overlijdt 5 dagen postpartum na een voldragen zwangerschap | Donor niet geblokkeerd |
| | 3 | Driemaal is bij prenatale diagnostiek trisomie 18 aangetoond. Zwangerschappen zijn afgebroken. Geen gebalanceerde translocatie bij de donoren | Donoren niet geblokkeerd |
| | 1 | Bij prenataal onderzoek is trisomie 21 aangetoond. Zwangerschap is afgebroken. Geen gebalanceerde translocatie bij de donor | Donor niet geblokkeerd |
| | 1 | Intra-uteriene vruchtdood bij kind waarbij eerder trisomie 2 en verdubbeling van een deel van chromosoom 6 is vastgesteld. Later blijkt een mozaïek aanwezig. Moeder en donor normaal karyotype | Donor niet geblokkeerd |
| | 1 | Kind geboren met karyotype 47XYY en deletie in chromosoom 12 (Lamb Shaffer syndroom). Spontane mutatie | Donor niet geblokkeerd |
| | 1 | Kind geboren met ontwikkelingsachterstand, hypermobiliteit en hypotonie | Donor tijdelijk geblokkeerd en gedeblokkeerd nadat erfelijkheid uitgesloten is |
| | 1 | Verdenking van syndroom van Noonan bij een neonaat, echter onderzoek wijst op een niet erfelijke congenitale hartafwijking | Donor tijdelijk geblokkeerd en gedeblokkeerd nadat erfelijkheid uitgesloten is |
| | 1 | Kind geboren met manifest latente nystagmus en gezichtsbeperking | Donatie limiet van donor was al bereikt* |
| | 1 | Kind geboren met MYH7 mutatie (hypertrofische cardiomyopathie), autosomaal dominante aandoening. Donor is drager | Donor geblokkeerd* |
| | 1 | Kind geboren met corpus callosum agenesie | Donor geblokkeerd* |
| | 1 | Kind geboren met pontocerebellaire hypoplasie. Tevens drager van RET 50. Donor drager van beide aandoeningen (zie Casus 1) | Donor geblokkeerd* |
| | 1 | Bij neonatale screening wordt PKU*** vastgesteld. Donor is drager | Donor geblokkeerd* |
| **Totaal** | **17 +1 nagekomen** | | |

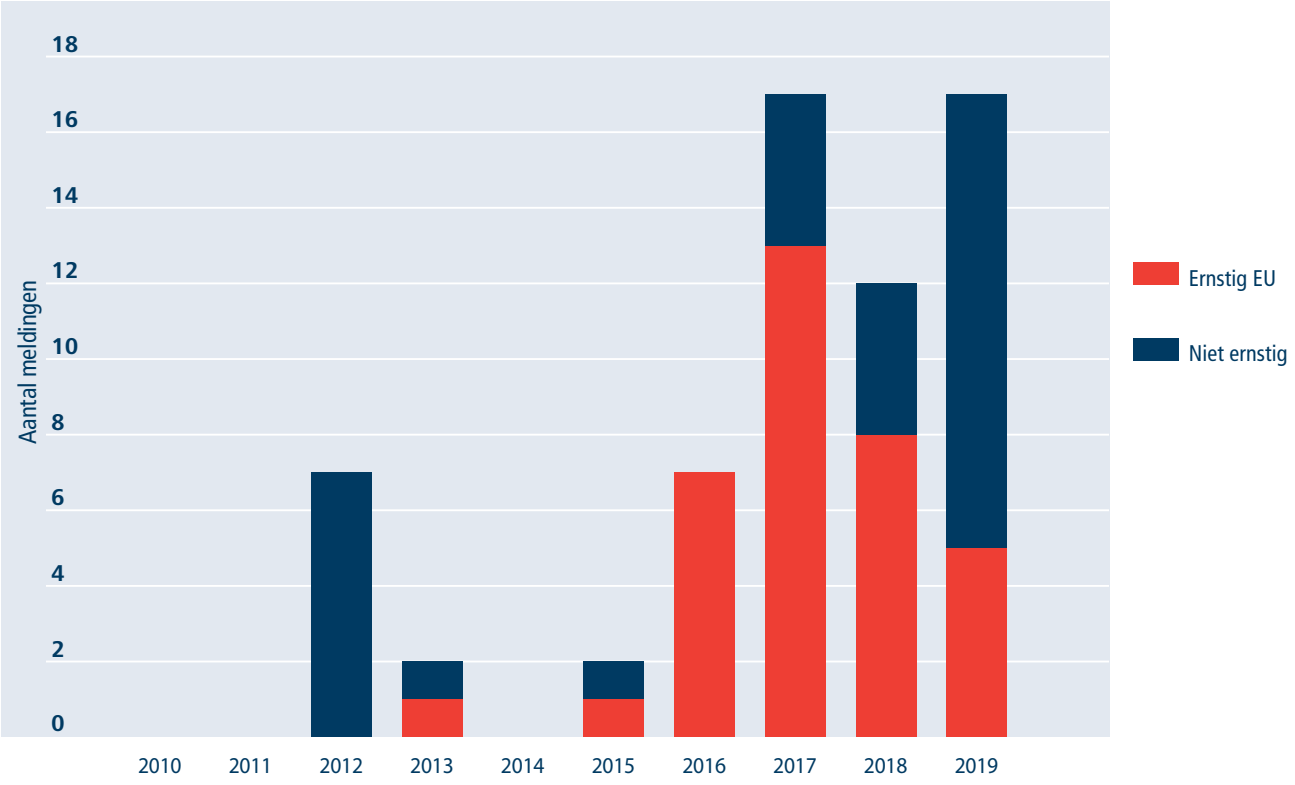
* *Ernstig*
** *Amenorroeduur*
*** *Phenylketonurie*

## Casus 1

Een jaar na de geboorte wordt bij een kind dat is geboren na KID, ponto-cerebellaire hypoplasie vastgesteld, waarbij er afwijkingen aan de kleine hersenen en de hersenstam zijn door een afwijkend gen. Kenmerkend zijn microcefalie en hypotonie. Kinderen met deze aandoening leren niet zitten en lopen en kunnen vaak niet praten. Tevens kunnen er afwijkingen zijn aan de zintuigen, is er een verstandelijke beperking en komt epilepsie vaak voor. De maximale levensverwachting is tien jaar. De genafwijking erft autosomaal recessief over en beide ouders moeten dus drager zijn. Bij genetisch onderzoek van moeder en semen donor blijken zij beide drager.

Het kind en de donor blijken bij genetisch onderzoek ook drager van RET 50. Deze genmutatie erft autosomaal dominant over. De donor is drager en heeft 50% kans om deze aandoening over te dragen op een nakomeling. Bij deze aandoening kunnen cellen ongeremd gaan delen en kunnen tumoren ontstaan in de schildklier, bijschildklier en/of bijnieren: het MEN2-syndroom (multipele endocriene neoplasie syndroom type 2). Dit kan zich al op de kinderleeftijd, maar ook pas op latere leeftijd uiten.

De donor is geblokkeerd voor semendonatie en KID. Twee andere nakomelingen van deze donor blijken gezond.




**Figuur 11. Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking', 2010-2019**

**Tabel 9. Schematisch overzicht gemelde congenitale afwijkingen, 2007-2019**

| Overdracht genetische aandoening na KID, donor drager | Aantal |
|---|---|
| Autosomaal recessief | 15 |
| Autosomaal dominant | 4 |
| **De novo mutatie na KID** | |
| Autosomaal dominant | 3 |
| X-gebonden recessief | 1 |
| **Overdracht genetische aandoening na KID door moeder, donor geen drager** | |
| Autosomaal dominant | 1 |
| **Chromosomale afwijking na KID, donor mogelijk drager** | |
| Gen deletie | 1 |
| **Chromosomale afwijking na KID, donor geen drager** | |
| Trisomieën | 11 |
| Triploïdie | 1 |
| 45X | 1 |
| 47XYY | 1 |
| **Congenitale afwijking na KID/IVF-D*, genetische factor niet uit te sluiten** | |
| Cardiale afwijking | 4 |
| Neurologische afwijking | 4 |
| Urogenitale afwijking | 4 |
| Musculoskeletale afwijkingen | 2 |
| Afwijkingen van spijsverteringsstelsel | 1 |
| Afwijkingen aan zintuigen | 2 |
| Multiple afwijkingen | 1 |
| Oncologische aandoening | 1 |
| **Congenitale afwijking na KID/IVF-D*, genetische factor uitgesloten** | |
| Cardiale afwijking | 1 |
| Neurologische afwijking | 1 |
| Urogenitale afwijking | 1 |
| Multiple afwijkingen | 5 |
| Oncologische aandoening | 1 |
| **Genetische aandoening na PGD, mogelijk misdiagnose** | |
| Neurologische afwijking | 1 |
| Ongebalanceerde translocatie | 1 |

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

Door de toename van het gebruik van donor gameten en het 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, komen zo niet aan het licht. Het melden van congenitale afwijkingen bij gebruik van donor gameten geeft een beeld van de kans op (herhaalde) overdracht van genetische aandoeningen.

## Risico overdracht aandoening

In 2019 is één melding ontvangen in de categorie 'Risico overdracht aandoening' (zie Casus 2). Hiervan is bij geassisteerde voortplanting sprake wanneer bij een gameetdonor dragerschap van een genetische aandoening is vastgesteld na donatie, maar de gameten inmiddels gebruikt zijn voor geassisteerde voortplanting. In deze categorie zijn in voorgaande jaren geen meldingen ontvangen of ze zijn ingedeeld in de categorie 'Congenitale afwijking'. Met terugwerkende kracht per 2019 is de definitie van 'Risico overdracht aandoening' voor alle weefsel- en celtypen gewijzigd in:

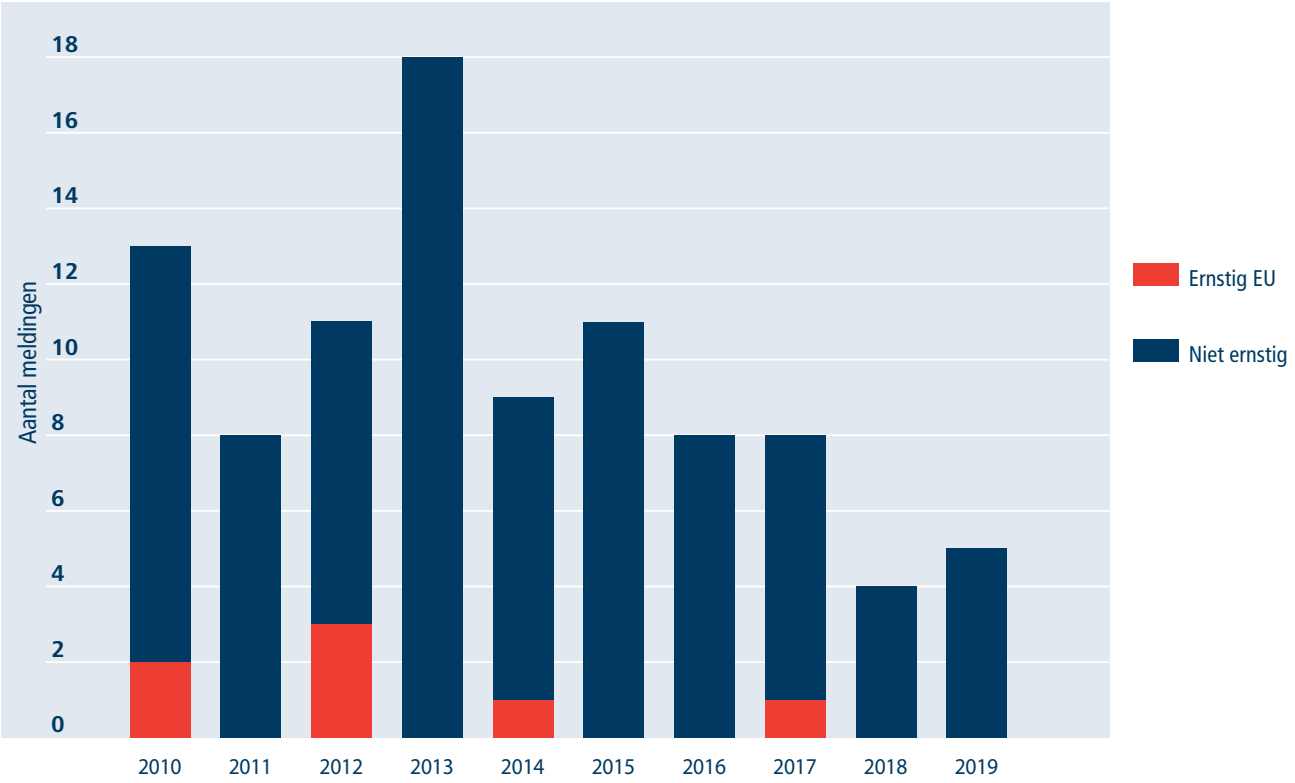
Er is sprake van een (mogelijk) overdraagbare aandoening, na donatie/uitname bij de donor vastgesteld of bekend geworden, dan wel aangetoond in gedistribueerde en eventueel reeds getransplanteerde weefsels of cellen; daarbij gaat het niet om bacteriële, virale of overige contaminatie van het product.
Voorbeeld 1. Kans op overdracht (v)CJD of maligniteit
Voorbeeld 2. Bij obductie gebleken aanwijzingen voor infectie (zonder bevestiging d.m.v. kweek) bij donor van reeds toegepaste weefsels/ cellen
Voorbeeld 3. Gameten van een donor die wordt verdacht van dragerschap of drager is van een genetische aandoening, zijn gebruikt voor geassisteerde voortplanting.

### Casus 2

Een donor van een semenbank in de EU wordt permanent geblokkeerd nadat bij hem de mutatie in het WNTA gen (autosomaal recessief) is vastgesteld. Alle semenbanken die semen van deze donor op voorraad hebben, worden geïnformeerd en verzocht het semen te vernietigen. Het donor semen is echter al gebruikt voor een KID. Het paar heeft tevens al een gezond kind van deze donor. De zwangerschap die is ontstaan eindigt in een intra-uteriene vruchtdood. Bij genetisch onderzoek bij het overleden kind blijkt er geen genetische afwijkingen te zijn en moeder is geen drager van het gemuteerde WNTA gen. De oorzaak van de intra-uteriene vruchtdood blijft onbekend.
Bijna iedereen is drager van één of meerdere autosomaal recessief overervende aandoeningen. Meestal heeft dat geen gevolgen. Pas als beide ouders drager zijn van dezelfde aandoening is er een kans van één op vier dat hun kind de aandoening ook daadwerkelijk krijgt.

## Overig incident

In de categorie 'Overig incident' bij geassisteerde voortplanting worden voornamelijk voorvallen geregistreerd die niet leiden tot verlies van weefsels of cellen maar tot potentieel verlies van kwaliteit. Het aantal in deze categorie varieert jaarlijks tussen vier en 18 bij geassisteerde voorplanting. In 2019 waren dit vijf meldingen die allen niet ernstig zijn bevonden. Figuur 12 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Overig incident' in de periode 2010-2019. Tabel 10 beschrijft de meldingen van 2019 in de categorie 'Overig incident'. In Hoofdstuk 3 is een uitgebreide analyse te vinden van de meldingen in de categorie 'Overig incident' in de periode 2006-2019.




**Figuur 12. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij reproductieve cellen en weefsels, 2010-2019**

**Tabel 10. Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij reproductieve cellen en weefsels in 2019**

| Aard voorval | Aantal meldingen | Type gameet of embryo | Fase in procedure | Aantal en omschrijving |
|---|---|---|---|---|
| Bewaarfout | 1 | Oöcyt | Verkrijgen | Het warmhoudblok van de transportbox voor potjes met follikelvocht blijkt bij uitlezen van de temperatuurlogger niet voorverwarmd te zijn geweest. Bij aankomst in het IVF-laboratorium was de temperatuur binnen de normale grenzen. De enige oöcyt is bevrucht en het daaruit ontstane embryo is teruggeplaatst |
| Beoordelingsfout | 1 | Embryo's | Transplantatie | Er heeft een ET* plaatsgevonden met twee embryo's i.p.v. één, ondanks dat patiënte jonger dan 38 jaar is |
| Technische fout | 1 | Semen (partner) | Bewaren | Een $N_2$-tankje met een semen rietje (na fertiliteitspreservatie) bleek ontdooid bij inseminatie. De N2 was verdampt. Er waren nog bewegelijk spermatozoa aanwezig waardoor de IUI door kon gaan |
| Overig | 2 | Semen (partner) | Bewerken | Er is een medium voor semenbewerking gebruikt dat zes dagen over de houdbaarheidsdatum is, voor vier opwerkingen. Resultaten van de opwerkingen waren voldoende |
| | | | Testen | Bij 11 semenbewerkingen zijn te kleine pipetpuntjes gebruikt waardoor de uitslagen van de semenanalyses slechter uitvielen. Alle IUI's hebben plaatsgevonden |
| Totaal | 5 | | | |

* *Embryotransfer*

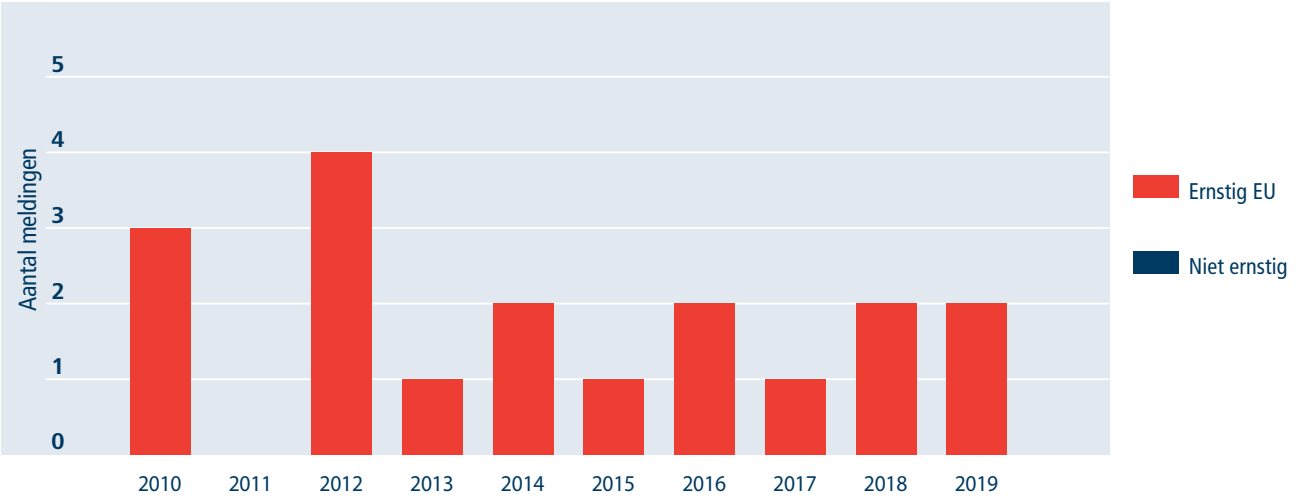
## Verkeerd product getransplanteerd/toegepast

In 2019 zijn twee meldingen ontvangen waarbij een verkeerd product werd getransplanteerd. Meldingen in deze categorie worden altijd als ernstig beoordeeld. In Tabel 11 worden de meldingen beschreven. In Figuur 13 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' in de periode 2010-2019.

**Tabel 11. Meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' bij reproductieve cellen en weefsels in 2019**

| Aard voorval | Meldingen | Ernstig | Soort weefsel of cellen | Beschrijving | Genomen acties |
|---|---|---|---|---|---|
| Identificatiefout | 1 | 1 | Semen (partner) | Bij een IUI wordt het inseminatie spuitje gebruikt dat de dag ervoor al was gebruikt bij een andere IUI. Beide paren zijn ingelicht. Zwangerschap is voorkomen | Besproken in het team. Inrichting van de kamer aangepast. Protocol aangepast voor weggooien van gebruikt spuitje. Administratie wordt door de gynaecoloog gedaan |
| | 1 | 1 | Embryo | Het schaaltje met een embryo van een ander paar wordt uit de incubator gehaald en bij controle wordt niet gezien dat het om een ander paar gaat. De ET* wordt uitgevoerd. Bij voorbereiding voor de ET* van een volgende paar wordt | Besproken in het team. Procedure is aangepast |
| Totaal | 2 | 2 | | | |

* *Embryotransfer*



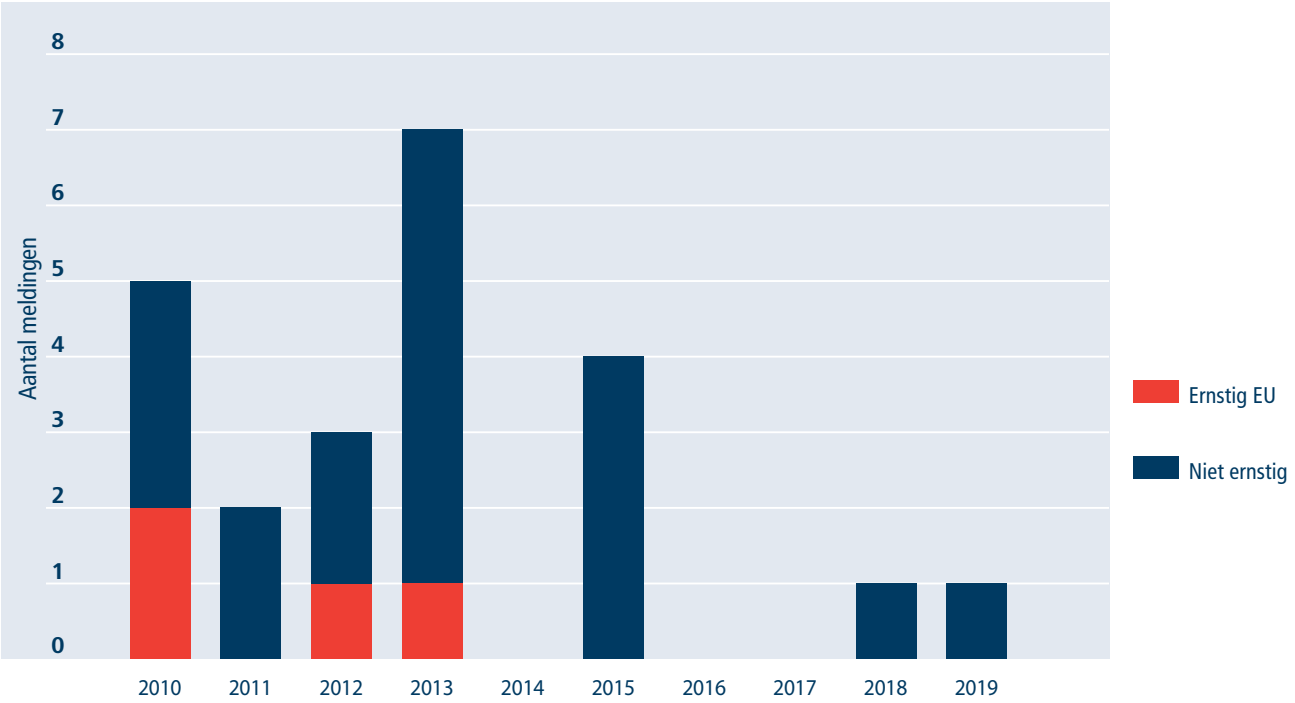

**Figuur 13. Meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' bij reproductieve cellen en weefsels, 2010-2019**

## Bijna ongeluk

In de categorie 'Bijna ongeluk' is in 2019 één melding ontvangen. Deze melding wordt beschreven in Tabel 12. De meldingen in de periode 2010-2019 worden in Figuur 14 weergegeven. Onder deze categorie vallen verwisselingen of fouten die, indien onopgemerkt gebleven, hadden kunnen leiden tot transfer respectievelijk inseminatie van (een) embryo('s) of semen bij de verkeerde ontvanger.

**Tabel 12. Meldingen in de categorie 'Bijna ongeluk' bij reproductieve cellen en weefsels in 2019**

| Aard voorval | Meldingen | Ernstig | Soort weefsel of cellen | Beschrijving | Genomen acties |
|---|---|---|---|---|---|
| Identificatiefout | 1 | 0 | Semen (donor) | Bij toeval wordt ontdekt dat een verkeerd rietje donor semen in een tube van een stikstofvat zat. Bij verder onderzoek bleek nog een rietje verkeerd opgeborgen te zijn. Beide rietjes hadden dezelfde donatiedatum | Rietjes van deze donatiedatum zijn vernietigd of geblokkeerd tot zeker is dat er geen verwisseling is geweest. Er is een onderzoek ingesteld. Rietjes blijken verkeerd teruggezet toen zij tijdelijk uit voorraad zijn genomen |



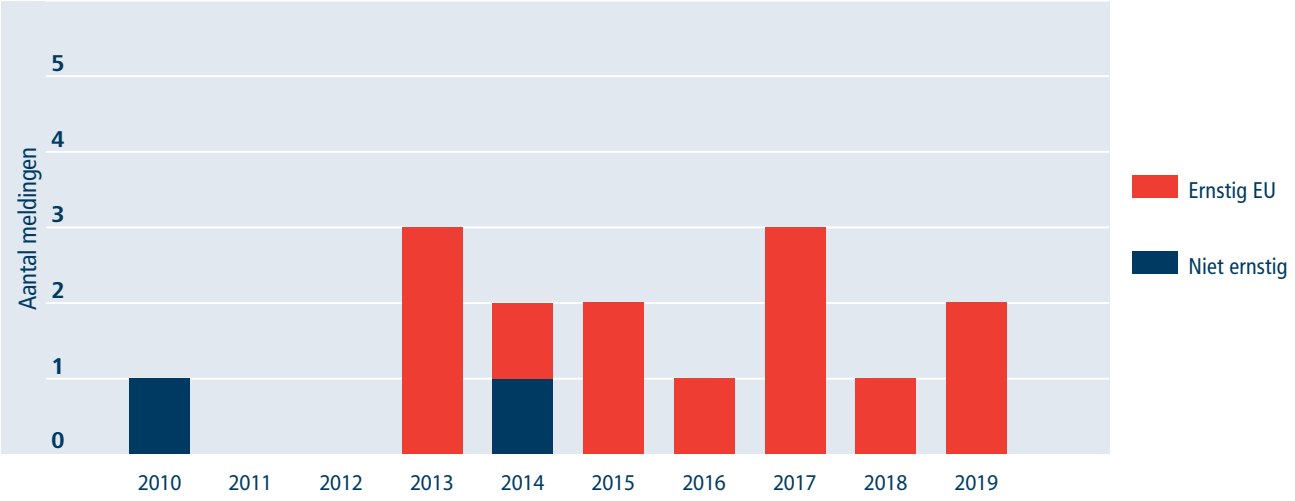

**Figuur 14. Meldingen in de categorie 'Bijna ongeluk' bij reproductieve cellen en weefsels, 2010-2019**

## Bacteriële contaminatie product

Twee meldingen in 2019 zijn ingedeeld in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' en worden beschreven in Tabel 13. Het verloop van meldingen in deze categorie in de periode 2010-2019 wordt getoond in Figuur 15.

**Tabel 13. Meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' bij reproductieve cellen en weefsels in 2019**

| Aard voorval | Meldingen | Ernstig | Soort weefsel of cellen | Beschrijving | Genomen acties |
|---|---|---|---|---|---|
| Productfout | 1 | 1 | Oöcyten | Bij het schoonmaken van oöcyten om de bevruchting te controleren werd een bacteriële besmetting geconstateerd met E. coli. De bron van de infectie is waarschijnlijk het semen geweest. De mannelijke partner had geen urineweg-infectie. De cyclus is verloren gegaan | Er zijn kweken ingezet. Zowel de kweek van de oöcyten als het semen zijn positief voor dezelfde bacterie. Mannelijke partner heeft opnieuw instructies voor hygiëne gekregen |
| Overig | 1 | 1 | Embryo's | Er trad een infectie op in een embryo-kweek met Klebsiella pneumonia en Enterococcus faecalis. Bron van besmet-ting bleek het semen te zijn | Er zijn kweken ingezet. Semenkweek is positief. Beide partners geadviseerd een antibioticumkuur te starten |
| Totaal | 2 | 2 | | | |




**Figuur 15. Meldingen in de categorie 'Bacteriële contaminatie product' bij reproductieve cellen en weefsels, 2010-2019**

## Samenvatting reproductieve cellen en weefsels

Uit de jaarcijfers van 2019 komt naar voren dat het gebruik van donor semen uit de EU buiten Nederland toeneemt. Het aantal embryo's dat is ontstaan uit eigen oöcyt en donor semen is verdubbeld. Tevens is een stijging te zien in het aantal transplantaties van ovarieel weefsel.

In 2019 zijn 47 meldingen ontvangen op het gebied van geassisteerde voortplanting. Na een afname van het aantal meldingen is sinds 2018 een stabiel aantal meldingen te zien van ongeveer 45. Het grootste aantal meldingen is geregistreerd in de categorie 'Congenitale afwijkingen' (17, waarvan vijf ernstig). De meeste ernstige voorvallen (7) zijn gemeld in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. De ernstige bijwerkingen zijn alle vier post-transplantatie bacteriële besmettingen na IUI of embryotransfer. De drie ernstige donatiecomplicaties betroffen twee bacteriële besmettingen en één nabloeding na het verkrijgen van oöcyten voor eigen behandeling.

## 2.2 Hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel

In 2019 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. Stamcelproducten van onverwante donoren (inclusief navelstrengbloed) worden door bemiddeling van Stichting Matchis geleverd aan acht academische transplantatiecentra, veelal via het stamcellaboratorium van het betreffende ziekenhuis. Onverwante stamcelproducten voor Nederlandse patiënten zijn meestal afkomstig van buitenlandse vrijwillige donoren (431 transplantaten in 2019). Beenmerg en perifere bloedstamcellen (PBSC) van onverwante Nederlandse donors worden door Matchis afgenomen in twee academische ziekenhuizen met hemaferese/stamcellaboratoria. Een minderheid van deze donaties wordt gebruikt voor Nederlandse patiënten (30 transplantaten in 2019); het grootste deel wordt gedistribueerd naar buitenlandse transplantatiecentra (180 transplantaten in 2019). In totaal ontvingen in Nederland 1642 patiënten een HSC transplantatie in 2019, waarvan 61,8% autoloog, 12,3% allogeen verwant en 25,9% onverwant (zie Tabel 16).

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 slaat één private bank in Nederland navelstrengbloed op voor mogelijk toekomstig autoloog gebruik. Eén private bank is het afgelopen jaar opgeheven, de opgeslagen producten zijn overgedragen aan een andere weefselinstelling in de EU.

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 14, 15 en 16 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. Figuur 16 a-b-c toont de jaarlijkse aantallen transplantaties PBSC, beenmerg en navelstrengbloed.

**Tabel 14. Bewerking van hematopoëtische stamcellen in 2019**

| Type cellen | Stamcel-laboratoria | Bewerking transplantaten* | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Uit NL | Uit EU | Uit non EU | Totaal |
| **HSC autoloog** | | | | | |
| PBSC | 11 | 1349 | 0 | 0 | 1349 |
| Beenmerg | 3 | 19 | 0 | 1 | 20 |
| Navelstrengbloed | 1 | 1522 | 0 | 0 | 1522 |
| **HSC verwant** | | | | | |
| PBSC | 8 | 196 | 1 | 0 | 197 |
| Beenmerg | 6 | 34 | 0 | 0 | 34 |
| Navelstrengbloed | 2 | 7 | 0 | 0 | 7 |
| **HSC onverwant** (kolom Uit NL incl. eenheden die zijn afgenomen t.b.v. distributie buiten NL via Matchis) | | | | | |
| PBSC | 7 | 131 | 199 | 18 | 348 |
| Beenmerg | 6 | 67 | 22 | 1 | 90 |
| Navelstrengbloed | 5 | 23 | 41 | 11 | 75 |

* *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 15. Distributie van hematopoëtische stamcellen in 2019

| Type cellen | Stamcel-laboratoria | Gedistribueerde zakken* | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | In NL | In EU | In non EU | Totaal |
| **HSC autoloog** | | | | | |
| PBSC | 11 | 4051 | 0 | 0 | 4051 |
| Beenmerg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Navelstrengbloed | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **HSC verwant** | | | | | |
| PBSC | 8 | 217 | 0 | 0 | 217 |
| Beenmerg | 6 | 36 | 0 | 0 | 36 |
| Navelstrengbloed | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **HSC onverwant** | | | | | |
| PBSC | 7 | 453 | 82 | 66 | 601 |
| Beenmerg | 6 | 118 | 13 | 19 | 150 |
| Navelstrengbloed | 6 | 77 | 2 | 1 | 80 |

* *Distributie betreft alleen de uitgifte voor transplantatie of ander therapeutisch doel, aantal gedistribueerd in NL per zak, aantal buiten NL per transplantaat*

### Tabel 16. Toepassing van hematopoëtische stamcellen in 2019

| Type cellen | Transplantatie-centra | Ontvangers | Getransplanteerde zakken | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Uit NL | Uit EU | Uit non EU | Totaal |
| **HSC autoloog** | | | | | | |
| PBSC | 12 | 1014 | 4094 | 0 | 0 | 4094 |
| Beenmerg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Navelstrengbloed | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **HSC verwant** | | | | | | |
| PBSC | 8 | 167 | 218 | 1 | 0 | 217 |
| Beenmerg | 6 | 34 | 36 | 0 | 0 | 36 |
| Navelstrengbloed | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **HSC onverwant** | | | | | | |
| PBSC | 8 | 325 | 132 | 203 | 13 | 348 |
| Beenmerg | 5 | 49 | 46 | 4 | 0 | 50 |
| Navelstrengbloed | 4 | 5 | 42 | 28 | 3 | 73 |

**Figuur 16 a-b-c. Aantal ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantaties per type transplantaat, 2012-2019**

Naast hematopoëtische stamcellen voor transplantatiedoeleinden worden door meerdere laboratoria cellen voor andere therapeutische doelen bewerkt, gedistribueerd en toegepast; voor de aantallen zie Tabel 17 en 18. 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. Distributie van deze producten valt onder de verantwoordelijkheid van de apotheek; daarmee is de discrepantie tussen bewerkings- en distributiecijfers te verklaren. Na bewerking van cellen tot ATMP dienen bijwerkingen en voorvallen formeel onder de farmacovigilantie gemeld te worden, voorvallen met betrekking tot de donatie vallen onder de biovigilantie.

**Tabel 17. Bewerking en distributie van cellen voor therapeutisch doel in 2019**

| Type cellen | Stamcel-laboratoria | Bewerking afnames* | | | Stamcel-laboratoria | Gedistribueerde zakken | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Uit NL | Van buiten NL | Totaal | | In NL | Buiten NL | Totaal |
| Lymfocyten (DLI) verwant | 8 | 62 | 3 | 65 | 8 | 75 | 0 | 75 |
| Lymfocyten (DLI) onverwant | 7 | 42 | 74 | 116 | 7 | 144 | 7 | 151 |
| Mesenchymale stamcellen autoloog# | 1 | 10 | 0 | 10 | 1 | 18 | 0 | 18 |
| Mesenchymale stamcellen onverwant# | 2 | 15 | 0 | 15 | 2 | 103 | 0 | 103 |
| Dendritische cellen autoloog# | 1 | 8 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dendritische cellen onverwant# | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| TC-Til cells autoloog# | 1 | 20 | 0 | 20 | 1 | 16 | 0 | 16 |
| CAR-T/TCR cells# | 2 | 8 | 0 | 8 | 3 | 33 | 0 | 33 |
| Mononuclear cells# | 4 | 111 | 4 | 115 | 1 | 15 | 0 | 15 |

* *Indien een afgenomen eenheid een tweede bewerking ondergaat in het ontvangende stamcellaboratorium wordt dit opnieuw meegeteld, dit kan schijnbare discrepanties tussen de aantallen in de tabellen verklaren*
\# *Wordt gedistribueerd als ATMP, geen verplichte opgave van distributie*

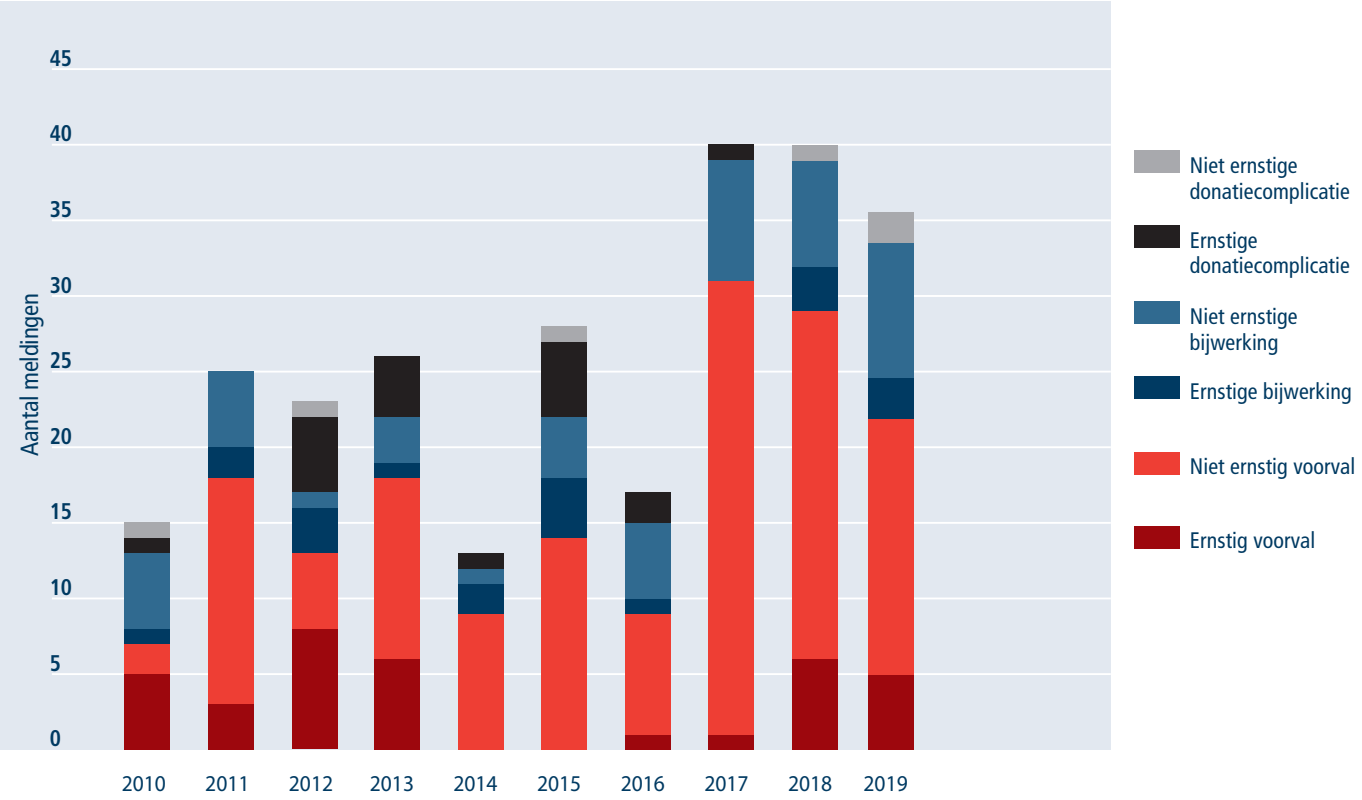
**Tabel 18. Toepassing van cellen voor therapeutisch doel in 2019**

| Type cellen | Transplantatie-centra | Ontvangers | Toegediende zakken | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Uit NL | Van buiten NL | Totaal |
| Lymfocyten (DLI) verwant | 7 | 59 | 69 | 3 | 72 |
| Lymfocyten (DLI) onverwant | 7 | 126 | 104 | 31 | 135 |
| Mesenchymale stamcellen autoloog | 1 | 5 | 18 | 0 | 18 |
| Mesenchymale stamcellen onverwant | 2 | 22 | 103 | 6 | 103 |
| Dendritische cellen autoloog | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dendritische cellen onverwant | 1 | 57 | 45 | 12 | 57 |
| TC-Til cells autoloog | 1 | 13 | 13 | 0 | 13 |
| CAR-T/TCR cells | 3 | 37 | 7 | 31 | 38 |
| Mononuclear cells | 1 | 15 | 15 | 0 | 15 |

## Meldingen

In 2019 zijn 36 meldingen van voorvallen (22), bijwerkingen (12) en donatiecomplicaties (2) die betrekking hebben op HSC, ontvangen (Figuur 17). Eén nagekomen melding uit 2018, een ernstige bijwerking bij navelstrengbloed, wordt tevens beschreven in deze paragraaf. Er waren geen meldingen met betrekking tot overige cellen voor therapeutisch doel. In Tabel 19 worden de twee donatiecomplicaties samengevat. De 12 bijwerkingen, waaronder drie ernstige, worden in Tabel 20 beschreven. De gemelde

bijwerkingen bij transplantaten die gecryopreserveerd zijn geweest (autologe PBSC en navelstrengbloed) kunnen mogelijk door de aanwezigheid van DMSO (Dimethylsulfoxide) verklaard worden. In Tabel 21 worden de voorvallen beschreven, vijf van deze voorvallen zijn als ernstig beoordeeld.




**Figuur 17. Meldingen bij HSC en cellen voor therapeutisch doel, 2010-2019**

**Tabel 19. Donatiecomplicaties bij hematopoëtische stamcellen in 2019**

| Type HSC | Donatiecomplicatie | Interval t.o.v. donatie | Imputabiliteit | Aantal |
|---|---|---|---|---|
| PBSC allogeen onverwant | Migraine met volledig herstel bij donor met een positieve voorgeschiedenis voor migraine met passagiere uitvalsverschijnselen. Bij donor-screening niet vermeld , is een contra-indicatie voor donatie (Gemeld in combinatie met Overig incident) | 3 maanden | onwaarschijnlijk | 1 |
| Beenmerg allogeen onverwant | In de nacht verminderd bewustzijn, rillerig, hallucinaties en angstig, tevens pijn op de punctieplek. Beoordeling op SEH, geen ver-schijnselen behoudens pijn. Geen aanwijzingen voor bloeding, infectie of bijwerking anaesthetica. Donor ontslagen van SEH zonder verdere behandeling | ca. 36 uur | mogelijk | 1 |
| Totaal | | | | 2 |

**Tabel 20. Overzicht bijwerkingen per hematopoëtische stamcelbron in 2019, inclusief een nagekomen melding uit 2018**

| Type HSC | Bijwerking (categorie en omschrijving) | Aantal |
|---|---|---|
| PBSC autoloog | Anafylactische reactie<br>• Dyspnoe waarvoor medicatie, intubatie en overplaatsing IC, restant 2e eenheid is toegediend, patiënt zelfde dag hersteld. Geduid als reactie op DMSO* | 1 |
| | Andere allergische reactie<br>• Roodheid romp en gelaat naast koorts, vermoedelijk allergische reactie op DMSO | 1 |
| | Volume overbelasting<br>• Bij inlopen transplantaat dyspnoe en drukkend gevoel op de borst (tevens trombocyten- en deel van erytrocytenconcentraat toegediend voorafgaand aan reïnfusie stamcellen). Behandeling met zuurstof, medicatie en overplaatsing IC. Tevens voorafgaand en na reïnfusie insulten bij te lage spiegel anti-epileptica. Patiënt volledig hersteld* | 1 |
| | Post-transplantatie virale infectie<br>• Misselijk en diarree de ochtend na reïnfusie, bleek norovirus positief, onwaarschijnlijk ten gevolge van transplantatie | 1 |
| | Overige reactie<br>• Koude rilling en koorts 10 uur na reïnfusie<br>• Tijdens inlopen 3e EH** koude rilling en saturatiedaling naar 80%, medicatie en $O_2$, kweken negatief, snel herstel<br>• Buikpijn tijdens reïnfusie, toediening gestaakt (6 van 8 EH toegediend). Materiaal licht hemolytisch, buikpijn geduid als reactie op DMSO. Engraftment voldoende<br>• Misselijkheid, braken, dyspnoe en hoesten, bij reïnfusie verdeeld over drie dagen, geduid als reactie t.g.v. DMSO, volledig herstel en goede engraftment<br>• Saturatiedaling tot 88% tijdens reïnfusie, snel herstel | 5 |
| PBSC verwant | Overige reactie<br>• Misselijkheid en braken tijdens toediening transplantaat, metoclopramide met goed resultaat | 1 |
| PBSC onverwant | Overige reactie<br>• Koorts 10 uur na toediening, kweken negatief, antibiotica aangepast | 1 |
| Navelstrengbloed onverwant | Overige reactie<br>• Een uur na toediening aanvalsgewijze neurologische verschijnselen, in de avond toenemend tot epileptisch insult bij patiënt met reeds bestaand neurologisch beeld, goed herstel met medicatie*<br>• Maligne hypertensie waarvoor 2 dagen opname op IC, geduid als reactie op DMSO (nagekomen melding 2018)* | 1 (+1) |
| **Totaal** | | **12 (+1)** |

* *Ernstig*
** *Eenheid*

**Tabel 21. Voorvallen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen in 2019**

| | Voorval (categorie en omschrijving) | Aantal |
|---|---|---|
| PBSC autoloog | Bacteriële contaminatie product<br>• product vernietigd na kweken, *Staphylococcus aureus*, nieuwe mobilisatie en aferese uitgevoerd*<br>• kweken positief voor *Mycobacterium llatzerense* product niet toegediend om andere reden dan kweekuitslag<br>• kweken positief voor *Pseudomonas aeruginosa*, product toegediend met preventief antibiotica, engraftment voldoende | 3 |
| | Verlies van cellen<br>• Niet optimale mobilisatie, hoog aantal witte bloedcellen met 82% granulocyten in aferese product, post cryo 8% recovery, nieuwe mobilisatie en aferese-procedure*<br>• Product gestold ten gevolge van onvoldoende toevoeging ACDA**, waarschijnlijk connector niet goed gebroken, dag later nieuwe aferese*<br>• 1 van 8 EH van transplantaat ging verloren ten gevolge van niet toegankelijke port-a-cath, deel van 2e EH subcutaan gelopen na inbrengen perifeer infuus, 6 EH toegediend, voldoende engraftment<br>• 1 van 9 EH verloren gegaan vanwege breuk tijdens cryopreservatie, voldoende engraftment<br>• Kleine hoeveelheid (10cc) bij reïnfusie verloren gegaan vanwege trage toediening bij gebruik nieuwe infuusdopjes, geen technisch mankement vastgesteld, voldoende engraftment | 5 |
| PBSC allogeen onverwant | Verlies van cellen<br>• Onjuiste berekening vriesmedium bij niet gepland back-up product, ging verloren, voldoende engraftment | 1 |
| Beenmerg allogeen verwant | Bacteriële contaminatie product<br>• Kweken positief voor *Staphylococcus epidermidis*, ontvanger werd reeds met antibiotica behandeld, voldoende engraftment<br>• Kweken positief voor *Staphylococcus warneri* en *Staphyloccocus epidermidis*, ontvanger kreeg preventief antibiotica, normale repopulatie<br>• Kweken positief voor *Bacillus cereus* en *Cutibacterium acnes*, geen antibiotica, voldoende engraftment<br>• Kweken positief voor *Staphylococcus warneri* en *Staphylococcus aureus*, preventief antibiotica, voldoende engraftment | 4 |
| Beenmerg allogeen onverwant | Bacteriële contaminatie product<br>• Kweken positief voor *Staphylococcus capitis*, referentieampul tevens positief voor Staphyloccocus aureus en *Staphylococcus epidermidis*. Koorts en koude rilling bij inlopen transplantaat, bloedkweken patiënt bleven negatief tijdens antibioticagebruik, tevens major bloedgroep antagonisme, engraftment voldoende*<br>• Kweken snel positief voor *Staphylococcus capitis*, referentieampul negatief. Patiënt kreeg vancomycine voorgeschreven, engraftment voldoende*<br>• Kweken positief voor *Cutibacterium acnes*, ontvanger werd reeds behandeld met antibiotica, engraftment voldoende<br>• Kweken in afnamecentrum positief voor *Cutibacterium acnes*, product afgenomen t.b.v. toepassing elders, geen engraftment data ontvangen<br>• Kweken positief voor *Cutibacterium acnes*, ontvanger kreeg reeds preventief antibiotica, enkele dagen na transplantatie koorts, onwaarschijnlijk t.g.v. transplantatie, kweken bij ontvanger bleven negatief, engraftment voldoende | 5 |
| | Verlies van cellen<br>• Lek in 1 van 6 zakjes, voldoende product, geen consequenties donor, afname t.b.v. ontvanger elders | 1 |
| Navelstrengbloed onverwant | Bacteriële contaminatie product<br>• Kweken positief voor *Actinotognum schaali*, voldoende engraftment<br>• Kweken positief voor *Bacteroides uniformis*, ontvanger werd reeds behandeld met antibiotica, engraftment voldoende | 2 |
| | Overig incident<br>• Bij ontdooien lekke seal opgemerkt, transplantaat was reeds in steriele omzak geplaatst, engraftment voldoende | 1 |
| **Totaal** | | **22** |

* *Ernstig*
** *Anticoagulantia*

### Samenvatting hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel

Het aantal toepassingen van stamcellen is in 2019 stabiel gebleven ten opzichte van 2018. Het aantal bewerkte autologe perifere bloedstamcellen is afgenomen, dit zou te verklaren kunnen zijn door het nauwkeuriger opgeven van de eenheden (vaker in transplantaten in plaats van zakken). Het aantal meldingen met betrekking tot HSC in 2019 (36) was eveneens vergelijkbaar met 2018 (38). Er zijn vijf voorvallen en drie bijwerkingen als ernstig beoordeeld. Er zijn 14 meldingen van bacteriële contaminatie product in 2019 ontvangen, waarvan negen bij beenmerg (4 verwante, 5 onverwante donors), dit ten opzichte van 15 meldingen in 2018 waarvan zes bij beenmerg (2 verwante, 6 onverwante donors).
In 2019 zijn geen meldingen ontvangen met betrekking tot overige 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 allogeen 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 22 wordt het, door weefselinstellingen opgegeven, aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden bot weergegeven. Tabel 23 geeft het, door ziekenhuizen en klinieken opgegeven, aantal toegepaste eenheden botweefsel weer. De gegevens zijn afkomstig van 17 weefselinstellingen, vier zelfstandige behandelcentra, 52 orale implantologiepraktijken en 68 ziekenhuizen. De discrepantie van distributie- en toepassingscijfers zou te verklaren kunnen zijn doordat de cijfers vanuit de toepassende instellingen nog onvolledig zijn. Voor het tweede jaar op rij zijn er geen gehoorbeentjes bewerkt of gedistribueerd en ook niet toegepast. Figuur 18 laat zien hoeveel eenheden botvulmiddel en heupkoppen in Nederland zijn gedistribueerd van 2010 t/m 2019.

**Tabel 22. Bewerking en distributie van botweefsel in 2019**

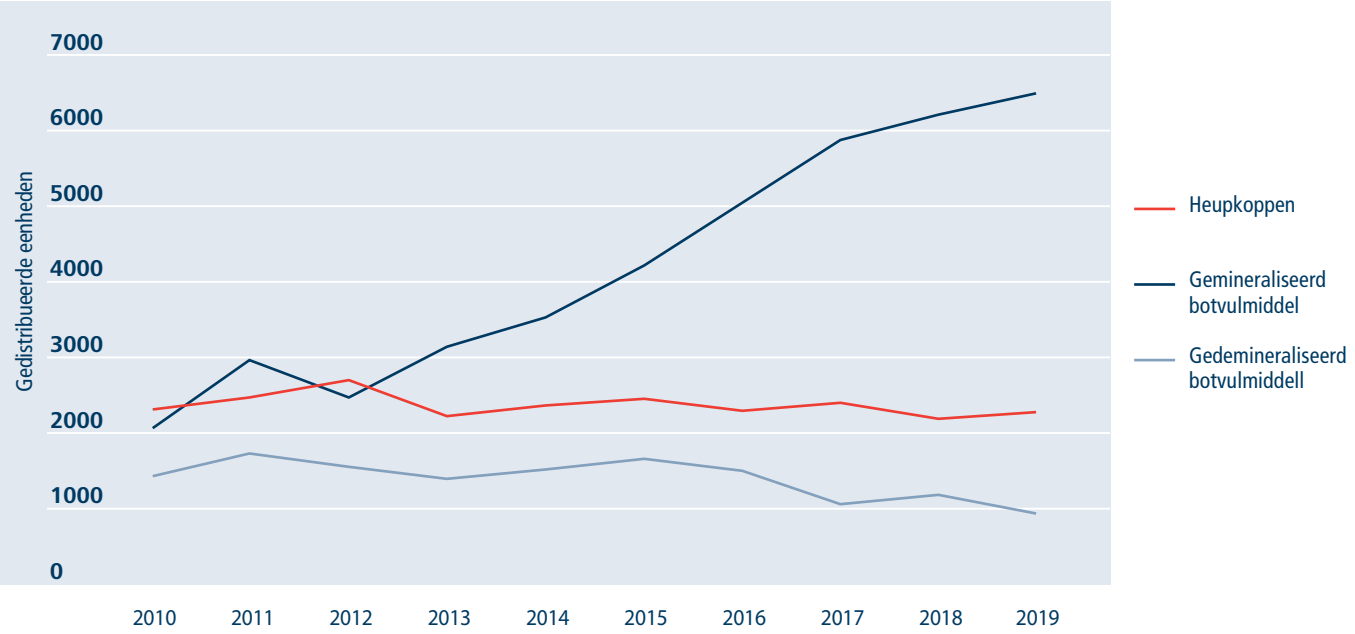
| Type | Weefsel-instellingen* | Bewerkt | | | Gedistribueerd | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Uit eigen kliniek | Uit NL | Uit EU/ non-EU | Eenheid | In eigen kliniek | In NL | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Heupkoppen levende donor | 9 | 576 | 2828 | 130 | Per stuk, hele of halve | 521 | 1599 | 575 | 12 | 2707 |
| Heupkoppen postmortale donor | 3 | 0 | 135 | 0 | Per stuk | 0 | 158 | 8 | 1 | 167 |
| Botvulmiddel gemineraliseerd | 9 | 0 | 2941 | 30 | Per verpakking | 0 | 6489 | 4455 | 1694 | 12638 |
| Botvulmiddel gedemineraliseerd | 7 | 0 | 453 | 0 | Per verpakking | 0 | 932 | 13426 | 9719 | 24077 |
| Hele botstukken | 3 | 0 | 337 | 0 | Per stuk | 0 | 160 | 35 | 2 | 197 |
| Schedelbotlap autoloog | 3 | 47 | 92 | 2/1 | Per stuk | 24 | 50 | 0 | 0 | 74 |
| Gehoorbeentjes | 0 | 0 | 0 | 0 | Per stuk | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

**Tabel 23. Toepassing van botweefsel in 2019**

| Type | Ziekenhuizen/ klinieken/ praktijken | Ontvangers | Transplantaten | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | Uit eigen weefselinstelling | Uit NL | In EU | Uit non EU | Totaal |
| Heupkoppen (hele of halve)* | 59 | 1461 | Per stuk | 532 | 992 | 39 | 0 | 1563 |
| Botvulmiddel gemineraliseerd | 77 | 3151 | Per verpakking | 0 | 2795 | 636 | 0 | 3431 |
| Botvulmiddel gedemineraliseerd | 24 | 577 | Per verpakking | 0 | 503 | 121 | 0 | 624 |
| Hele botstukken | 24 | 141 | Per stuk | 0 | 141 | 1 | 0 | 142 |
| Schedelbotlap autoloog | 7 | 68 | Per stuk | 24 | 43 | 0 | 1 | 68 |
| Gehoorbeentjes | 0 | 0 | Per stuk | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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



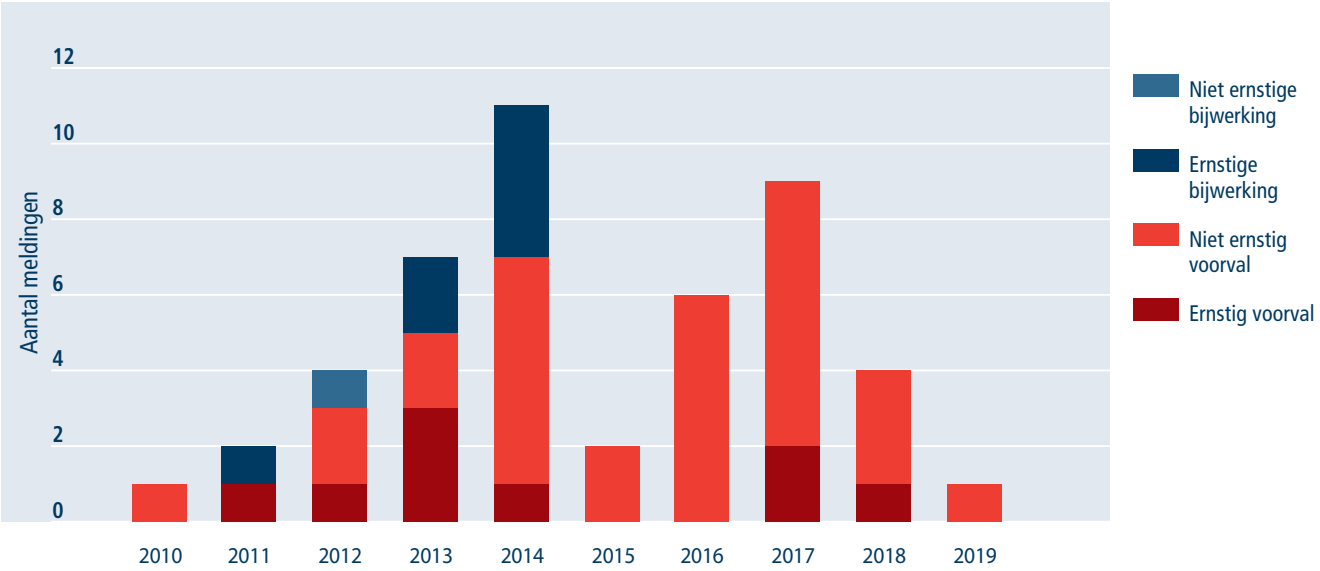

**Figuur 18. Aantal gedistribueerde eenheden botvulmiddel en heupkoppen in Nederland, 2010-2019**

## Meldingen

In 2019 is er één, niet ernstig, voorval met betrekking tot botweefsel gemeld door een ziekenhuis (Tabel 24). Figuur 19 geeft een overzicht van het aantal voorvallen en bijwerkingen in de periode 2010-2019. Er waren in 2019 drie voorvallen waarbij tevens sprake was van verlies van botweefsel, naast andere weefsels (tweemaal bij pezen en éénmaal bij cornea); deze worden besproken in de betreffende paragrafen.

**Tabel 24. Overzicht voorvallen bij botweefsels in 2019**

| Categorie voorval | Meldingen | Botproduct | Beschrijving |
|---|---|---|---|
| Verlies van cellen of weefsel(s) | 1 | Botchips | Bij de selectie van het weefsel voor de operatie werd het verkeerde product ontdooid |




**Figuur 19. Meldingen bij botweefsel, 2010-2019**

## Overige musculoskeletale weefsels

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 25 worden de bewerkings- en distributiecijfers van pezen, fascia, kraakbeen, menisci en chondrocyten gepresenteerd. Tabel 26 geeft een overzicht van de toepassingscijfers van deze musculoskeletale weefsels. De discrepantie van distributie- en toepassingscijfers zou te verklaren kunnen zijn doordat de cijfers vanuit de toepassende instellingen nog onvolledig zijn. Figuur 20 toont het verloop van het aantal gedistribueerde eenheden pezen, ligamenten en fascia, kraakbeen, autologe chondrocyten en menisci in de periode 2010-2019. In 2019 is na twee jaar van geen distributie, weer een aantal autologe chondrocyten gedistribueerd en als toegepast opgegeven.

**Tabel 25. Bewerking en distributie van overige musculoskeletale weefsels in 2019**

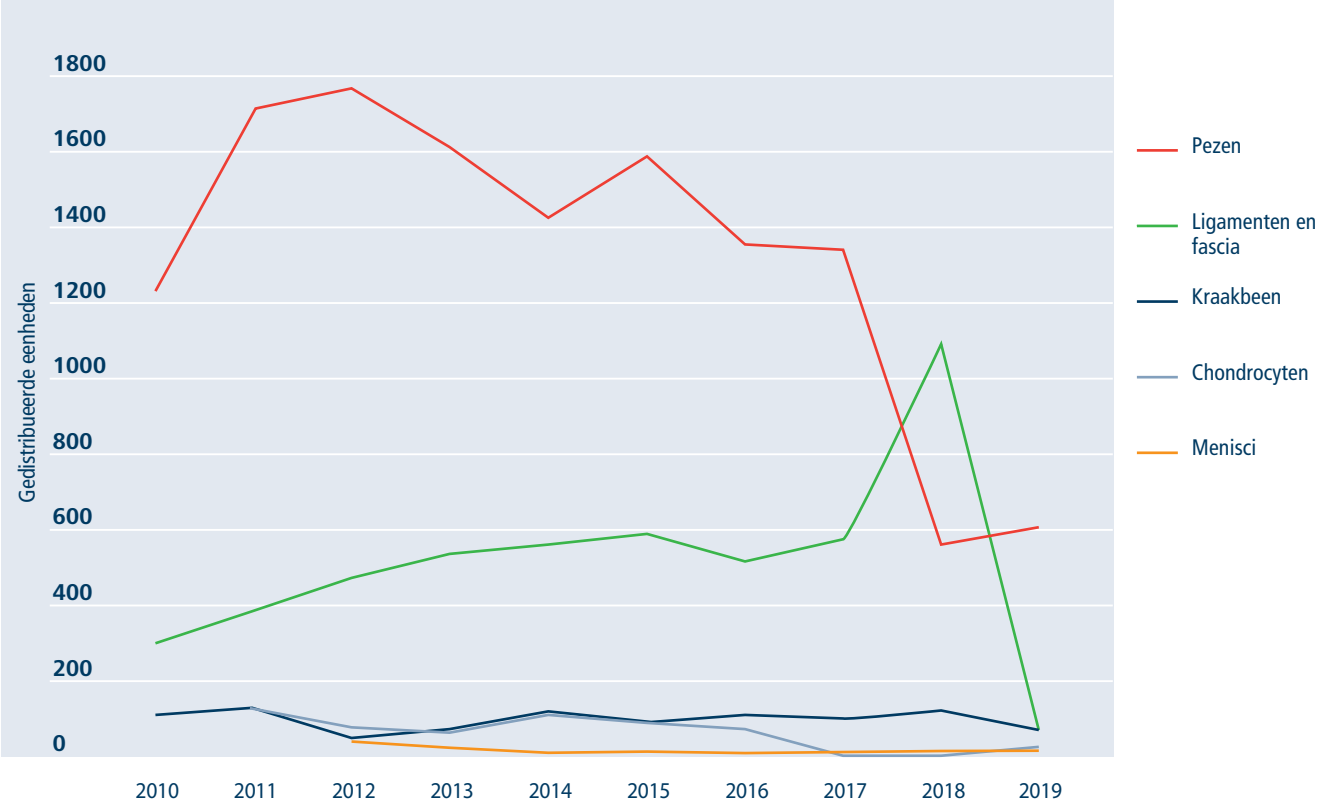
| Type | Weefsel-instellingen | Bewerkt | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | In NL | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Pezen | 1 | 959 | Transplantaat | 584 | 20 | 0 | 604 |
| Bot-pees-bot verbindingen | 1 | 26 | Transplantaat | 22 | 6 | 0 | 28 |
| Fascia | 2 | 30 | Transplantaat | 69 | 0 | 0 | 69 |
| Kraakbeen | 2 | 17 | Transplantaat | 49 | 0 | 0 | 49 |
| Menisci | 1 | 26 | Transplantaat | 17 | 5 | 0 | 22 |
| Chondrocyten, autoloog* | 1 | 27 | Transplantaat | 27 | 0 | 0 | 27 |

* *Betreft ATMP vanaf distributie*

**Tabel 26. Toepassing van overige musculoskeletale weefsels in 2019**

| Type | Ziekenhuizen/ klinieken | Ontvangers | Transplantaten | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | Uit NL | Uit EU | Uit non-EU | Totaal |
| Pezen | 42 | 433 | Transplantaat | 439 | 1 | 0 | 440 |
| Bot-pees-bot verbindingen | 9 | 20 | Transplantaat | 20 | 0 | 0 | 20 |
| Fascia | 18 | 155 | Transplantaat | 147 | 17 | 0 | 164 |
| Kraakbeen | 5 | 41 | Transplantaat | 41 | 0 | 0 | 41 |
| Menisci | 2 | 18 | Transplantaat | 18 | 0 | 0 | 18 |
| Chondrocyten, autoloog* | 1 | 19 | Transplantaat | 19 | 0 | 0 | 19 |

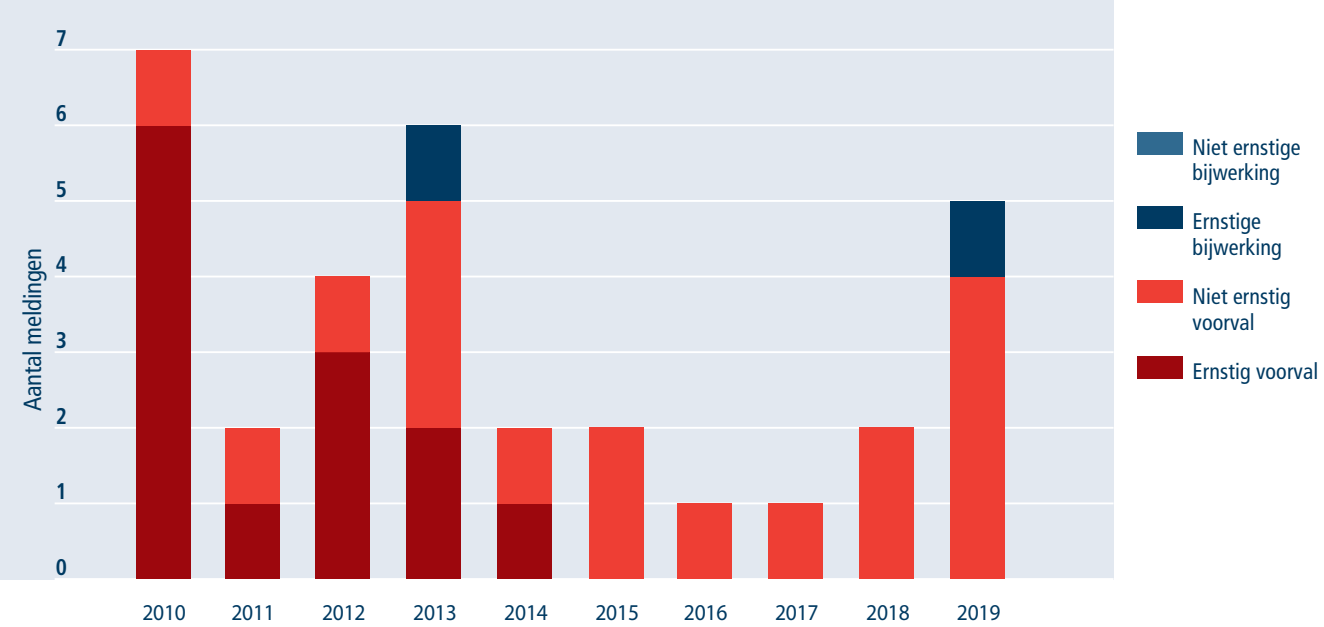
* *Betreft ATMP*




**Figuur 20. Aantal gedistribueerde eenheden overige musculoskeletale weefsels in Nederland, 2010-2019**

## Meldingen

In 2019 zijn vijf meldingen betreffende overige musculoskeletale weefsels ontvangen, één bijwerking en vier voorvallen (zie Figuur 21). De bijwerking is als ernstig beoordeeld en wordt beschreven in Tabel 27. De vier voorvallen zijn als niet ernstig beoordeeld en worden in Tabel 28 samengevat.




**Figuur 21. Overzicht meldingen bij overige musculoskeletale weefsels, 2010-2019***

* *Zeven meldingen uit 2010 zijn voorvallen bij het kweken van autologe chondrocyten, gemeld door twee weefselinstellingen, beiden hebben deze activiteiten gestaakt, activiteit in 2019 betrof een nieuw hiervoor erkende instelling*

**Tabel 27. Overzicht bijwerkingen bij overige musculoskeletale weefsels in 2019**

| Categorie voorval | Meldingen | Product | Beschrijving |
|---|---|---|---|
| Post-transplantatie bacteriële infectie | 1 | Pees | 25 dagen na transplantatie van een allogene achillespees vanwege revisie van de voorste kruisband, peroperatieve pus-kweek positief voor *Staphylococcus caprae*. Alle componenten inclusief het transplantaat moesten worden uitgenomen en de patiënt is langdurig met antibiotica behandeld. Dit betrof een ernstige bijwerking waarbij de imputabiliteit als mogelijk is beoordeeld |

**Tabel 28. Overzicht voorvallen bij overige musculoskeletale weefsels in 2019**

| Categorie voorval | Meldingen | Product | Beschrijving |
|---|---|---|---|
| Verlies van cellen of weefsel(s) | 3 | Kraakbeen | Het geleverde stukje kraakbeen bleek na ontdooien niet de benodigde diameter te hebben en ging verloren. Met spoed werd voor patiënt een alternatief geleverd |
| | | Pezen en heupkoppen | Bij een technische storing van een vriezer, in een transplanteren-de instelling, die twee dagen in gebruik was na een reparatie, gingen een semitendinosuspees, een achillespees, 3 hele en 2 halve heupkoppen verloren |
| | | Pezen en bot | Vanwege vertraging van een intercontinentale vlucht bij reeds ingeklaarde menselijke weefsels was materiaal bij aankomst niet meer op de juiste temperatuur. Bot- en peesdelen van één donatie gingen verloren |
| Overig incident | 1 | Bot-pees-bot verbinding | Tijdens implantatie scheurde het tibia-blokje waardoor het transplantaat met een schroef i.p.v. een endobutton moest worden vastgezet |

## 2.4 Oculair weefsel

Voor het verkrijgen van cornea en sclera wordt het gehele oog bij de postmortale donor geënucleerd en verder bewerkt in één van de twee oogbanken in Nederland. De houdbaarheid van cornea is beperkt; een cornea blijft in kweekmedium tot ongeveer vier weken na donatie in optimale conditie. Sclera is één jaar houdbaar op voorraad.

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 29 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden oculair weefsel weergegeven. Tabel 30 laat het aantal toegepaste eenheden zien zoals opgegeven door de aangeschreven ziekenhuizen, klinieken en zelfstandige behandelcentra. Tweeëntwintig ziekenhuizen en klinieken lieten weten oculair weefsel te transplanteren: 16 transplanteren cornea, waarvan tien ook sclera en zes transplanteren uitsluitend sclera. Het aantal toegepaste cornea's is hoger dan het aantal gedistribueerde cornea's. Dit verschil zou verklaard kunnen worden, doordat delen van cornea's (anterieure lamellen, halve DMEK) als één transplantaat zijn geteld door de transplanterende instellingen, terwijl de weefselinstelling complete cornea's heeft opgegeven. De discrepantie in distributie- en toepassingscijfers bij sclera is kleiner geworden dan vorig jaar. Het aantal bewerkte (2018: 4405) en gedistribueerde cornea (2018: 2325) is in 2019 stabiel ten opzichte van 2018. Figuur 22 toont het aantal gedistribueerde cornea's en eenheden sclera tussen 2010 en 2019 in Nederland.

**Tabel 29. Bewerking en distributie van oculair weefsel in 2019**

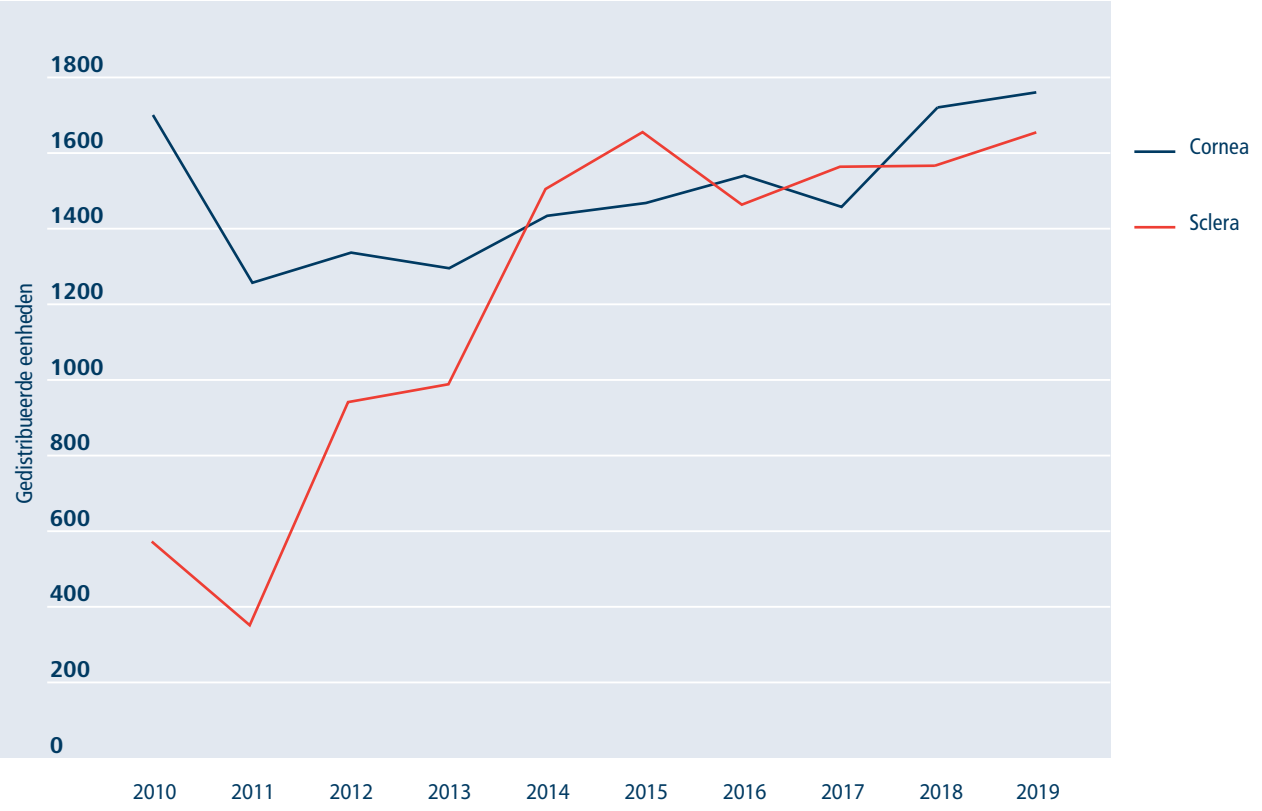
| Type | Weefsel-instellingen | Bewerkt | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | In NL | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Cornea | 3 | 4259 | Compleet of lamel | 1760 | 496 | 94 | 2350 |
| Sclera | 1 | 488 | Compleet of kwadrant | 1652 | 15 | 0 | 1667 |
| Limbale stamcellen* | 1 | 0 | Transplantaat | 2 | 0 | 0 | 2 |

* *Betreft ATMP vanaf distributie*

**Tabel 30. Toepassing van oculair weefsel in 2019**

| Type | Ziekenhuizen/ klinieken | Ontvangers | Transplantaten | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | Uit NL | Uit EU | Uit non-EU | Totaal |
| Cornea | 16 | 1869 | Compleet of lamel | 1909 | 0 | 0 | 1909 |
| Sclera | 16 | 1255 | Compleet of kwadrant | 1257 | 0 | 0 | 1257 |
| Limbale stamcellen* | 1 | 2 | Transplantaat | 2 | 0 | 0 | 2 |

* *Betreft ATMP*

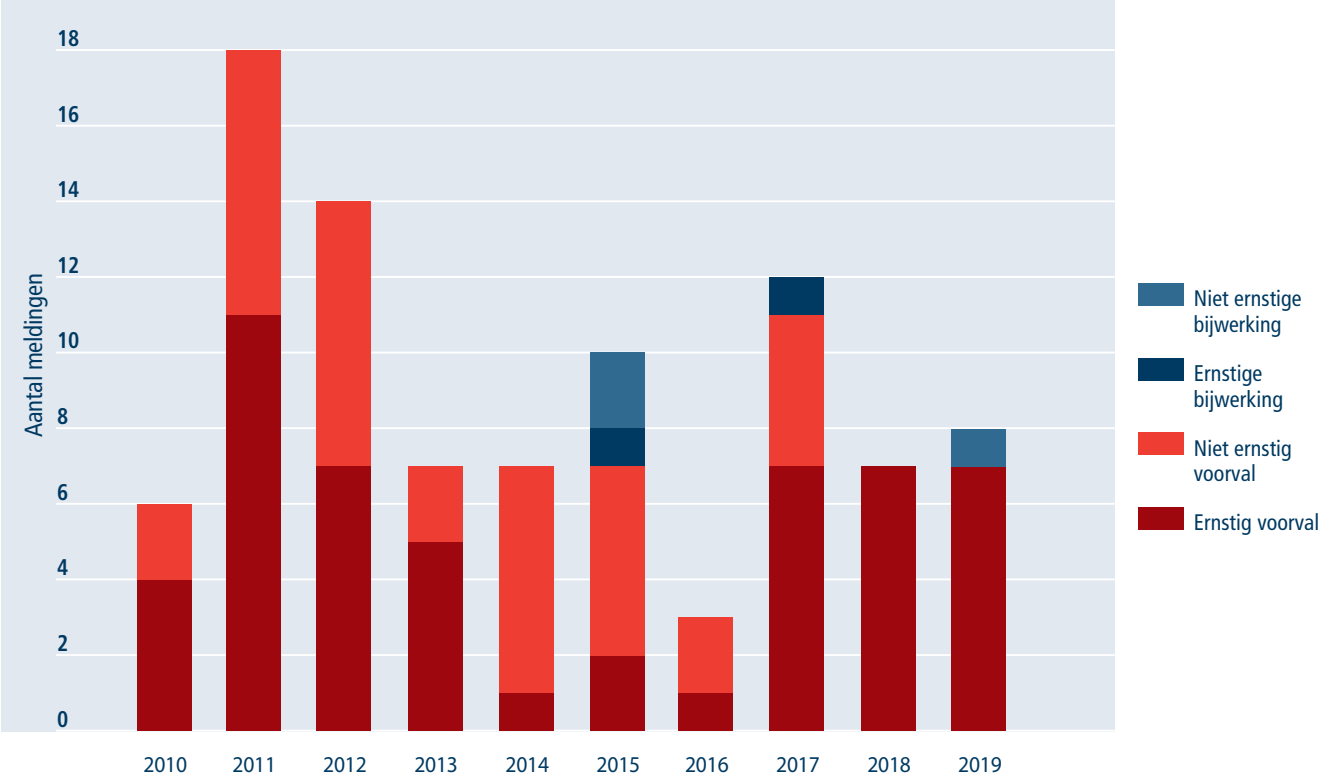



**Figuur 22. Aantal gedistribueerde cornea en sclera in Nederland, 2010-2019**

## Meldingen

In 2019 zijn vijf voorvallen, twee voorvallen met gevolg en één bijwerking met betrekking tot oculair weefsel gemeld. Daarnaast is er een voorval als nagekomen melding uit 2018 ontvangen. Alle voorvallen zijn als ernstig beoordeeld. De meldingen worden in Tabel 31 kort beschreven. In Figuur 23 wordt een overzicht getoond van de meldingen betreffende oculair weefsel in de periode 2010-2019.

Vanwege de beperkte houdbaarheid (≤ 28 dagen) van cornea's is het niet mogelijk om te wachten met vrijgave van de cornea op de uitslagen van het microscopische obductierapport. Hierdoor is er kans dat uit het microscopische obductierapport blijkt dat er een contra-indicatie was voor weefseldonatie, waar op het moment van screening van de geschiktheid van de donor nog geen aanwijzingen voor waren. Deze meldingen van nagekomen donorinformatie worden conform EU criteria als ernstig voorval geregistreerd (weefsels/cellen die niet aan de vereisten voldeden zijn gedistribueerd en/of klinisch toegepast). Na een wijziging van de TRIP definities en na akkoord van de advieskamer biovigilantie zullen m.i.v. meldjaar 2019 dit soort meldingen worden geregistreerd in de meldcategorie Risico overdracht aandoening.
In 2019 betroffen het drie meldingen bij cornea (waarvan één nagekomen melding uit 2018). Bij ernstige meldingen van achteraf gebleken risico's zou, indien de (verplichte) follow-up van de betreffende patiënten kan worden geraadpleegd, de daadwerkelijke uitkomst voor de betrokken ontvanger beter in kaart gebracht kunnen worden.




**Figuur 23. Meldingen bij oculair weefsel, 2010-2019**

**Tabel 31. Overzicht bijwerkingen en voorvallen bij oculair weefsel in 2019, inclusief één nagekomen melding uit 2018**

| Categorie bijwerking/ voorval | Aantal meldingen | Beschrijving |
|---|---|---|
| Anafylactische reactie | 1 | Anafylactische reactie wv intubatie en reanimatie na een DMEK**. Reactie vermoedelijk ten gevolge van i.v. toediening van antibiotica, daarnaast bevat transportmedium een lage dosis penicilline. Ernstgraad 3, imputabiliteit onwaarschijnlijk |
| Overige besmetting product met posttransplantatie overige besmetting | 1 | Overdracht van Candida Glabrata na een DMEK**. Verwekker is in zowel transportmedium als bij de patiënt in voorste oogkamer aangetoond. Patiënt is langdurig met antimycotica behandeld. Ernstgraad 2, imputabiliteit waarschijnlijk* |
| Risico overdracht overige aandoening | 2 | Na obductie bij de donor blijkt sprake van cerebrale amyloïd angiopathie (CAA). CAA is een contra-indicatie voor weefseldonatie, bij deze donor was geen sprake van een dementieel beeld in de voorgeschiedenis* |
| | | Na ontvangst van het definitieve obductierapport blijkt bij de donor sprake te zijn geweest van een hematologische maligniteit, dit is een contra-indicatie voor weefseldonatie* |
| | 1 | Na obductie bij de donor blijkt sprake van cerebrale amyloïd angiopathie (CAA) en necrotiserende granulomen in de nieren, waarbij een infectieuze oorzaak niet uit te sluiten is. Beide zijn contra-indicatie voor weefseldonatie (nagekomen melding 2018)* |
| Overig incident | 1 | Communicatiefout: er is niet gewacht bij explantatie op beoordeling van gemaakte foto terwijl die een contra-indicatie liet zien, oogweefseldonatie, uitnameprocedure beëindigd* |
| Verlies van cellen of weefsel(s) | 2 | Monsters voor de screeningstesten zijn niet aangekomen bij het laboratorium. Naast de cornea gingen tevens hartkleppen en bot- en peesweefsel van deze potentiële donor verloren* |
| | | Tijdens de DMEK** scheurde de strak opgerolde cornealamel bij ontvouwen middels luchtbel, bij een lastig te opereren oog. Hertransplantatie noodzakelijk* |
| Verkeerd product getransplanteerd | 1 | Linker i.p.v. rechter cornea geleverd aan ziekenhuis: volledige corneavervanging met transplantaat dat alleen voor DMEK** geschikt was vanwege een decentraal litteken. Tijdens OK werd verwisseling ontdekt, operatie is voortgezet, vanwege verwachte verbetering voor patiënt met zeer slechte visus* |
| **Totaal** | **8+1 nagekomen** | |

* *Ernstig*

** *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*

## 2.5 Cardiovasculair weefsel

### Bewerking, distributie en toepassing

In de Tabellen 32 en 33 wordt de bewerking, distributie en toepassing van cardiovasculair weefsel weergegeven. Er is één hartkleppenbank in Nederland. Er zijn zes centra die in 2019 hartkleppen getransplanteerd hebben. Daarnaast worden in twee ziekenhuizen uitsluitend vaatpatches toegepast. De toepassing van pericard vindt inmiddels plaats in vier ziekenhuizen en de opgave hiervan is in de laatste drie jaar toegenomen. Figuur 24 laat de getransplanteerde cardiovasculaire weefsels vanaf 2010 zien.

**Tabel 32. Bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel in 2019**

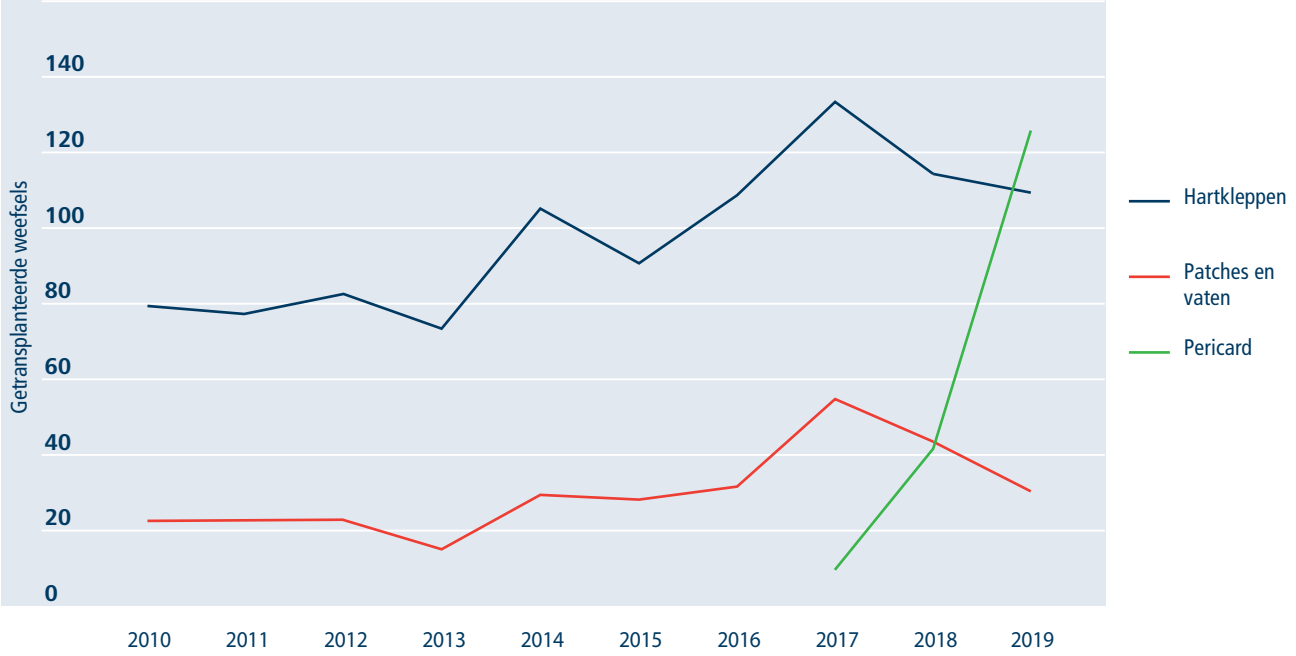
| Type | Weefsel-instellingen | Bewerkt | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | In NL | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Aorta kleppen | 1 | 212 * | Transplantaat | 11 | 5 | 0 | 16 |
| Pulmonaal kleppen | 1 | 212 * | Transplantaat | 82 | 23 | 0 | 105 |
| Vaten | 1 | 15 | Transplantaat | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Patches | 1 | 96 | Transplantaat | 33 | 18 | 0 | 51 |
| Pericard | 1 | 0 | Transplantaat | 217 ** | 0 | 0 | 217 |

** Donorharten*
*** Afkomstig van buiten EU en gedistribueerd door NL weefselinstelling*

**Tabel 33. Toepassing van cardiovasculair weefsel in 2019**

| Type | Ziekenhuizen/ klinieken | Ontvangers | Transplantaten | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | Uit NL | Uit EU | Uit non-EU | Totaal |
| Aorta kleppen | 6 | 22 | Transplantaat | 20 * | 2 | 0 | 22 |
| Pulmonaal kleppen | 5 | 87 | Transplantaat | 83 | 4 | 0 | 87 |
| Vaten | 0 | 0 | Transplantaat | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patches | 2 | 30 | Transplantaat | 29 | 1 | 0 | 30 |
| Pericard | 5 | 125 | Transplantaat | 112 | 13 | 0 | 125 |

** Mogelijke verklaring discrepantie tussen distributie en toepassing aortakleppen; hartkleppen afkomstig uit de EU zijn opgegeven als afkomstig uit Nederland of ziekenhuizen pasten hartkleppen uit voorraad toe. ETB-BISLIFE beveelt aan om cardiovasculair weefsel binnen een week na verzending te transplanteren (www.etb-bislife.org geraadpleegd dd. 21-09-2020)*




**Figuur 24. Aantal getransplanteerde cardiovasculaire weefsels in Nederland, 2010-2019***

** Gegevens 2010-2012 van NTS jaarverslagen en vanaf 2013 uit TRIP rapporten*

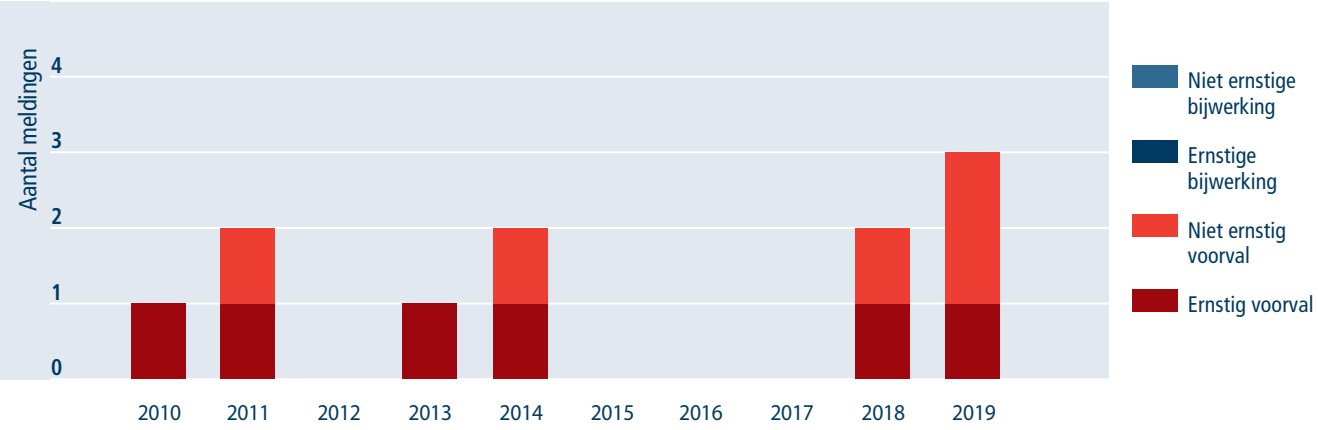
## Meldingen

Er zijn drie voorvallen betreffende cardiovasculair weefsel gemeld in 2019, waarvan één ernstig, deze worden beschreven in Tabel 34. In Figuur 25 wordt een meerjarenoverzicht getoond van de meldingen bij cardiovasculair weefsel.

**Tabel 34. Overzicht voorvallen bij cardiovasculair weefsel in 2019**

| Categorie voorval | Meldingen | Product | Beschrijving |
|---|---|---|---|
| Verkeerd product getransplanteerd/ toegepast | 1 | Vaten | Allocatie en transplantatie van medisch nog niet vrijgegeven weefsel, achteraf bleek er geen medische contra-indicatie te bestaan* |
| Verlies van cellen of weefsel(s) | 1 | Pericard | Op de operatiekamer is één preparaat gevallen en verloren gegaan |
| Overig incident | 1 | Hartklep | Na het inhechten van de klep scheurden de hechtingen waardoor de procedure 40 minuten langer duurde dan gepland |

* *Ernstig*




**Figuur 25. Meldingen bij cardiovasculair weefsel, 2010-2019**

# 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 35 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2019 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 36 wordt het aantal toegepaste eenheden huid weergegeven. Figuur 26 laat het aantal gedistribueerde eenheden huid en huidproducten zien tussen 2010 en 2019.

**Tabel 35. Aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2019**

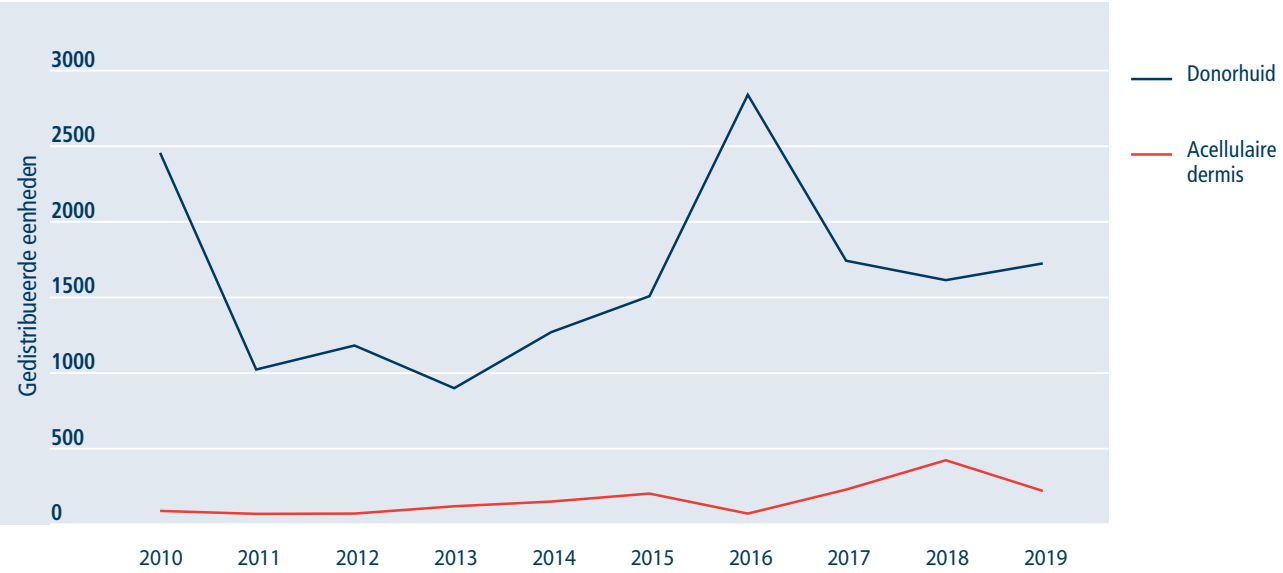
| Type | Weefsel-instellingen | Bewerkt NL / EU | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | In NL | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Donorhuid | 1 | 446* / 202* | Verpakking | 1715 | 9128 | 1940 | 12783 |
| Acellulaire dermis | 3 | 46* / 0 | Transplantaat | 215 | 71 | 292 | 578 |

* *Donaties*

**Tabel 36. Aantal toegepaste eenheden huid in 2019**

| Type | Ziekenhuizen/ Klinieken/ praktijken | Bewerkt NL / EU | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | Uit NL | Uit EU | Uit non-EU | Totaal |
| Donorhuid | 9 | 94 | Verpakking | 1403 | 9 | 0 | 1412 |
| Autologe huid* | 2 | 31 | Transplantaat | 31 | 0 | 0 | 31 |
| Acellulaire dermis | 4 | 151 | Transplantaat | 151 | 0 | 0 | 151 |

* *Indien bewerkt buiten de OK van een zorginstelling*




**Figuur 26. Aantal gedistribueerde eenheden donorhuid en acellulaire dermis in Nederland, 2010-2019**

* *In 2016 eenmalige toename van gedistribueerde eenheden donorhuid, bij één brandwondencentrum toename van aantal patiënten en klinische studies*

### Meldingen

In 2019 zijn geen meldingen betreffende huidweefsel ingediend, conform de vier voorgaande jaren.

## 2.7 Overige weefsels en cellen

Onder 'overige weefsels en cellen' worden een aantal weefsel- en celtypen geschaard zoals: amnion-membranen, eilandjes van Langerhans en radioactief gelabelde erytrocyten en leukocyten voor autoloog diagnostisch gebruik.

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabellen 37 en 38 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden en het aantal toegepaste overige weefsels en cellen weergegeven. In 2019 is er geen navelstrengweefsel meer bewerkt en net als in 2018 was er ook geen distributie van dit weefsel.

**Tabel 37. Bewerking en distributie van overige weefsels en cellen in 2019**

| Type | Weefsel-instellingen | Bewerkt NL / EU/ non EU | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | In NL | In EU | Buiten EU | Totaal |
| Amnionmembraan | 3 | 2* / 5* / 0 | Per verpakking | 178 | 248 | 4 | 430 |
| Eilandjes van Langerhans | 1 | 4# / 4#/ 0 | Per transplantaat | 8 | 0 | 0 | 8 |
| Erytrocyten$+ | 1 | 1 / 0 / 0 | Per zak | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Leukocyten$+ | 1 | 111 / 0 / 0 | Per zak | 109 | 0 | 0 | 109 |
| Tumorweefsel+ | 3 | 21 / 8 / 53 | Per transplantaat | 0 | 0 | 0 | 0 |

** Placentae*
*# Pancreassen*
*$ Radioactief gelabeld voor diagnostiek*
*+ Wordt gedistribueerd als ATMP, geen verplichte opgave van distributie*

**Tabel 38. Toepassing van overige weefsels en cellen in 2019**

| Type | Ziekenhuizen/ klinieken | Ontvangers | Gedistribueerd | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eenheid | Uit NL | Uit EU | Uit non-EU | Totaal |
| Amnionmembraan | 10 | 136 | Per verpakking | 141 | 0 | 0 | 141 |
| Eilandjes van Langerhans | 1 | 8 | Per transplantaat | 8 | 0 | 0 | 8 |
| Erytrocyten$ | 1 | 0 | Per transplantaat | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leukocyten$ | 1 | 4 | Per transplantaat | 4 | 0 | 0 | 4 |

*$ Radioactief gelabeld voor diagnostiek*

## Meldingen

In 2019 zijn geen meldingen gedaan betreffende overige weefsels en cellen. Door de jaren heen zijn er slechts twee meldingen ontvangen betreffende deze groep weefsels: een melding van verlies van een granulocytenproduct (2012) en een melding betreffende verlies van amnionmembraan (2015).

HOOFDSTUK 3

# Overige incidenten en reacties (2006-2019)

## 3.1 Inleiding

Vanaf 2006 zijn veel meldingen van voorvallen en bijwerkingen gemeld die in de categorieën 'Overige reactie' en 'Overig incident' zijn ingedeeld. In het TRIP rapport 2018 zijn de vigilantiemeldingen van hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel geanalyseerd voor de totale periode 2006-2018. Eén van de bevindingen was:

> *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.*

Daaruit is deze aanbeveling voortgekomen:

> *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.*

Voor dit TRIP rapport is een analyse verricht van alle meldingen van de voorgaande jaren in de categorie- en 'Overige reactie' en 'Overig incident'. Hieruit zal een voorstel worden gedaan voor mogelijke nieuwe (sub)categorieën of herindeling van de meldingen. Dit wordt gedaan op basis van voortschrijdend inzicht, niet met het doel om daadwerkelijk de meldingen opnieuw in te delen. Het doel is om relevante clusters van meldingen te kunnen detecteren, die als afzonderlijke meldcategorie of subgroep gedefinieerd zouden kunnen worden om specifieke lessen eruit te kunnen trekken. Omdat ook bij reproductieve cellen en weefsels en weefsels en overige cellen meldingen in de categorieën 'Overig incident' en 'Overige reactie' veelvuldig voorkomen, is gekozen om de aanbeveling van 2018 breder te trekken en alle weefsel- en celtypen in het onderzoek te includeren.

## 3.2 Aantallen meldingen

In de periode 2006-2019 zijn 298 meldingen in de categorieën 'Overige reactie' en 'Overig incident' ontvangen. Een overzicht hiervan is te zien in Tabel 39.

**Tabel 39. Overzicht meldingen 'Overige reactie' en 'Overig incident' per weefsel- of celtype, 2006-2019**

| Meldcategorie | Reproductieve cellen en weefsels | Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel | Weefsels en overige cellen | Totaal |
|---|---|---|---|---|
| Overige reactie | 5 | 53 | 12 | 70 |
| Overig incident | 105 | 51 | 72 | 228 |
| **Totaal** | **110** | **104** | **84** | **298** |

Er zijn meer overige incidenten dan overige reacties gemeld, wat zich verhoudt met het aantal voorvallen en bijwerkingen in het algemeen. Van de overige incidenten hebben de meeste zich voorgedaan bij reproductieve cellen en weefsels, terwijl de overige reacties vooral bij hematopoëtische stamcellen gemeld zijn.

## 3.3 Meldcategorieën voor rapportage aan de Europese Commissie

Jaarlijks worden alle ernstige bijwerkingen en voorvallen gerapporteerd aan de Europese Commissie (EC). Voor de opgave van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen van 2019 aan de EC, zijn de categorieën voor ernstige bijwerkingen aangepast. In de Common Approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC (Version 3) staan de categorieën voor ernstige bijwerkingen beschreven en zijn de nieuwe aanvullingen te zien in het hiernavolgende overzicht. De categorieën komen niet geheel overeen met de categorieën van TRIP. In Tabel 40 is te zien bij welke EC categorie de meldingen in TRIP categorieën worden ingedeeld.

**Overzicht 1. EC categories of serious adverse reactions (SAR)**

### All Tissues and Cells

The annual report template includes the following main categories:

### 1. Transmitted infections:

- Bacterial infections,
- Viral infections (HBV, HCV, HIV, other),
- Parasitical infections (Malaria or other),
- Fungal infections,
- **NEW!** Prion disease,
- Other transmitted infections

### 2. Transmitted malignant diseases

### NON-reproductive Tissues and Cells

### 3. Other disease transmission

- Immunological disease
- Genetic disease
- Other donor derived disease

### 4. Other SAR

in which serious adverse reactions not involving a disease transmission should be reported (these fall under the definition of SAR in the Directive); under this category, the following sub-categories are available:

| |
|---|
| Other SAR: Cardiovascular reactions |
| Other SAR: Pulmonary reactions |
| Other SAR: Renal complications |
| Other SAR: Neurological reactions |
| Other SAR: Toxicity (e.g. due to DMSO) |
| Other SAR: Immunological reactions (including allergic reactions, graft versus host disease*, rejection, |
| haemolytic reactions, or other immunological reactions) |
| Other SAR: Graft failure/delayed engraftment |
| **NEW!** Other SAR: Undue exposure to risk-intervention |
| **NEW!** Other SAR: Infusion related non-specific symptoms (including febrile reaction) |
| Other SAR: Reactions other than those listed above |

* *GvHD: to be reported if unexpectedly serious and/or linked to product preparation*

Please note that new sub-categories have been added under the "Other SAR" category for some types of tissues and cells. Specifically:

- Other SAR: Undue exposure to risk-intervention (e.g. patient under anaesthesia without proper graft and surgery postponed/rescheduled) for all tissues and cells;
- Other SAR: Infusion related non-specific symptoms (including febrile reaction) for Haematopoietic Stem Cells.

## Reproductive Tissues and Cells

### 3. Transmitted genetic conditions

### 4. Other SAR

not involving a disease transmission should be reported in this category (these fall under the definition of SAR in the Directive)

**NEW!** New dropdown lists under this category of SAR have been created (Subtype of SAR) of the different reproductive tissues and cells. Specifically, the following sub-categories are available:

**Partner sperm or donor sperm (IUI)**

1. Other SAR: Anaphylactic reaction
2. Other SAR: Ectopic pregnancy[3] (requiring surgical intervention or hospitalization)
3. Other SAR (None of the above, please specify)

**Embryo (all combinations of partner/donor gametes)**

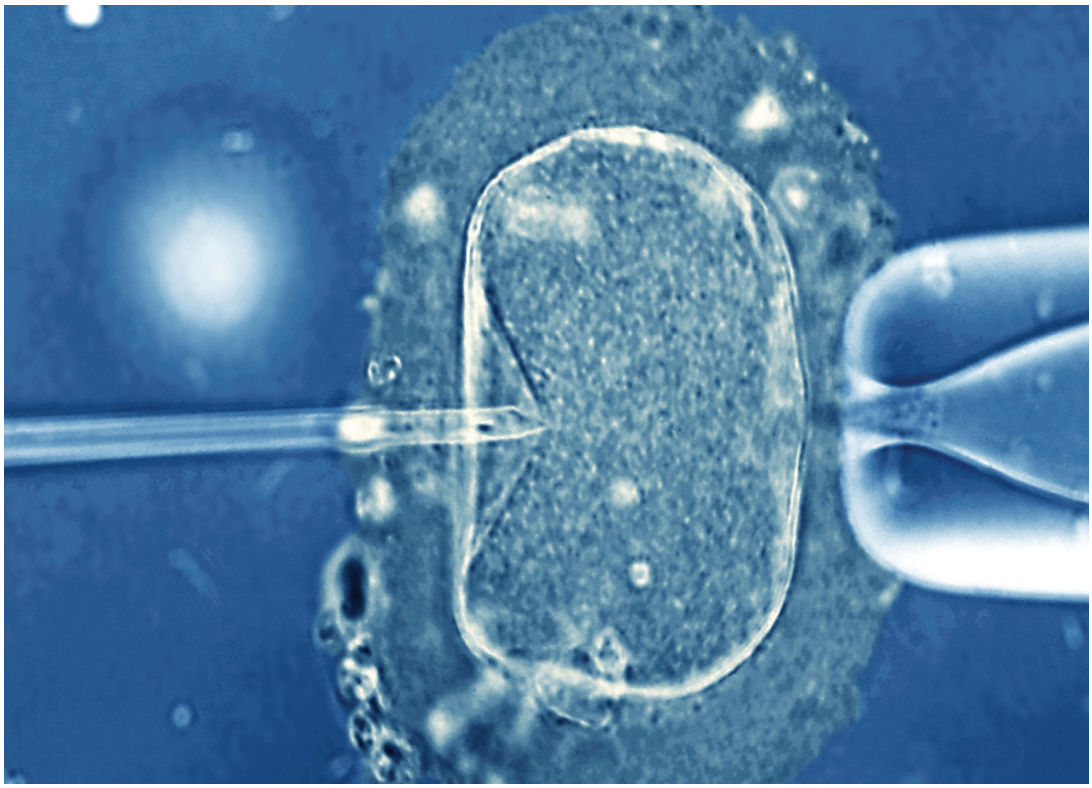
1. Other SAR: Ectopic pregnancy[3] (requiring surgical intervention or hospitalization)
2. Other SAR: Molar pregnancy[4]
3. Other SAR (None of the above, please specify)

**Other reproductive tissues and cells (e.g. ovarian or testicular tissue)**

1. Rejection
2. Other SAR (None of the above, please specify)

[3] *In-vitro fertilization (IVF) and Intra Uterine Insemination (IUI) are known risk factors for ectopic pregnancies. The cause can be multifactorial. As aetiology is not clear, quality and safety of embryos or sperm may be involved.*

[4] *Molar pregnancies are caused by 3PN embryos (triploidy) or 2PN embryos with only paternal chromosomes. Those embryos can be transferred*



**Tabel 40. Indeling TRIP categorieën in EC categorieën**

| TRIP categorie | EC categorie Non-reproductief | EC categorie Reproductief |
|---|---|---|
| Anafylactische reactie | Other SAR: Immunological reactions | Other SAR: Anaphylactic reaction |
| Andere allergische reactie | Other SAR: Immunological reactions | Other SAR (None of the above, please specify) |
| Hemolytische reactie | Other SAR: Immunological reactions | - |
| Post-transplantatie bacteriële infectie | Transmitted infections: Bacterial infections | Transmitted infections: Bacterial infections |
| Post-transplantatie virale infectie | Transmitted infections: Viral infections | Transmitted infections: Viral infections |
| Post-transplantatie overige infectie | Transmitted infections:<br>• Parasitical infections (Malaria or other),<br>• Fungal infections,<br>• Prion disease,<br>• Other transmitted infections | Transmitted infections:<br>• Parasitical infections (Malaria or other),<br>• Fungal infections,<br>• Prion disease,<br>• Other transmitted infections |
| Post-transplantatie koortsreactie | Other SAR: Infusion related non-specific symptoms | Other SAR (None of the above, please specify) |
| Post-transplantatie maligniteit | Transmitted malignant diseases | Transmitted malignant diseases |
| TRALI | Other SAR: Pulmonary reactions | - |
| Volume overbelasting | Other SAR: Pulmonary reactions or Cardiovascular reactions | - |
| Congenitale afwijking | - | Transmitted genetic conditions |
| Onvoldoende groei/engraftment | Other SAR: Graft failure/delayed engraftment | - |
| Overige reactie | Other SAR: Reactions other than those listed above | Other SAR: Reactions other than those listed above |
| Overig gevolg | Other SAR: Undue exposure to risk-intervention | Other SAR: Undue exposure to risk-intervention |

De EC heeft nog geen categorieën voor typen ernstige voorvallen. De indeling vindt nu plaats aan de hand van de fase (activity step) waarin het voorval heeft plaatsgevonden en aard voorval (specification), gevolgd door een beschrijving van het voorval. Deze beschrijving zal de komende jaren vervangen gaan worden door categorieën.

## 3.4 Overige incidenten en reacties bij reproductieve cellen en weefsels

### Meldingen 'Overig incident' 2006-2019

In de periode 2006-2019 zijn 105 meldingen ontvangen die ingedeeld zijn in de categorie 'Overig incident' waarbij reproductieve cellen en weefsels betrokken zijn. Omdat in de loop der jaren categorieën zijn toegevoegd en definities van categorieën zijn aangepast, zijn de voorvallen ten eerste beoordeeld en ingedeeld op basis van de huidige definities. Daarna is gekeken of de overgebleven meldingen in een nieuwe (sub)categorie kunnen worden ingedeeld. De uitwerking hiervan is te zien in Tabel 41.

**Tabel 41. Meldingen 'Overig incident' bij reproductieve cellen en weefsels, 2006-2019**

| | Meldcategorie | | Meldcategorie na herevaluatie | | Beschrijving |
|---|---|---|---|---|---|
| 105 | Overig incident | 9 | Bijna ongeluk | 2<br>2<br>3<br>2 | Uitslagen van 2 semenanalyses verwisseld<br>Rietje met donor semen geregistreerd met verkeerde donorcode<br>Rietjes met donor semen op andere locatie opgeslagen dan gedocumenteerd<br>Verwisseling van twee semenmonsters |
| | | 3 | Verlies van cellen of weefsel(s) | 2<br>1 | Semenmonster gedeeltelijk verloren gegaan<br>Semenmonster niet gebruikt vanwege beoordelingsfout |
| | | 2 | Risico overdracht aandoening | 2 | Semen van donor die drager blijkt van een genetische aandoening reeds gebruikt voor geassisteerde voortplanting |
| | | 1 | Congenitale afwijking | 1 | Heupdysplasie bij pasgeborene |
| | | | Voorstel nieuwe categorie | | |
| | | 2 | | 2 | Traceerbaarheid niet gewaarborgd |
| | | | Voorstel subcategorie Overig incident | | |
| | | 88 | | 38<br>34<br>6<br>3<br>2<br>4<br>1 | (mogelijk) suboptimaal product getransplanteerd/toegepast<br>(Mogelijk) kwaliteitsverlies<br>Onnodige belasting patiënt/donor (ook psycho-sociaal)<br>Verminderde kans van slagen<br>(Mogelijk) virale besmetting overige producten<br>Niet product gerelateerd<br>Wettelijk kader overtreden |

Vijftien meldingen zouden volgens de huidige inzichten ingedeeld worden in een andere bestaande TRIP meldcategorie. Van de overige 90 meldingen hebben twee meldingen als aard voorval 'Traceerbaarheid niet gewaarborgd'. Feitelijk is dit een type (categorie) voorval in plaats van aard voorval (soort fout). Er resteren dan nog 88 meldingen, die grotendeels te maken hebben met (potentieel) kwaliteitsverlies of transplantatie/toepassing van een suboptimaal product, anders dan een contaminatie van het product. Het is wenselijk om voor deze meldingen een aantal vaste subcategorieën 'Overig incident' te maken, zodat hier gericht analyse op gedaan kan worden. TRIP zal in samenwerking met de Advieskamer Biovigilantie definities voor deze subcategorieën ontwikkelen.

## Meldingen 'Overige reactie' 2006-2019

Er zijn in de periode 2006-2019 drie bijwerkingen ontvangen in de categorie 'Overige reactie' en twee voorvallen met als gevolg een overige reactie. Ook bij deze bijwerkingen heeft herevaluatie van de meldingen plaatsgevonden (Tabel 42).

**Tabel 42. Meldingen 'Overige reactie' bij reproductieve cellen en weefsels, 2006-2019**

| | Meldcategorie | | Meldcategorie na herevaluatie | | Beschrijving |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | Overige reactie | 2 | Overig gevolg | 2 | Overige reacties als gevolg van een voorval die nu worden ingedeeld als 'Overig gevolg' |
| | | | Voorstel subcategorie Overige reactie | | |
| | | 3 | | 1<br>2 | Extra Uteriene Graviditeit<br>Niet product gerelateerd |

Voor de Europese meldingen zijn subcategorieën gemaakt bij overige reacties. Daarom wordt voorgesteld deze ook bij TRIP als subcategorieën van 'Overige reactie' in te delen. Het Europese meldformulier biedt ook een subcategorie mola-zwangerschap; hiervan zijn echter in Nederland (nog) geen meldingen ontvangen.

**Voorstel voor toekomstige indeling**

1. Traceerbaarheid niet gewaarborgd als categorie toevoegen en verwijderen bij aard voorval
2. Subcategorieën Overig incident maken voor:
   - (Mogelijk) kwaliteitsverlies
   - (Mogelijk) suboptimaal product getransplanteerd/toegepast
3. Subcategorie Overige reactie maken voor:
   - Extra uteriene graviditeit
   - Mola graviditeit

## 3.5 Overige incidenten en reacties bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel

### Meldingen 'Overig incident' 2006-2019

Sinds de start van het verzamelen van vigilantiemeldingen door TRIP met betrekking tot weefsels en cellen (periode 2006-2019), zijn in totaal 51 overig incidenten gemeld bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel. Deze meldingen zijn inhoudelijk opnieuw beoordeeld en ingedeeld op basis van de definities zoals in 2019 beschreven. In totaal 11 meldingen zouden nu in een andere categorie ingedeeld worden (zie Tabel 43). Twee meldingen 'Overig incident' hadden als aard van het voorval 'Traceerbaarheid niet gewaarborgd'. Conform de meldingen van reproductieve cellen en weefsels (zie paragraaf 3.4) is het voorstel deze meldingen in een eigen meldcategorie in te gaan delen. Van de overige 38 meldingen is getracht clusters te achterhalen met overeenkomstige bevindingen.

**Tabel 43. Meldingen 'Overig incident' bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel, 2006-2019**

| | Meldcategorie | | Meldcategorie na herevaluatie | | Beschrijving |
|---|---|---|---|---|---|
| 51 | Overig incident | 6 | Verlies van cellen of weefsel(s) | 4<br>1<br>1 | Technische fout met betrekking tot materiaal en apparatuur waardoor een deel van het transplantaat verloren ging<br>Transplantatiefout: onjuist aanprikken van de eenheid<br>Eenheid gedeeltelijk gestold, geen info over mogelijke oorzaak |
| | | 3 | Verkeerd product getransplanteerd | 2<br>1 | Navelstrengbloed bevat meer erytrocyten dan door bank aangegeven, had gewassen moeten worden, verhoogde hemolyseparameters bij ontvanger<br>Aggregaten in eenheid lymfocyten door aanwezigheid koude agglutininen |
| | | 1 | Risico overdracht aandoening | 1 | Na beenmergdonatie bij donor atypische plasmacellen in het beenmerg aangetoond |
| | | 1 | Bijna ongeluk | 1 | Verwisseling bloedbuizen op laboratorium ten behoeve van HLA-typering, op tijd ontdekt. |
| | | | **Voorstel nieuwe categorie** | | |
| | | 2 | | 2 | Traceerbaarheid niet gewaarborgd |
| | | | **Voorstel subcategorie 'Overig incident'** | | |
| | | 38 | | 22<br>9<br>2<br>5 | (mogelijk) suboptimaal product getransplanteerd/ toegepast<br>Onnodige belasting patiënt/ donor<br>SEC probleem, traceerbaarheid gewaarborgd<br>Overig |

Wanneer we de meldingen 'Overig incident' van de voorgaande jaren als groep bekijken, valt met name op dat er overeenkomsten zijn in uitkomsten van de voorvallen. Voorstel is om ten behoeve van toekomstige rapportages subcategorieën van de meldingen 'Overig incident' te definiëren.

## Meldingen 'Overige reactie' 2006-2019

In de periode 2006-2019 zijn in totaal 53 overige reacties gemeld bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel. Deze bijwerkingen zijn allen individueel opnieuw beoordeeld op basis van de definities zoals in 2019 beschreven. Op basis hiervan zouden zeven meldingen in een andere categorie worden ingedeeld (zie Tabel 44). De overige 46 reacties zijn op basis van de gemelde symptomen gegroepeerd. Opvallend was dat bij 14 van de 46 overige reacties de melder de reactie duidt als gerelateerd aan DMSO. Bij 16 van de 46 overige reacties zou aanvullende informatie wellicht kunnen bijdragen aan een indeling in een meer specifieke categorie.

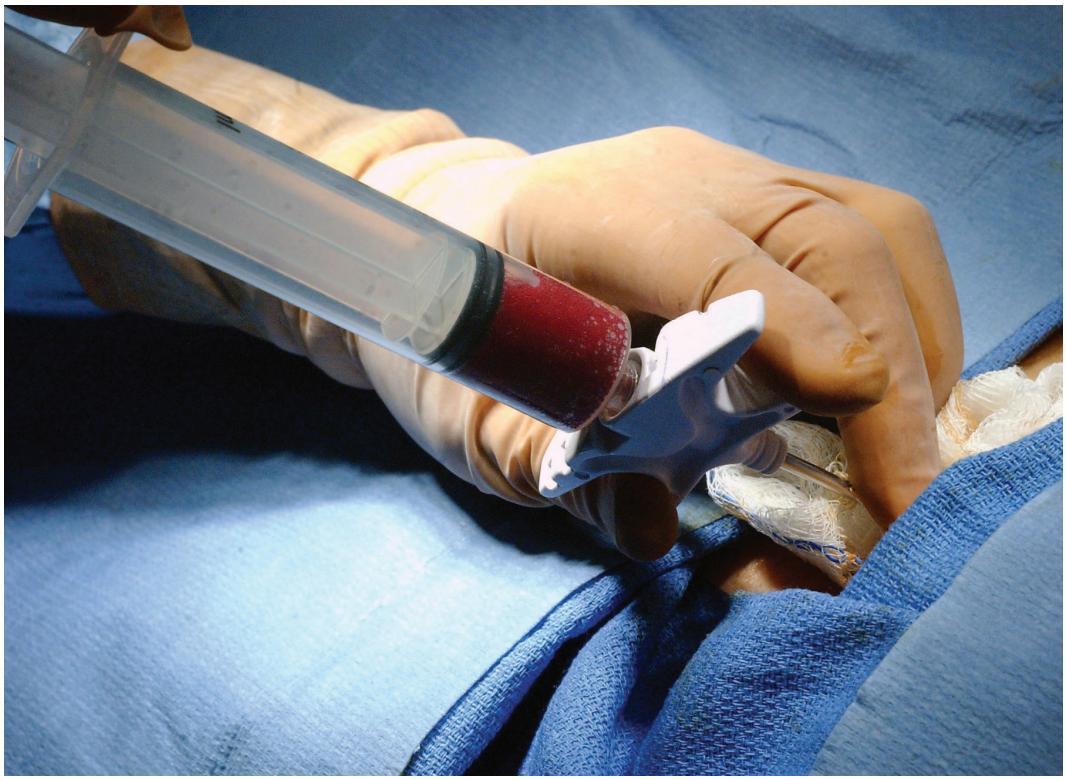
**Tabel 44. Meldingen 'Overige reactie' bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel, 2006-2019**

| | Meldcategorie | | Meldcategorie na herevaluatie | | Beschrijving |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | Overige reactie | 1 | Anafylactische reactie | 1 | Dyspnoe, duizeligheid, rillingen en gastro-intestinale klachten tijdens inlopen autologe PBSC waarvoor zuurstof, clemastine en corticosteroïden |
| | | 1 | Hemolytische reactie | 1 | Temperatuurstijging, koude rilling, pijn, tachypnoe en verlaagd haptoglobine na allogene PBSC met major bloedgroepantagonisme |
| | | 1 | Posttransplantatie koortsreactie | 1 | Temperatuurstijging 2 uur na stamceltransplantatie, herstel binnen 24 uur, geen hemolyse, kweken negatief |
| | | 2 | Volume overbelasting | 1<br>1 | Dyspnoe en saturatiedaling bij infusie autologe PBSC, dialyseafhankelijke patiënt, x-thorax: decompensatio cordis<br>Pijn op de borst tijdens infusie allogeen onverwante PBSC, al langer bestaande dyspnoe d'effort, waarvoor nitroglycerine en furosemide, transplantatie hervat, vervolgens catheterisatie noodzakelijk. Imputabiliteit onwaarschijnlijk |
| | | 2 | Overig gevolg | 1<br>1 | Toediening mogelijk gecontamineerde (lek in zak) eenheid navelstrengbloed, preventief antibiotica, overgevoeligheidsreactie op antibiotica.<br>Nevencategorie bij melding van onvoldoende groei/engraftment bij patiënt met persisterende infectieproblematiek |
| | | 46 | Overige reactie | 5<br>7<br>7<br>4<br>4<br>2<br>4<br>9<br>2<br>1<br>1 | Temperatuurstijging en/of koude rilling, met interval > 2 uur na transplantatie<br>Temperatuurstijging en/of koude rilling bij aanwezigheid van serologische en/of bacteriologische bijzonderheden<br>Voornamelijk neurologische symptomen<br>Dyspnoe, voldoet niet aan criteria voor TRALI/TACO/anafylactische reactie<br>Hypotensieve reactie<br>Hypertensieve reactie<br>Gastro-intestinale klachten<br>Verschillende symptomen, voldoet niet aan criteria voor specifieke categorie<br>Longembolie<br>Acute nierinsufficiëntie<br>Acute hartdood 9 dagen na transplantatie, imputabiliteit onwaarschijnlijk |

Vijf van de 46 overgebleven overige reacties betreffen reacties met uitsluitend temperatuurstijging en/of koude rilling, waarbij niet aan het tijdsinterval van 2 uur na transplantatie wordt voldaan, maar respectievelijk 5 uur, 8 uur, 8 uur, 3 dagen en enkele dagen. Verder valt op dat er relatief veel overige reacties gemeld zijn met voornamelijk neurologische symptomen. Er is onder de bestaande meldcategorieën geen categorie waar neurologische symptomen onderdeel van de reactie zijn. Een mogelijkheid voor toekomstige analyse zou kunnen zijn om de overige reacties in te delen naar de aard van de symptomen (neurologisch, pulmonaal, gastro-intestinaal etc.), zoals deze recent zijn toegevoegd voor de Europese meldingen (zie paragraaf 3.3).

**Voorstel voor toekomstige indeling**

1. Onderzoeken of verlengen tijdsinterval bij meldcategorie Post-transplantatie koortsreactie van 2 naar 8 uur wenselijk is
2. 'Traceerbaarheid niet gewaarborgd' toevoegen als meldcategorie en laten vervallen bij aard voorval
3. Meldcategorie of subcategorie definiëren voor reacties met neurologische verschijnselen
4. Onderzoeken of toevoegen van extra subgroepen in de categorie 'Overige reactie' op basis van waargenomen symptomen wenselijk is.



## 3.6 Overige incidenten en reacties bij weefsels en overige cellen

### Meldingen 'Overig incident' bij weefsels en overige cellen

In de periode 2006-2019 zijn er 72 meldingen in de meldcategorie 'Overig incident' ontvangen bij weefsels en overige cellen. Deze zijn met behulp van de huidige meldcategorieën (2019) opnieuw inhoudelijk beoordeeld en ingedeeld. Met de kennis en categorieën van nu zouden 30 voorvallen in een bestaande specifieke meldcategorie kunnen worden ingedeeld (zie Tabel 45).

**Tabel 45. Meldingen 'Overig incident' bij weefsels en overige cellen, 2006-2019**

| | Meldcategorie | | Meldcategorie na herevaluatie | | Beschrijving |
|---|---|---|---|---|---|
| 72 | Overig incident | 11 | Verlies van cellen of weefsel(s) | 7 | Bij transplantatie verdenking dat het product niet aan alle specificaties van een goed product voldoet en wordt niet getransplanteerd |
| | | | | 2 | Bij transplantatie blijkt dat het product niet aan alle specificaties van een goed product voldoet en wordt niet getransplanteerd |
| | | | | 2 | Bij bewerking preoperatief is het product onbruikbaar geworden |
| | | 8 | Risico overdracht aandoening | 8 | Nagekomen donorinformatie, waarbij product reeds getransplanteerd is |
| | | 5 | Verkeerd product getransplanteerd/ toegepast | 1 | Verkeerd product gedistribueerd |
| | | | | 1 | Verkeerd etiket op product |
| | | | | 1 | Bij transplantatie blijkt dat het product niet aan alle specificaties van een goed product te voldoen |
| | | | | 2 | Nagekomen donorinformatie |
| | | 4 | Bacteriële contaminatie product | 3 | Positieve kweek van het bewaarmedium of transport medium |
| | | | | 1 | Positieve pre-operatieve kweek |
| | | 1 | Bijna ongeluk | 1 | Onterechte uitname van product met malaria risico |
| | | 1 | Overige conta-minatie product | 1 | Positieve kweek van het transport medium |
| | | | Voorstel nieuwe categorie | | |
| | | 7 | | | Traceerbaarheid niet gewaarborgd |
| | | | Voorstel subcategorie 'Overig incident' | | |
| | | 35 | Overig incident | 22 | (Mogelijk) suboptimaal product toegepast/ getransplanteerd |
| | | | | 4 | Onnodige belasting patiënt/donor (nabestaanden) |
| | | | | 3 | Niet product gerelateerd |
| | | | | 2 | (Mogelijk) verminderde kans van slagen door verkeerde procedure |
| | | | | 2 | (Mogelijk) kwaliteitsverlies |
| | | | | 1 | Mislukte donatie |
| | | | | 1 | Toegenomen risico door volgen verkeerde procedure of fout bij juiste procedure |

Zoals reeds beschreven bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel is een deel van de bestaande categorieën in feite een uitkomst (gevolg van een voorval) en zouden derhalve als subcategorie van 'Overig incident' kunnen worden beschreven. Een bestaande categorie, waar meerdere meldingen uit voorgaande jaren in kunnen worden ingedeeld is 'Risico overdracht aandoening'. De definitie van deze categorie is in 2020 aangepast met terugwerkende kracht vanaf 2019, waardoor eerdere meldingen nu ingedeeld worden in deze categorie.

Net als bij reproductieve cellen en weefsels en hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel zijn bij weefsels en overige cellen meerdere voorvallen (7) ingedeeld in een voorgestelde nieuwe categorie: Traceerbaarheid niet gewaarborgd, dit betreft de traceerbaarheid van het weefsel van donor naar ontvanger.

Meer dan de helft van de resterende meldingen in de categorie 'Overig incident' kunnen omschreven worden als '(mogelijk) suboptimaal product toegepast/getransplanteerd'. Het betreffen transplantaten die allereerst voldoen aan de specificaties van een goed product in tegenstelling tot die in de meldcategorie 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast'. Echter tijdens dan wel na transplantatie blijkt dat het product mogelijk niet optimaal is.

## Meldingen 'Overige reactie' bij weefsels en overige cellen

Er zijn 12 meldingen in de categorie 'Overige reactie' ontvangen in de periode 2006-2019. Deze zijn met behulp van de huidige definities van meldcategorieën (2019) opnieuw inhoudelijk beoordeeld en ingedeeld. Tijdens de beoordeling is het opvallend dat de imputabiliteit van tien van 12 meldingen onwaarschijnlijk of zeker niet is (zie Tabel 46).

**Tabel 46. Meldingen 'Overige reactie' bij weefsels en overige cellen, 2006-2019**

| | Meldcategorie | | Meldcategorie na herevaluatie | | Beschrijving |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 | Overige reactie | | Overig gevolg | 1 | Her-transplantatie na niet opklaren van cornea |
| | | | Voorstel subcategorie Overige reactie | | |
| | | 1 | Nieuwe antistofvorming | 1 | Ontvanger ontwikkelt irregulaire bloedgroepantistoffen na gebruik van vermalen heupkop |
| | | 6 | (mogelijk) niet product gerelateerd<br><br>*Imputabiliteit onwaarschijnlijk/-zeker niet* | 1<br>1<br>2<br>1<br>1 | Ontvanger overlijdt aan hartinfarct na huidtransplantatie<br>Algehele malaise bij een mogelijke onderliggende ziekte na huidtransplantatie<br>Lokale huidafwijkingen op afstand van getransplanteerde huid<br>Dermatitis ten gevolge van medisch hulpmiddel na huidtransplantatie<br>Thromboflebitis na huidtransplantatie |
| | | 3 | Immunologische reactie<br><br>*Imputabiliteit onwaarschijnlijk* | 2<br>1 | Na ongecompliceerde OK oedemateuze en geïnfiltreerde cornea<br>Transplantaat sneuvelt door co-morbiditeit bij corneatransplantatie |
| | | 1 | Graft failure<br><br>*Imputabiliteit onwaarschijnlijk* | 1 | Ontvanger overlijdt t.g.v. co-morbiditeit na hartklep-transplantatie |

Wanneer we de meldingen waarvan de imputabiliteit onwaarschijnlijk of zeker niet buiten beschouwing laten, zijn er twee meldingen, waarvan het product/transplantaat een rol zou hebben kunnen gespeeld in de bijwerking, zoals gemeld. Eén van de bijwerkingen zou op basis van onze huidige EC categorie kunnen worden ingedeeld (verhoogde blootstelling aan risico-interventie). De andere melding betreft een zeer zeldzame bijwerking, waarvoor een nieuwe subcategorie niet wenselijk is.

### Voorstel voor toekomstige indeling

1. Traceerbaarheid niet gewaarborgd als categorie toevoegen en laten vervallen bij aard voorval
2. Subcategorie 'Overig incident' definiëren voor (mogelijk) suboptimaal product getransplanteerd/toegepast
3. Er is voor de weefsels geen behoefte om subtypen overige reactie te definiëren.

## 3.7 Samenvatting

In de periode 2006-2019 zijn 228 meldingen ontvangen in de categorie 'Overig incident' en 70 in de categorie 'Overige reactie'. Na herevaluatie en analyse van deze meldingen zijn de volgende voorstellen gedaan:

1. Traceerbaarheid niet gewaarborgd als categorie toevoegen en laten vervallen bij aard voorval
2. Subcategorieën 'Overig incident' maken voor:
   - (Mogelijk) kwaliteitsverlies
   - (Mogelijk) suboptimaal product getransplanteerd/toegepast
3. Subcategorie Overige reactie maken voor:
   - Extra uteriene graviditeit
   - Mola graviditeit
   - Neurologische verschijnselen

4. Onderzoeken of verlengen tijdsinterval bij meldcategorie Post-transplantatie koortsreactie van twee naar acht uur wenselijk is

5. Onderzoeken of toevoegen van extra subgroepen in de categorie Overige reactie op basis van waargenomen symptomen wenselijk is

Indien de voorstellen één tot en met vier doorgevoerd zouden worden zouden van de 228 overig incidenten nog 43 (19%) in deze categorie blijven. Van de 70 overige reacties blijven 39 meldingen (56%) in deze categorie.

HOOFDSTUK 4

# Participatie

De participatie van alle betrokken instellingen aan het TRIP meldsysteem bepaalt in belangrijke mate de kwaliteit van het biovigilantiesysteem. Met participatie wordt enerzijds bedoeld het melden van (ernstige) ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij de toepassing van weefsels en cellen en anderzijds het opgeven van aantallen van iedere soort weefsels en cellen die bewerkt, gedistribueerd en toegepast zijn en het aantal ontvangers dat hiermee behandeld is. Ook de kwaliteit en volledigheid van de bewerkings-, distributie- en gebruikscijfers en meldingen spelen een rol, waarbij de cijfers als noemer voor de meldingen gebruikt kunnen worden om inzicht te geven in de incidentie.

Bij de participatie wordt onderscheid gemaakt tussen twee categorieën instellingen:

1 de weefselinstellingen (waaronder orgaanbanken) die weefsels en cellen ontvangen, eventueel bewerken, bewaren en/of distribueren en
2 de ziekenhuizen, klinieken, zelfstandige behandelcentra behandelcentra en orale 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, preserveren, 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 meer weefselinstellingen.

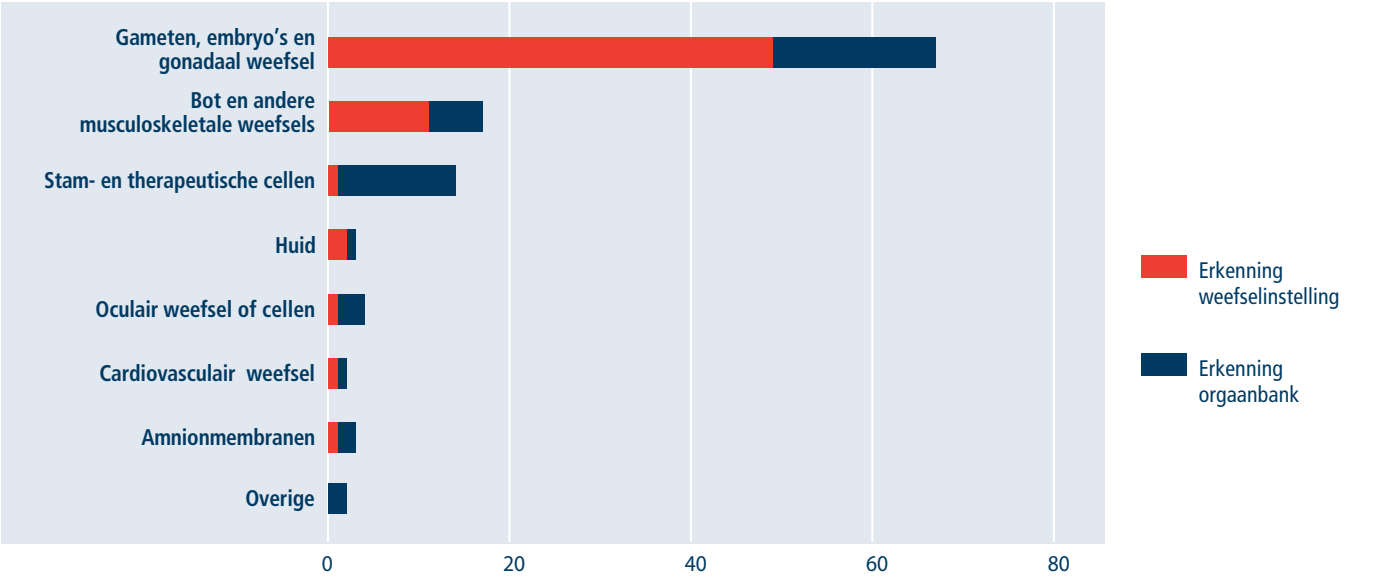
Een weefselinstelling is niet bevoegd weefsels of cellen in ontvangst te nemen direct na het verkrijgen hiervan (uitzondering: semenlaboratoria die alleen partner semen bewerken en direct distribueren). Het in ontvangst nemen van lichaamsmateriaal - na verkrijgen - is voorbehouden aan de weefselinstellingen met een erkenning als orgaanbank. Orgaanbanken mogen, conform artikel 1.1.l van de Wvkl, lichaams-materiaal ook bewerken, bewaren en vrijgeven en mogen geen winstoogmerk hebben, net als weefsel-instellingen. De orgaanbanken zijn dus tegelijkertijd ook weefselinstellingen, echter niet alle weefsel-instellingen zijn orgaanbanken. De activiteiten die een instelling of kliniek uitvoert, bepalen of een erkenning als orgaanbank of als weefselinstelling noodzakelijk is.

Figuur 27 geeft een overzicht van het aantal erkende weefselinstellingen en orgaanbanken in Nederland in 2019 (bron: Farmatec). In een aantal ziekenhuizen zijn meerdere weefselinstellingen en/of orgaanbanken gevestigd. Door sluiten resp. door fusie van twee semenlaboratoria is het aantal weefselinstellingen in ziekenhuizen afgenomen. Ook is één navelstrengbloedbank met erkenning als orgaanbank opgeheven. Door vestiging van een nieuwe zelfstandige weefselinstelling is het aantal daarvan juist toegenomen.

**Figuur 27. Aantal weefselinstellingen en orgaanbanken met erkenning(en) in 2019**

** Orgaanbanken hebben tevens een erkenning als weefselinstelling*

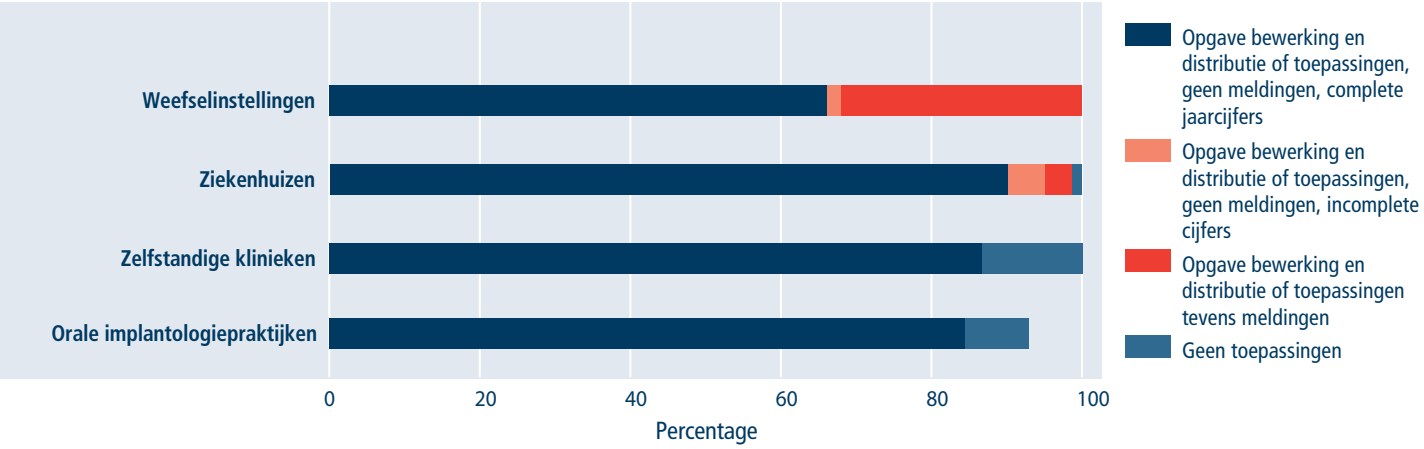
Figuur 28 laat per type lichaamsmateriaal het aantal erkenningen zien dat is afgegeven door Farmatec. Deze organisatie maakt deel uit van het Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg (uitvoeringsorganisatie van het Ministerie van VWS) en verstrekt vergunningen en erkenningen die betrekking hebben op geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, bloedproducten en lichaamsmateriaal. Sommige weefselinstellingen of orgaanbanken hebben erkenningen voor meerdere soorten weefsels of cellen. In Figuur 29 is het percentage weefselinstellingen te zien dat informatie heeft verstrekt over bewerking en distributie, en daarover zo nodig vigilantiemeldingen heeft gedaan.




**Figuur 28. Aantal erkenningen als weefselinstelling of orgaanbank per type lichaamsmateriaal 2019**

## 4.2 Instellingen waar menselijk lichaamsmateriaal wordt toegepast

In 2019 zijn 81 ziekenhuizen, 15 klinieken en zelfstandige behandelcentra en 59 orale implantologie-praktijken, die menselijke weefsels toepassen 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 2019. Eén ziekenhuis, twee zelfstandige behandelcentra en vijf orale implantologiepraktijken hebben aangegeven dat zij in 2019 geen menselijke weefsels en/of cellen hebben getransplanteerd of toegepast of alleen direct autoloog botweefsel hebben toegepast. De participatie van alle zorginstellingen tezamen is 98% (152 van 155). Figuur 29 toont het percentage instellingen en praktijken dat informatie heeft verstrekt over getransplanteerde of toegepaste weefsels en/of cellen.




**Figuur 29. Participatie van instellingen en praktijken betrokken bij biovigilantie in 2019**

*Weefselinstellingen n=103*
*Ziekenhuizen n=81*
*Zelfstandige klinieken n=15*
*Orale implantologie praktijken die hebben aangegeven doorgaans menselijk lichaamsmateriaal toe te passen n=59*

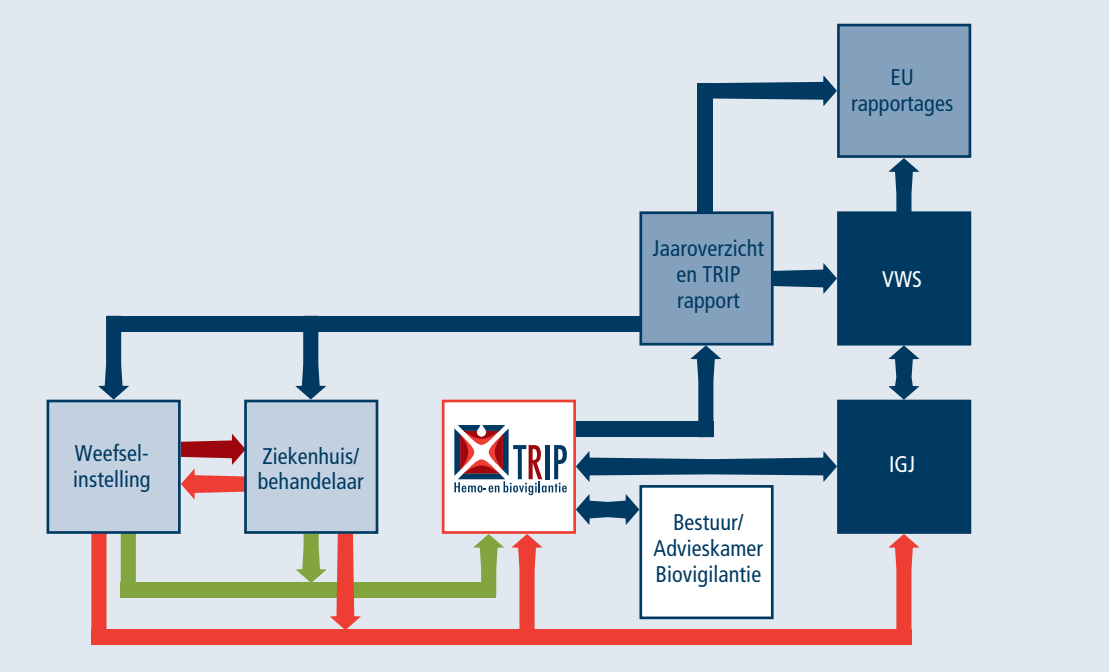
BIJLAGE 1

# Over TRIP

De Stichting TRIP (Transfusie- en Transplantatiereacties in patiënten) is in 2001 opgericht ten behoeve van de hemovigilantie. In 2006 is TRIP, op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) projectmatig gestart met de dataverzameling ten behoeve van de biovigilantie. Met ingang van 2012 is biovigilantie een structurele taak van TRIP 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, die geïmplementeerd is in de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal en het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006). Dit wordt biovigilantie genoemd en betreft het systematisch monitoren van (ernstige) voorvallen en bijwerkingen in de gehele transplantatieketen van menselijk lichaamsmateriaal, met als uiteindelijk doel te komen tot een veiliger en effectiever gebruik van weefsels, cellen en organen.

Het TRIP meldsysteem voor ongewenste voorvallen en bijwerkingen die optreden bij het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal, sluit aan bij de vereisten in de Nederlandse en Europese wetgeving.
Met het online meldsysteem kunnen ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen tegelijkertijd aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) worden gemeld. De IGJ is de bevoegde autoriteit namens het Ministerie van VWS. Deze wettelijke meldingsplicht geldt voor weefselinstellingen conform de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl) en het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006.
Het Eisenbesluit is in 2012 aangepast op basis van de Europese Richtlijn 2010/53/EG. Figuur 30 toont het stroomschema van zowel ernstige als niet ernstige meldingen in de Nederlandse gezondheidzorg.




**Figuur 30. Stroomschema t.a.v. meldingen en rapportages**

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

## Werkwijze

TRIP is een onafhankelijke stichting die opereert in samenwerking met gebruikers van menselijke 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. TRIP verzorgt de verplichte jaaroverzichten van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen, die via het Ministerie van VWS aan de Europese Commissie gestuurd worden.

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

TRIP wordt ondersteund door een Advieskamer voor het werkterrein biovigilantie, waarin de betrokken (beroeps)organisaties en specialismen zijn vertegenwoordigd. De Advieskamer voorziet het bestuur en de medewerkers van Bureau TRIP van vakinhoudelijk en strategisch advies ten aanzien van biovigilantie.
De Advieskamer beoordeelt anoniem de binnengekomen meldingen en adviseert ten aanzien van de jaarrapportages. Indien een melding door de Advieskamer als ernstig wordt beoordeeld en deze niet aan de IGJ is gemeld, zal TRIP de melder op de verplichtingen ten aanzien van het melden aan de IGJ wijzen (zie Bijlage 2, Melden aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd).

BIJLAGE 2

# 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).

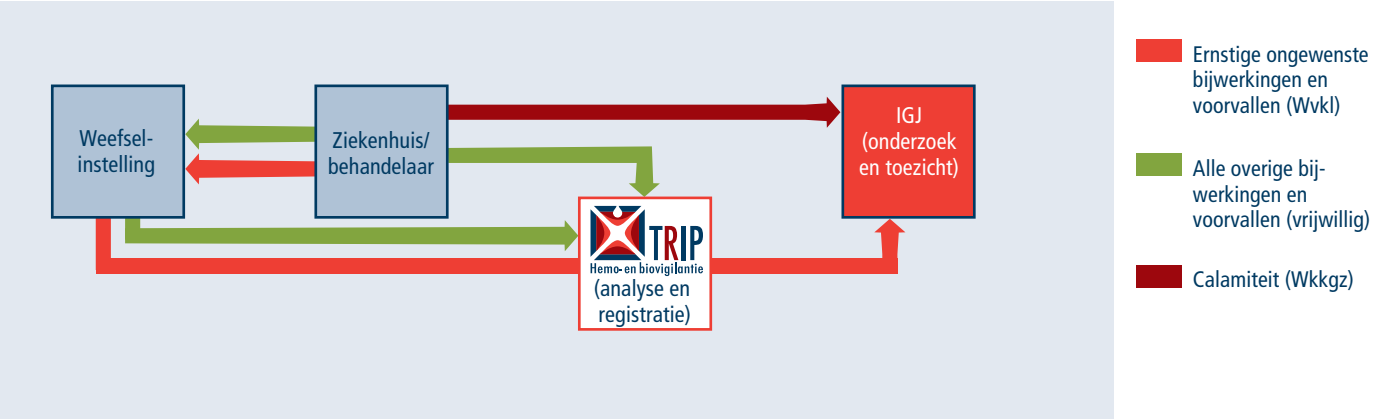
## Ziekenhuizen, klinieken en praktijken

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 ontdubbeld.
Indien sprake is van een calamiteit (mogelijk) veroorzaakt door menselijk 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 menselijke weefsels of cellen transplanteren, waarin het melden van voorvallen en bijwerkingen aan TRIP en de IGJ verduidelijkt wordt. In Figuur 31 wordt schematisch de meldingsroute weergegeven.




**Figuur 31. 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.

BIJLAGE 3

# 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 47 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 47. 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 donor(s) (niet partner)
- 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 48 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 48. 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 (GCSF) 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 menselijk 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'.

BIJLAGE 4

# Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen

(CONFORM EU WETGEVING)

In Tabel 49 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige bijwerkingen en voorvallen die in 2019 gemeld zijn en betrekking hebben op menselijke weefsels of cellen. In totaal zijn 41 meldingen beoordeeld als ernstig. Dit zijn 30 ernstige voorvallen, acht ernstige bijwerkingen en drie ernstige donatiecomplicaties.

**Tabel 49. Overzicht van ernstige meldingen in 2019**

| Type | Ernstige bijwerking | Ernstig voorval | Ernstige donatie-complicatie | Totaal ernstige meldingen |
|---|---|---|---|---|
| Semen | 2 | 8 | 0 | 10 |
| Oöcyten | 0 | 6 | 3 | 9 |
| Embryo's | 2 | 3 | 0 | 5 |
| HSC en therapeutische cellen | 3 | 5 | 0 | 8 |
| Oculair weefsel | 0 | 7 | 0 | 7 |
| Musculoskeletale weefsels | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Cardiovasculair weefsel | 0 | 1 | 0 | 1 |
| **Totaal** | **8** | **30** | **3** | **41** |

Voorvallen gevolgd door een ernstige bijwerking of met een ernstig gevolg, worden door TRIP bij ernstige voorvallen ingedeeld. Deze meldingen worden aan de Europese Commissie (EC) opgegeven als ernstige bijwerkingen. Hieronder vallen o.a. bewezen en mogelijke overerving van een congenitale afwijking bij het gebruik van donor gameten of -embryo's, post-transplantatie besmetting van de ontvanger met een micro-organisme waarvoor behandeling of verlengde opname nodig is, hertransplantatie na transplantatie met een verkeerd product of extra mobilisatie, aferese of beenmergpuncties voor autologe stamceltransplantatie(s) en een afgebroken ingreep waarbij de patiënt al onder narcose is of geconditioneerd is voor transplantatie.

Een nagekomen bijwerking bij HSC en een ernstig voorval bij oculair weefsel is tevens aan de EC gerapporteerd.

BIJLAGE 5

# Lijst van begrippen en afkortingen

| | |
|---|---|
| AD | Amenorroeduur (zwangerschapsduur) |
| Aferese | Bloedafnametechniek waarbij één of meer bloedbestanddelen machinaal uit het bloed worden verwijderd en de overige bloedbestanddelen teruggegeven worden aan de donor/patiënt |
| Allogeen | Afkomstig van een donor (genetisch niet-verwante persoon) |
| ATMP | Advanced Therapy Medicinal Product |
| Autoloog | Lichaamseigen of bij een en dezelfde persoon verwijderd en toegepast |
| CAA | Cerebrale amyloïd angiopathie |
| CAR-T | Chimere Antigen Receptor T-cellen |
| Chondrocyten | Kraakbeencellen |
| Cryopreservatie | Invriezen en vervolgens bewaren van weefsels en cellen |
| *Cutibacterium acnes* | Voorheen *Propionibacterium acnes* |
| Distribueren | Het transporteren en het afleveren van lichaamsmateriaal |
| DLI | Donor lymfocyten infusie |
| DMEK | Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty |
| DMSO | Dimethylsulfoxide |
| EC | Europese Commissie |
| EH | Eenheid |
| ET | Embryotransfer |
| 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 |
| IC | Intensive Care afdeling |
| 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 |
| Matchis | Het Nederlandse centrum voor stamceldonoren |
| MESA | Microchirurgische epididymale sperma aspiratie |
| Morbiditeit | Mate van ziekte |
| Mortaliteit | Overlijden |

| | |
|---|---|
| NL | Nederland |
| NTS | Nederlandse Transplantatie Stichting |
| 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 | Preïmplantatie genetische diagnostiek |
| PID | Pelvic inflammatory disease |
| PKU | Phenylketonurie (stofwisselingsziekte) |
| Postpartum | Na de bevalling |
| Sanquin | Bloedvoorziening Nederland |
| SAR | Severe adverse reaction |
| SEH | Spoedeisende hulp |
| Semen | Sperma of zaadcellen |
| SoHO V&S | Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (EU project 2010-2013) |
| TACO | Transfusion associated circulatory overload – Volume overbelasting |
| TC-TIL | Tumor infiltrerende lymfocyten |
| TESE | Testiculaire sperma-extractie |
| TRALI | Transfusion related acute lung injury |
| Verkrijgen | Een proces waardoor lichaamsmateriaal of een gedoneerd orgaan beschikbaar komt |
| VWS | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |
| Weefselinstelling | Een weefselbank, een ziekenhuisafdeling of een andere instantie waar werkzaamheden met betrekking tot het bewerken, preserveren, 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

TRIP
Hemo- en biovigilantie