

TRIP RAPPORT 2020

# BIOVIGILANTIE

UITGEBREIDE VERSIE



# **TRIP RAPPORT 2020**

## **BIOVIGILANTIE**

### **UITGEBREIDE VERSIE**



Het TRIP rapport 2020 Biovigilantie verschijnt onder redactie en verantwoordelijkheid van de Stichting TRIP  
(Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten).

## Dagelijks Bestuur

### Stichting TRIP

Prof. Dr. J.J. Zwaginga  
Dr. K.M.K. de Vooght  
Dr. D.H. van de Kerkhof

### Functie

Voorzitter  
Penningmeester  
Secretaris

## Advieskamer Biovigilantie

|                              |                                                                                             |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. J.J.C. Arts              | Nederlandse Orthopaedische Vereniging                                                       |
| Prof. Dr. A. Brand           | Nederlandse Internisten Vereniging                                                          |
| Dr. A.L. de Goede            | Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers                                            |
| Drs. L.B. van Groningen      | Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie                                             |
| Dr. J.P. van Kats            | ETB-BISLIFE, divisie musculoskeletale weefsels, vice-voorzitter Advieskamer Biovigilantie   |
| 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                     |
| Dr. L.M. Putman              | Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie                                                 |
| Dr. C.D. Richters            | Weefselexpert advieskamer (tot 1 januari 2021)                                              |
| Dr. W.J. Rijnveld            | Nederlands Oogheelkundig Gezelschap                                                         |
| Dr. I. Schipper              | Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, voorzitter Advieskamer Biovigilantie |
| 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. L.A. Boven           | Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen                  |
| Drs. Y.M.A.W. van Kooij  | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (vanaf februari 2020) |
| Dr. D.C. Thijssen-Timmer | Executive Committee 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 vigilentie               |
| M.J. Happel-van 't Veer          | Coördinator biovigilantie         |
| Drs. S.E. Matlung                | Arts veiligheid lichaamsmateriaal |
| Dr. L.L. de Jonge                | Arts veiligheid lichaamsmateriaal |
| I.C. van Veen-Rottier            | Office manager                    |
| Drs. R.P.B. Tonino               | Onderzoeker in opleiding          |

# INHOUD

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Inleiding</b>                                                                | <b>4</b>  |
| <b>Bevindingen en aanbevelingen</b>                                             | <b>5</b>  |
| <b>1 Meldingen 2020</b>                                                         | <b>7</b>  |
| 1.1 Geregistreerde meldingen 2020                                               | 7         |
| 1.2 Nagekomen meldingen                                                         | 8         |
| <b>2 Weefsels en cellen</b>                                                     | <b>9</b>  |
| 2.1 Reproductieve cellen en weefsels                                            | 9         |
| 2.2 Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel                | 21        |
| 2.3 Bot en andere musculoskeletale weefsels                                     | 28        |
| 2.4 Oculair weefsel                                                             | 32        |
| 2.5 Cardiovasculair weefsel                                                     | 34        |
| 2.6 Huid                                                                        | 36        |
| 2.7 Overige weefsels en cellen                                                  | 37        |
| <b>3 Participatie</b>                                                           | <b>39</b> |
| 3.1 Weefselinstellingen                                                         | 39        |
| 3.2 Instellingen waar menselijk lichaamsmateriaal wordt toegepast               | 40        |
| <b>Bijlagen</b>                                                                 |           |
| A Over TRIP                                                                     | 42        |
| B Het melden van voorvallen en bijwerkingen                                     | 44        |
| C Definities en meldcriteria                                                    | 46        |
| D Overzicht van de verplichte meldingen van ernstige bijwerkingen en voorvallen | 48        |
| E Lijst van begrippen en afkortingen                                            | 49        |

# INLEIDING

**Met dit TRIP rapport 2020 Biovigilantie wordt voor het veertiende achtereenvolgende jaar verslag gedaan van meldingen van voorvallen en bijwerkingen, die optreden in de keten van bereiding en toepassing van menselijke weefsels en cellen. Daarnaast wordt er een beeld gegeven van de aantallen beschikbare en gebruikte cel- en weefselproducten voor transplantatie en van weefsel- en zorginstellingen die participeren in het nationale biovigilantie netwerk.**

De COVID-19-pandemie heeft in 2020 de gezondheidszorg bijzonder geraakt. Als gevolg van de maatregelen rondom de pandemie zien we dat er een tijdelijke daling is opgetreden in de aantallen donaties en toepassingen van humaan lichaamsmateriaal. In 2020 zijn 99 meldingen van bijwerkingen en voorvallen met lichaamsmateriaal ingestuurd, wat in lijn is met voorgaande jaren. De verhouding meldingen voorvallen versus bijwerkingen (5,7:1) en het aantal ernstige meldingen (43) zijn eveneens constant gebleven over de laatste jaren. Er zijn 14 nagekomen meldingen uit 2019, die in dit rapport verder besproken zullen worden.

De COVID-19-pandemie heeft de fertiliteitszorg in Nederland in sterke mate beïnvloed door het tijdelijk stilleggen van de fertiliteitsprogramma's. Het grootste aantal meldingen valt in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. In 2020 is, voor het eerst sinds 2012, geen melding ontvangen van 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' bij de geassisteerde voortplanting. De helft van de nagekomen meldingen betreft een voorval met meldcategorie 'congenitale afwijking'. Dit kan verklaard worden doordat onderzoek naar een congenitale afwijking tijd kost, waardoor de melding niet voor sluitingsdatum van het jaarrapport afgerond kan worden.

In 2020 zijn er 28 meldingen ontvangen betreffende hematopoëtische stamcellen (2019: 36), waaronder twee ernstige bijwerkingen. In totaal betroffen 11 meldingen 'Bacteriële contaminatie product', waarvan zeven bij beenmerg. Net als in 2019 is het grootste aantal meldingen in deze meldcategorie geregistreerd bij de hematopoëtische stamcellen. Er is een toename van het aantal gedistribueerde eenheden te zien ten opzichte van 2019, waarbij het aantal toepassingen gelijk is gebleven. Dit wordt mogelijk verklaard door de COVID-19-pandemie, waarbij vaker gekozen is voor het cryopreserveren van transplantaten waarbij de transplantaten in kleinere eenheden verdeeld en gedistribueerd worden.

Aangaande weefsels en overige cellen wordt in 2020 een stijging van de meldingen ten aanzien van musculoskeetaal weefsel gezien (van 8 naar 20), waarvan acht meldingen betrekking hebben op het kweken/verwerken van menselijke cellen tot ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products). Evenals in 2019 hebben enkele instellingen op vrijwillige basis toepassing van ATMP opgegeven bij de sectoren musculoskeetaal weefsel en hematopoëtische stamcellen en overige cellen met therapeutisch doel. Er is echter nog geen sluitende regelgeving betreffende het melden van incidenten of het opgeven van toepassingscijfers. Dit wordt verder toegelicht in dit rapport.

Er wordt een minimale daling van de distributie en toepassing van bot, ander musculoskeetaal weefsel en oculair weefsel gezien. Dit wordt deels verklaard door tijdelijke afschaling van de zorg in verband met de COVID-19-pandemie, wat heeft geleid tot minder electieve (onder andere orthopedische) operaties en minder corneadonaties.

Stichting TRIP wil graag haar waardering uitspreken voor de onmisbare inzet van alle betrokkenen in het veld die deze rapportage mogelijk hebben gemaakt. Door de zorgvuldige monitoring, door de analyses en door de samenwerking kan dit rapport bijdragen aan het in kaart brengen en het verhogen van de veiligheid en kwaliteit van de gehele keten van donatie tot transplantatie van menselijk lichaamsmateriaal.



# BEVINDINGEN EN AANBEVELINGEN

## Bevindingen 2020

- 1 De participatie van weefselinstellingen (bepaald als het aantal instellingen dat jaarcijfers opgeeft) was 99% (111 van 112 instellingen) en van transplanterende instellingen 94% (147 van 156 instellingen).
- 2 In 2020 zijn 99 meldingen ontvangen, waarvan 41 ernstige voorvallen of bijwerkingen. Deze aantallen zijn absoluut gezien in lijn met de meldingen van voorgaande jaren.
- 3 Na de sluitingsdatum van het rapport 2019 zijn 14 meldingen over het jaar 2019 ontvangen. Twaalf nagekomen meldingen vallen onder reproductieve cellen en weefsels, twee meldingen onder bot en andere musculoskeletale weefsels.
- 4 Tijdens de COVID-19-pandemie is de (electieve) zorg gedurende meerdere maanden afgeschaald. Een daling is waargenomen in het aantal bewerkingen en toepassingen bij geassisteerde voortplanting.
- 5 In 2020 zijn bij geassisteerde voortplanting, voor het eerst sinds 2012, geen meldingen ontvangen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast'.
- 6 Er is in 2020 bij perifere bloedstamcellen sprake van een toename van het aantal gedistribueerde allogene eenheden. Dit heeft te maken met het tijdelijk cryopreserveren van deze transplantaten vanwege de COVID-19-pandemie. Bij cryopreservatie wordt een stamceltransplantaat in kleinere porties gesplitst dan bij verse toediening van een transplantaat het geval is.
- 7 Het totaal aantal ontvangers van stamceltransplantaten in 2020 is vergelijkbaar met 2019.
- 8 Het aantal instellingen dat toepassing van CAR T/TCR-cellen opgeeft is toegenomen van vier in 2019 naar zeven in 2020 (opgave is op vrijwillige basis). Drie meldingen werden ontvangen met betrekking tot deze therapeutische cellen, die vallen onder de Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's).
- 9 Door de COVID-19-pandemie hebben gedurende de eerste helft van 2020 minder weefseldonaties plaatsgevonden in Nederland. Bij de solide weefsels is een minimale daling van de toepassing van heupkoppes en cornea's waargenomen. Toepassing van de overige typen weefsels heeft op een vergelijkbaar niveau met 2019 plaatsgevonden.
- 10 Er is ondanks de beperkte afschaling van orthopedische ingrepen als gevolg van de COVID-19-pandemie een aanzienlijke stijging van het aantal meldingen over botweefsel. Sinds 2016 zijn met betrekking tot dit weefseltype uitsluitend voorvallen gemeld.
- 11 Er is een stijging te zien in het aantal meldingen bij overige musculoskeletale weefsels. Een aantal hiervan betreft voorvallen bij het kweken van autologe chondrocyten, waarbij er te veel bijproduct was met als gevolg dat er een nieuw biopt verkregen moest worden.

## Aanbevelingen 2020

- 1 De volledigheid en juistheid van jaaropgaven van weefselinstellingen, orgaanbanken en transplanterende instellingen dient verbeterd te worden. Dit dient vanuit TRIP begeleid te worden met verduidelijking van definities, geven van scholing en aanpassen en optimaliseren van de jaarcijferformulieren.
- 2 Voor de gebruikers van nieuwe producten en geneesmiddelen bereid uit humaan lichaamsmateriaal zoals ATMP's, moeten in samenspraak met IGJ, Lareb en VWS eenduidige en heldere instructies opgesteld worden voor de criteria en routing van het melden van bijwerkingen en voorvallen.
- 3 Om de ernst van het verlies van lichaamsmateriaal te kunnen vaststellen dienen definities over schaarste van een weefsel- of celsoort overeengekomen te worden. Aan de hand daarvan kan beoordeeld worden of het opgetreden verlies leidt tot (potentieel) ernstige gevolgen voor de beoogde ontvangers.

## Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen in het TRIP rapport 2019

In het TRIP rapport Biovigilantie 2019 zijn drie aanbevelingen gedaan. De aanbevelingen en de eventuele ontwikkelingen worden hieronder vermeld.

- 1 Om de volledigheid van de toepassingscijfers te bevorderen moeten ondersteunende materialen en scholing ontwikkeld en aangeboden worden.  
**Ontwikkeling:** Er is in 2020, vanwege de COVID19-pandemie, geen scholing geweest t.a.v. de toepassingscijfers.
- 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.  
**Ontwikkeling:** In 2020 waren er drie meldingen 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' (oculair en musculoskeletaal weefsel). Dit waren allen geen identificatiefouten. De drie meldingen van identificatiefouten in 2020 zijn geregistreerd/ontvangen in de categorieën 'Bijna ongeluk' en 'Verlies van cellen of weefsels(s)' (gameten en embryo's en musculoskeletaal weefsel).
- 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.  
**Ontwikkeling:** Vanwege de COVID-19-pandemie is het jaar 2020 geen representatief jaar voor het bepalen van schaarste. Zie Aanbeveling 3.

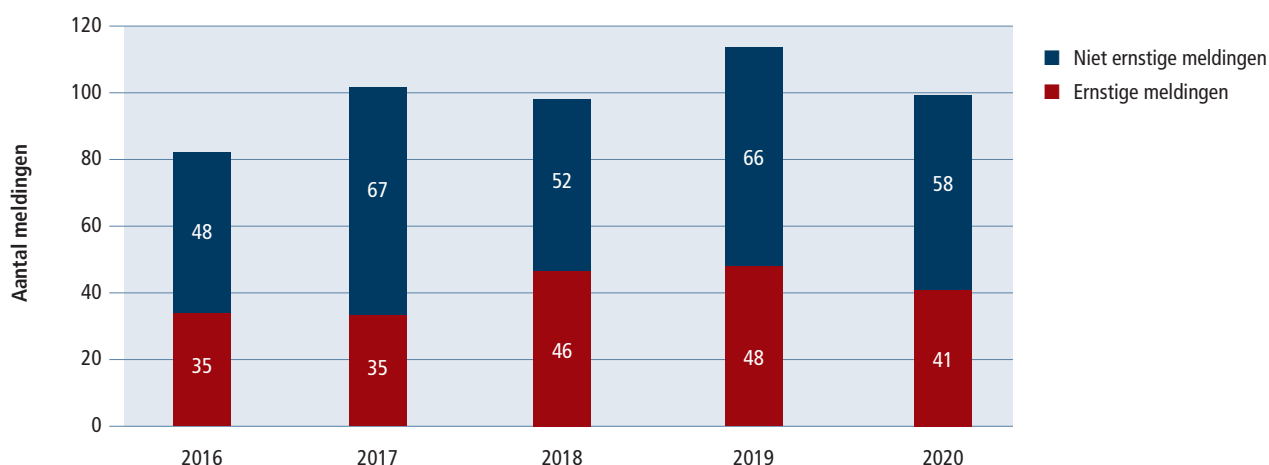
# 1 MELDINGEN 2020

## 1.1 Geregistreerde meldingen 2020

Het aantal meldingen van voorvallen en bijwerkingen bij het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren, distribueren en toepassen van humane weefsels en cellen is gelijk aan de afgelopen vijf jaar (gemiddeld 99) wat te zien is in Figuur 1. Het zijn 84 voorvallen (85%) en 15 bijwerkingen (15%), waaronder vier donatiecomplicaties. De meeste voorvallen en bijwerkingen (43%, 43 van de 99 meldingen) zijn gemeld bij geassisteerde voortplanting (zie Figuur 2a en b). Van het totale aantal meldingen zijn 41 meldingen (41%) 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 2020 en de EU-rapportage was 1 maart 2021. Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal meldingen in 2020 per type menselijk lichaamsmateriaal en ernst.

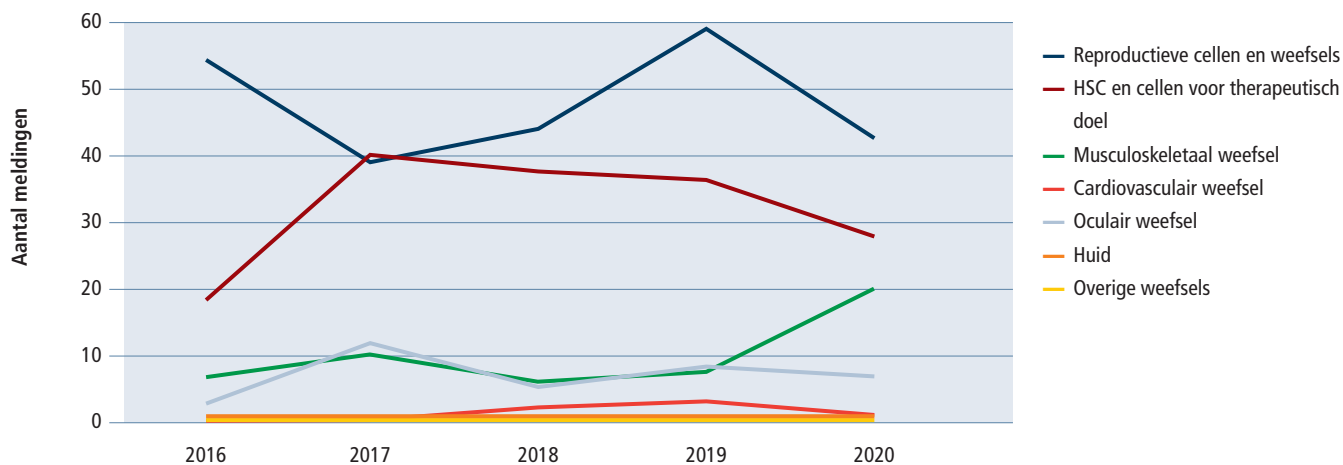
**Tabel 1** Overzicht meldingen per type weefsel of cellen in 2020

| Weefsel- of celtype                                          | Totaal    | Ernstig   | Voorvallen             | Bijwerkingen          | Donatiecomplicaties  |
|--------------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Reproductieve cellen en weefsels                             | 43        | 25        | 38 (20 ernstig)        | 2 (2 ernstig)         | 3 (3 ernstig)        |
| Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel | 28        | 2         | 18 (0 ernstig)         | 9 (2 ernstig)         | 1 (0 ernstig)        |
| Bot en ander musculoskeletaal weefsel                        | 20        | 8         | 20 (8 ernstig)         | 0                     |                      |
| Huid                                                         | 0         | 0         | 0                      | 0                     |                      |
| Oculair weefsel                                              | 7         | 6         | 7 (6 ernstig)          | 0                     |                      |
| Cardiovasculair weefsel                                      | 1         | 0         | 1 (0 ernstig)          | 0                     |                      |
| Overige weefsels en cellen                                   | 0         | 0         | 0                      | 0                     |                      |
| <b>Totaal</b>                                                | <b>99</b> | <b>41</b> | <b>84 (34 ernstig)</b> | <b>11 (4 ernstig)</b> | <b>4 (3 ernstig)</b> |

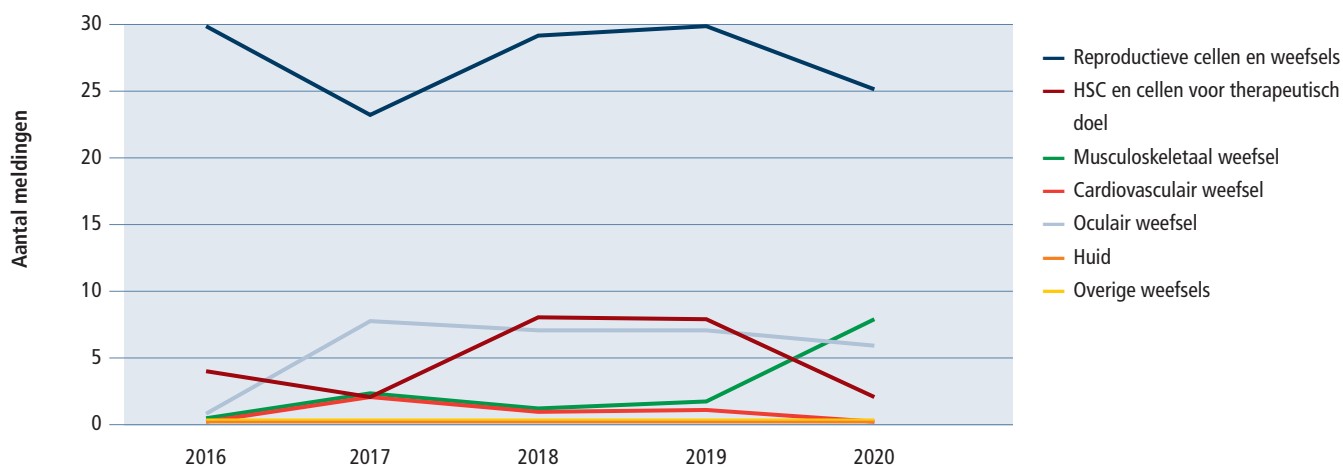


**Figuur 1** Aantal ontvangen meldingen in de periode 2016-2020





**Figuur 2a** Aantal meldingen per weefsel/celtype per meldjaar, 2016-2020



**Figuur 2b** Aantal ernstige voorvallen en bijwerkingen per meldjaar, 2016-2020

## 1.2 Nagekomen meldingen

Na de sluitingsdatum van het Biovigilantie rapport 2019 zijn nog 14 meldingen ontvangen, allen uit 2019. 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 meldingen van 2019 in het rapport van 2020

| Weefsel- of celtype                   | Meldcategorie         | Totaal | Ernstig |
|---------------------------------------|-----------------------|--------|---------|
| Donor semen                           | Congenitale afwijking | 6      | 3       |
| Partner semen                         | Bijna ongeluk         | 1      | 1       |
| Donor semen                           | Overig incident       | 1      | 0       |
| Testiculair weefsel                   | Overig incident       | 1      | 1       |
| Embryo                                | Overig incident       | 1      | 0       |
| Embryo                                | Verlies van cellen    | 1      | 1       |
| Oöcyten                               | Overig incident       | 1      | 0       |
| Bot en ander musculoskeletaal weefsel | Verlies van weefsel   | 2      | 1       |

## 2 WEEFSELS EN CELLEN

### 2.1 Reproductieve cellen en weefsels

In 2020 staan in Nederland 15 IVF-laboratoria met erkenning als orgaanbank geregistreerd. Hier worden zowel intra-uteriene inseminatie (IUI), als in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) bewerkingen uitgevoerd. Er zijn 47 semenlaboratoria met erkenning als weefselinstelling, veelal klinisch chemische laboratoria, waar alleen semen wordt bewerkt voor intra-uteriene inseminatie (IUI) met partner semen. Daarnaast hebben vier semenlaboratoria een erkenning als orgaanbank en mogen hiermee ook (donor) semen in ontvangst nemen na verkrijgen, bewerken en bewaren.

#### Bewerking, distributie en toepassing

Tabel 3 en 4 tonen de cijfers op basis van de jaaropgaven voor bewerking, distributie en toepassing van de reproductieve cellen en weefsels. Bij de analyse van de jaarcijfers is naar voren gekomen dat er verschillen bestaan tussen instellingen in de interpretatie van de definitie van bewerking, distributie en toepassing van reproductieve weefsels. Dit heeft geleid tot aanbeveling 1.

**Tabel 3 a-b-c** Bewerking en distributie van reproductieve cellen en weefsels in 2020

| Type semen en testiculair weefsel            | Weefselinstellingen | Eenheid         | Bewerkt |        |           | Gedistribueerd |       |           |
|----------------------------------------------|---------------------|-----------------|---------|--------|-----------|----------------|-------|-----------|
|                                              |                     |                 | Uit NL  | Uit EU | Buiten EU | In NL          | In EU | Buiten EU |
| Partner semen vers en cryo                   | 66                  | Monster         | 36.281  | 378    | 0         | 29.689         | 451   | 0         |
| Donor semen vers en cryo                     | 20                  | Monster/rietjes | 5.480   | 5.478  | 0         | 9.931          | 35    | 0         |
| Partner semen MESA/PESA of TESE vers en cryo | 10                  | Punctie/biopt   | 767     | 1      | 0         | 584            | 98    | 0         |
| Donor semen MESA/PESA of TESE vers en cryo   | 0                   | Punctie/biopt   | 0       | 0      | 0         | 0              | 0     | 0         |
| Testiculair weefsel                          | 1                   | Transplantaat   | 5       | 0      | 0         | 0              | 0     | 0         |

| Type oöcyten en ovarieel weefsel | Weefselinstellingen | Eenheid       | Bewerkt |        |           | Gedistribueerd* |        |           |
|----------------------------------|---------------------|---------------|---------|--------|-----------|-----------------|--------|-----------|
|                                  |                     |               | Uit NL  | Uit EU | Buiten EU | In NL           | In EU  | Buiten EU |
| Eigen oöcyten vers en cryo       | 15                  | Oöcyt         | 100.924 | 0      | 0         | N.v.t.          | N.v.t. | N.v.t.    |
| Donor oöcyten vers en cryo       | 12                  | Oöcyt         | 1.842   | 0      | 0         | N.v.t.          | N.v.t. | N.v.t.    |
| Ovarieel weefsel                 | 4                   | Transplantaat | 497     | 0      | 0         | 21              | 0      | 0         |

| Type embryo's                         | Weefselinstellingen | Eenheid | Bewerkt |        |           | Gedistribueerd |       |           |
|---------------------------------------|---------------------|---------|---------|--------|-----------|----------------|-------|-----------|
|                                       |                     |         | Uit NL  | Uit EU | Buiten EU | In NL          | In EU | Buiten EU |
| Embryo's eigen oöcyt en partner semen | 15                  | Embryo  | 40.802  | 0      | 16        | 22.210         | 27    | 16        |
| Embryo's eigen oöcyt en donor semen   | 15                  | Embryo  | 3.503   | 20     | 0         | 1.861          | 4     | 0         |
| Embryo's donor oöcyt en partner semen | 12                  | Embryo  | 411     | 0      | 0         | 206            | 0     | 0         |
| Embryo's gedoneerd                    | 5                   | Embryo  | 390     | 0      | 0         | 112            | 0     | 0         |

\* Oöcyten worden niet gedistribueerd voor directe toepassing bij de mens, derhalve worden voor oöcyten geen distributiecijfers opgegeven

**Tabel 4** Toepassing van reproductieve cellen en weefsels in 2020

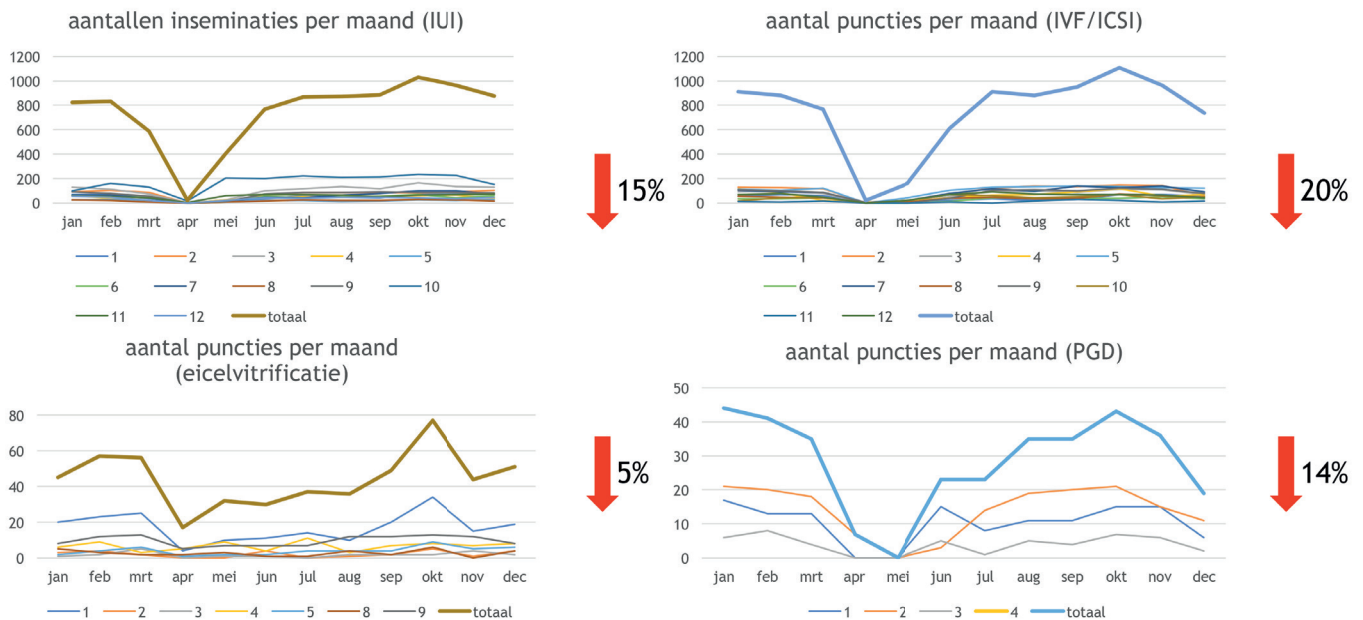
| Type                                             | Ziekenhuizen/<br>klinieken | Ontvangers | Eenheid       | Transplantaten |        |            | Totaal |
|--------------------------------------------------|----------------------------|------------|---------------|----------------|--------|------------|--------|
|                                                  |                            |            |               | Uit NL         | Uit EU | Uit non EU |        |
| Partner semen vers en cryo                       | 66                         | 10.017     | Inseminatie   | 23.196         | 3      | 0          | 23.199 |
| Donor semen vers en cryo                         | 21                         | 2.966      | Inseminatie   | 5.551          | 5.919  | 0          | 11.470 |
| Embryo's eigen oöcyt en partner semen            | 15                         | 11.921     | Embryo        | 21.858         | 10     | 1          | 21.869 |
| Embryo's eigen oöcyt en donor semen              | 15                         | 1.023      | Embryo        | 1.864          | 4      | 0          | 1.868  |
| Embryo's donor oöcyt en partner semen            | 11                         | 121        | Embryo        | 195            | 0      | 0          | 195    |
| Embryo's donor oöcyt en donor semen of gedoneerd | 3                          | 27         | Embryo        | 117            | 0      | 0          | 117    |
| Ovarieel weefsel                                 | 2                          | 4          | Transplantaat | 21             | 0      | 0          | 21     |
| Testiculair weefsel                              | 0                          | 0          | Transplantaat | 0              | 0      | 0          | 0      |

### COVID-19-pandemie

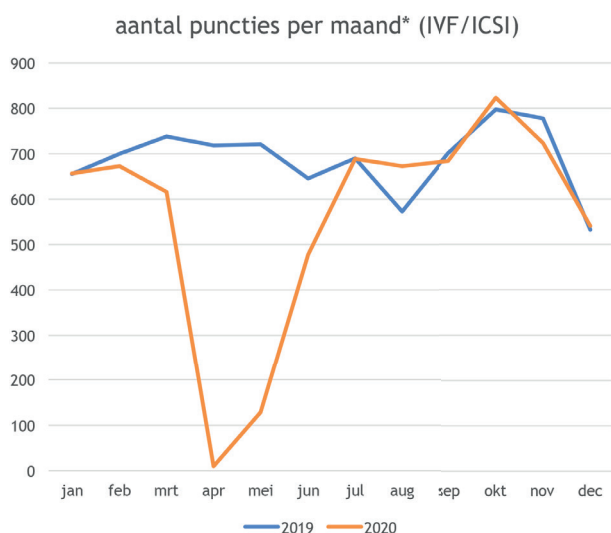
In 2020 heeft de fertiliteitszorg grote gevolgen ondervonden van de COVID-19-pandemie. Op 11 maart 2020 heeft de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) een advies uitgebracht om niet-noodzakelijke zorg af te schalen. Dit om capaciteit voor de IC en klinische opvang van COVID-19-patiënten beschikbaar te maken en risico's op besmetting voor andere patiënten en zorgmedewerkers te beperken. Een aanvullende reden voor afschaling van de fertiliteitszorg in het bijzonder was de onbekendheid ten aanzien van de effecten van SARS-CoV-2 op zwangerschap en fertiliteitsbehandelingen. Voor de fertiliteitszorg hield dit in dat er geen nieuwe fertiliteitsbehandelingen en donaties werden gestart en alleen lopende behandelingen werden afgemaakt. Fertiliteitspreservatie bij oncologiepatiënten vond wel doorgang. Op 14 maart heeft de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in een statement aangegeven dat geassisteerde zwangerschap bij fertiliteitspatiënten zou moeten worden voorkomen. In april is toegelicht dat met uitzondering van urgente fertiliteitspreservatie, de medisch geassisteerde voortplantingszorg niet zou moeten worden opgestart, onder andere om potentiële SARS-CoV-2 gerelateerde zwangerschapscomplicaties te voorkomen en het risico op verticale transmissie in COVID-19 positieve patiënten te verminderen<sup>1</sup>.

Op het moment dat er geen aanwijzingen werden gevonden dat een COVID-19-besmetting gevolgen zou hebben voor de foetus en de eerste golf van de pandemie afnam, is de fertiliteitszorg weer opgestart<sup>1</sup>. In onderstaande grafieken, die gepresenteerd zijn op het TRIP Biovigilantie symposium in januari 2021, is de afschaling van de fertiliteitszorg te zien (Afbeelding 1). De getallen 1 tot en met 12 geven de 12 instellingen weer die data inzake de uitgevoerde handelingen hebben aangeleverd. Afbeelding 2 toont de vergelijking van het aantal oöcytenpuncties tussen 2019 en 2020. Hierin is te zien dat de tweede golf in het najaar van 2020 geen effect heeft gehad op het aantal puncties.

<sup>1</sup> ESHRE COVID-19 Working Group, Vermeulen N, Ata B, Gianaroli L, Lundin K, Mocanu E, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS, Veiga A. A picture of medically assisted reproduction activities during the COVID-19 pandemic in Europe. Hum Reprod Open. 2020 Aug 17;2020(3):hoaa035.

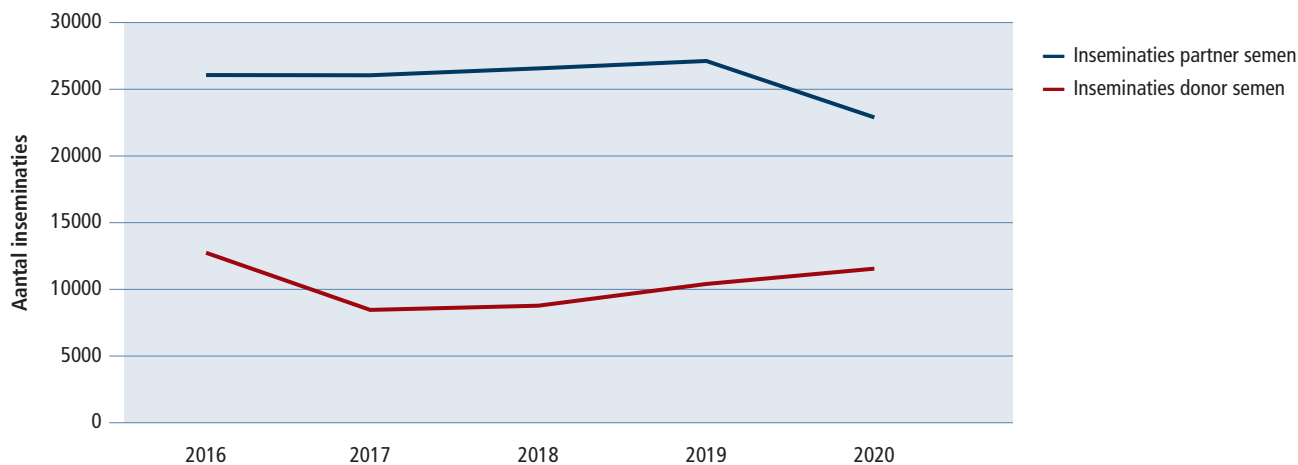


**Afbeelding 1** Aantal inseminaties en puncties per maand uitgevoerd ten behoeve van MAR in 12 verschillende instellingen in 2020. Bron: Presentatie TRIP Biovigilantie symposium in januari 2021, PowerPoint-presentatie (tripnet.nl)

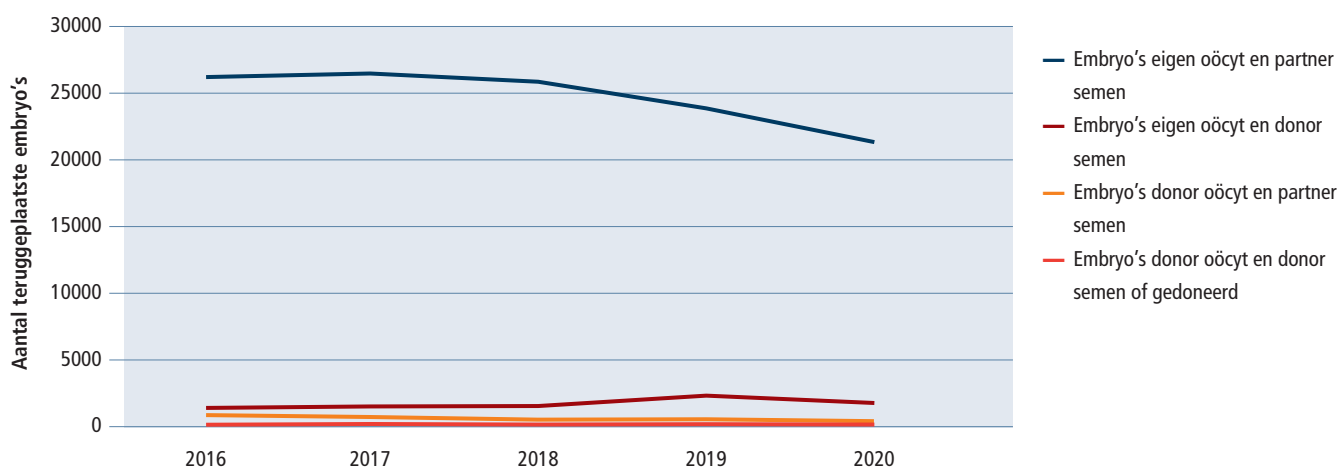


**Afbeelding 2** Aantal oöcytenpuncties per maand ten behoeve van IVF of ICSI in 2019 en 2020 in 9 verschillende instellingen. Bron: Presentatie TRIP Biovigilantie symposium in januari 2021, PowerPoint-presentatie (tripnet.nl)  
\*Gebaseerd op de gezamenlijke productie van 9 centra

In de TRIP data is te zien dat in 2020 minder toepassingen hebben plaatsgevonden. Figuur 3 toont het aantal inseminaties van partner semen en donor semen in 2020 en Figuur 4 het aantal teruggeplaatste embryo's, verdeeld naar bron van herkomst. Het aantal ontvangers van ovarieel weefsel was in 2020 vergelijkbaar met voorgaande jaren (Figuur 5). Ontvangers van ovarieel weefsel kunnen meerdere transplantaten tegelijk getransplanteerd krijgen.

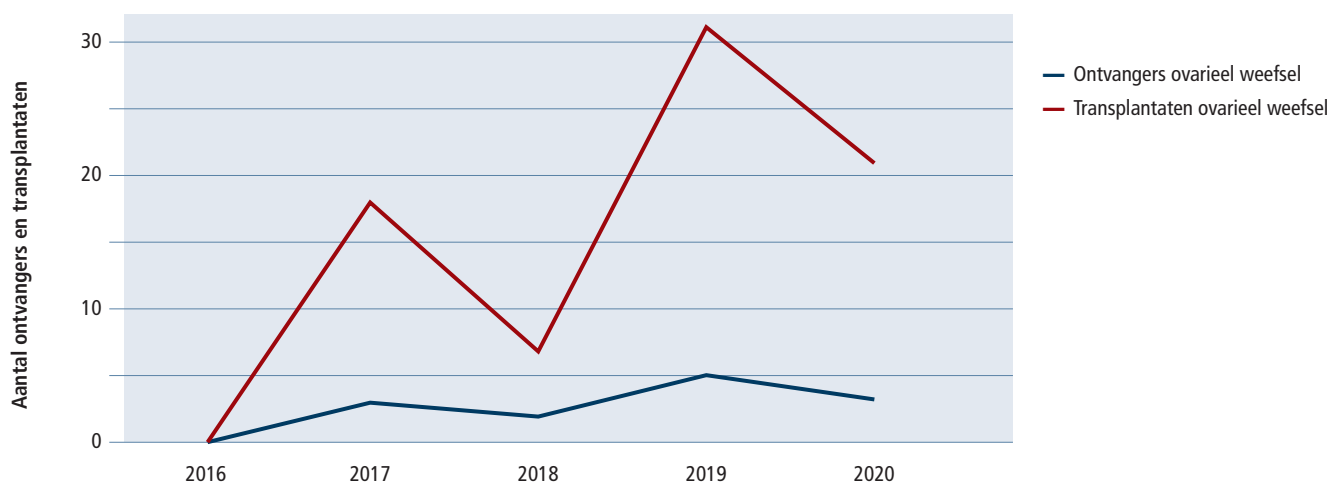


**Figuur 3** Aantal inseminaties met partner semen en donor semen, 2016-2020



**Figuur 4** Aantal teruggeplaatste embryo's, 2016-2020

2017: In dit meldjaar is alleen opgave gedaan van teruggeplaatste embryo's in totaal, zonder opsplitsing in bron van herkomst. Weergave naar herkomst op basis van gemiddelde verdeling in 2016 en 2018.



**Figuur 5** Aantal ontvangers en teruggeplaatste transplantaten ovarieel weefsel, 2016-2020

Gecorrigeerde gegevens voor 2019 bij gewijzigde opgave

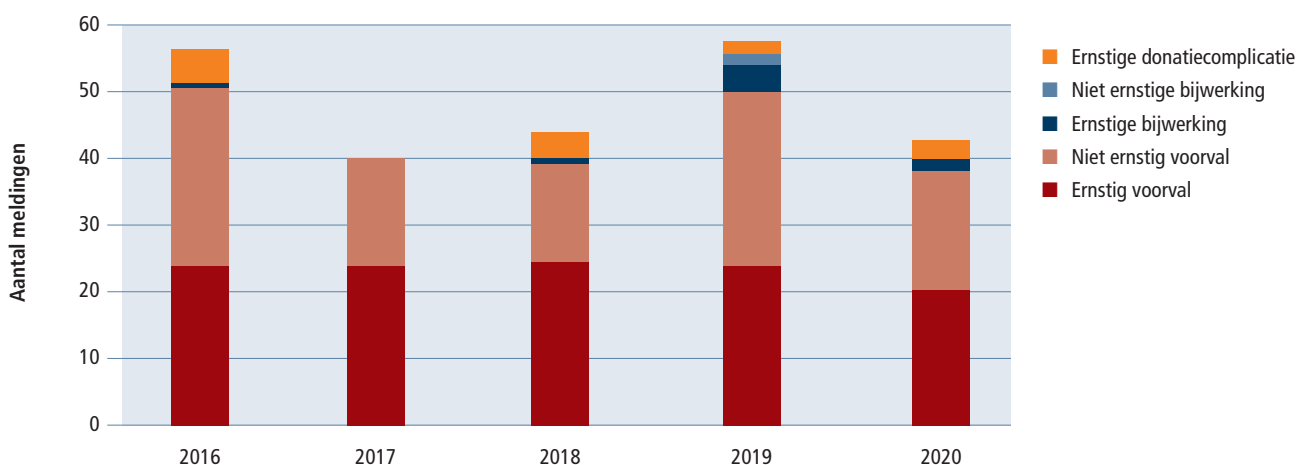
## Meldingen

In 2020 heeft TRIP 43 meldingen ontvangen over procedures of toepassingen van gameten, embryo's en/of gonadaal weefsel bij geassisteerde voortplanting. De meldingen betroffen 38 voorvallen en vijf bijwerkingen, waarvan drie donatiecomplicaties. In Figuur 6 zijn de meldingen van bijwerkingen en voorvallen te zien, die ontvangen zijn in de periode 2016-2020, ingedeeld volgens de criteria voor een ernstige bijwerking of ernstig voorval van de Europese Commissie (EC). Deze criteria zijn te vinden in Bijlage 3. Het aantal meldingen is vergelijkbaar met voorgaande jaren.

Naast de meldingen van 2020 zijn nog 12 nagekomen meldingen van voorvallen uit 2019 ontvangen. Deze meldingen zijn meegenomen in de beschrijvingen van de verschillende meldcategorieën en verwerkt in alle figuren en tabellen. Tabel 5 geeft een overzicht van het aantal ontvangen meldingen in 2020 en de nagekomen meldingen van 2019 van de verschillende fertiliteitslaboratoria. Vier IVF-laboratoria en 45 semenlaboratoria hebben aangegeven dat zich geen (ernstige) voorvallen of bijwerkingen hebben voorgedaan in 2020.

**Tabel 5** Overzicht meldingen 2020 en nagekomen melding 2019 per type fertiliteitslaboratoria

| Fertiliteitslaboratoria | Aantal instellingen in NL | Aantal instellingen met meldingen in 2020 | Aantal meldingen in 2020 | Aantal nagekomen meldingen van 2019 |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| IVF-laboratoria         | 15                        | 11 (73%)                                  | 33 (21 ernstig)          | 11 (5 ernstig)                      |
| Semenlaboratoria        | 51                        | 6 (12%)                                   | 10 (4 ernstig)           | 1 (1 ernstig)                       |
| <b>Totaal</b>           | <b>66</b>                 | <b>17 (26%)</b>                           | <b>43 (25 ernstig)</b>   | <b>12 (6 ernstig)</b>               |



**Figuur 6** Meldingen bij reproductieve cellen en weefsels, 2016-2020

## Bijwerkingen

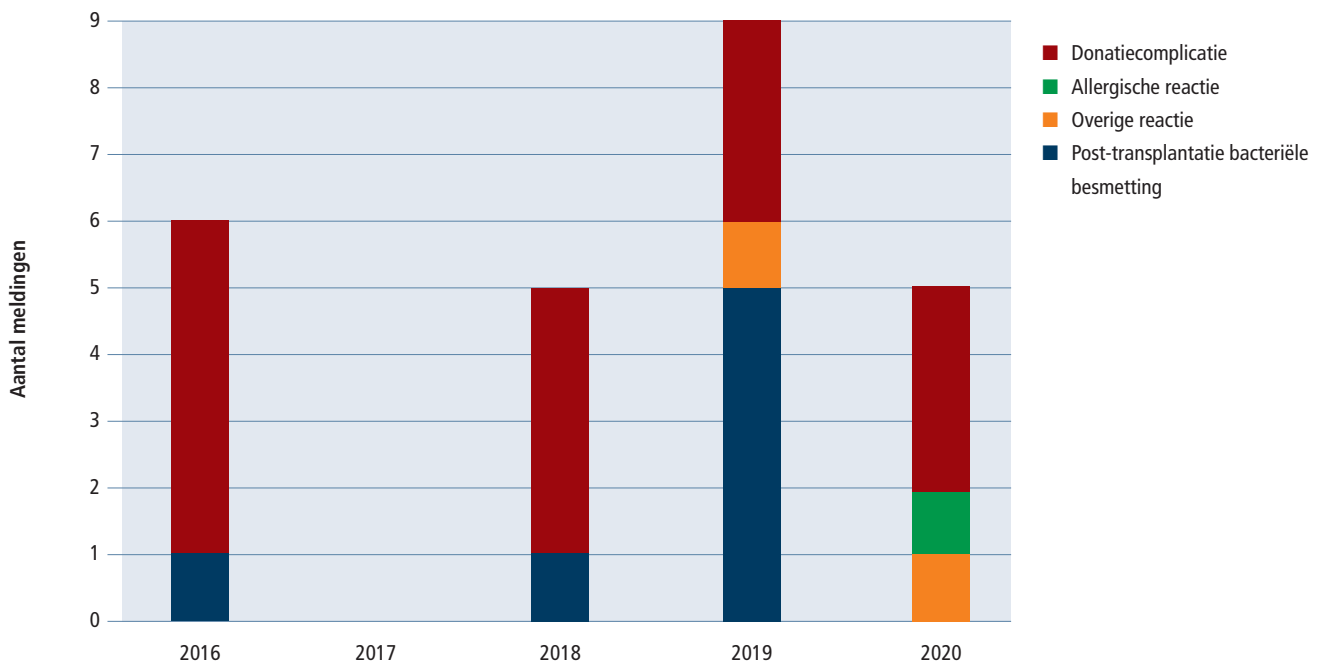
In 2020 zijn vijf bijwerkingen bij geassisteerde voortplanting aan TRIP gemeld, waarvan drie donatiecomplicaties gerelateerd aan afname van oöcyten voor autoloog gebruik (Tabel 6). Alle bijwerkingen zijn als ernstig beoordeeld. Figuur 7 geeft een overzicht van de bijwerkingen die de afgelopen vijf jaar zijn gemeld. Sinds 2015 worden donatiecomplicaties aan TRIP gemeld. Het melden van bijwerkingen bij donoren aan de EU is nu geen verplichting, echter de Europese Commissie verzoekt deze meldingen op vrijwillige basis in te dienen. Figuur 8 geeft een overzicht van de meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten voor zowel eigen fertiliteitsbehandeling als voor eiceldonatie die sinds 2015 door TRIP ontvangen zijn.



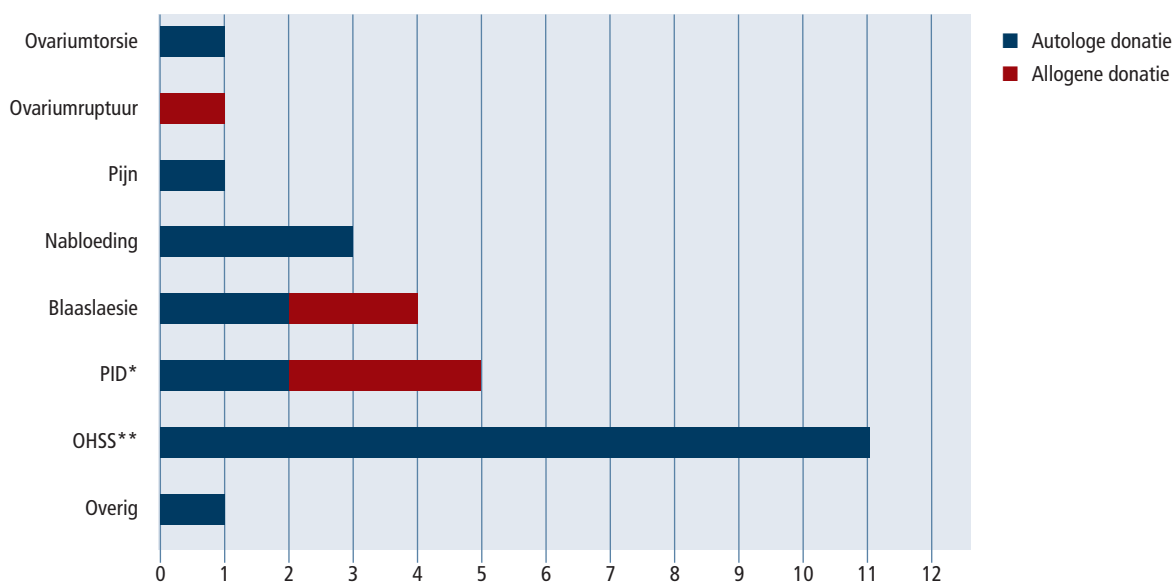
**Tabel 6** Overzicht bijwerkingen bij reproductieve cellen en weefsels in 2020

| Categorie bijwerking | Soort weefsel | Beschrijving                                                                          |
|----------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Allergische reactie  | Donor semen   | Jeuk bij gentamycine in medium*                                                       |
| Donatiecomplicatie   | Oöcyten       | Bloeding na ovum pick-up*                                                             |
|                      | Oöcyten       | Doorgebroken geïnfecteerd necrotiserend myoom na ovum pick-up*                        |
|                      | Oöcyten       | Ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS)*                                             |
| Overige reactie      | Partner semen | Koorts, koude rillingen, moeheid, pijn in onderbuik bij Mycoplasma genitalium na IUI* |

\*Ernstig



**Figuur 7** Meldingen van bijwerkingen bij reproductieve cellen en weefsels, 2016-2020



**Figuur 8** Meldingen van donatiecomplicaties bij het verkrijgen van oöcyten in Nederland, 2015-2020

Donatiecomplicaties worden sinds 2015 gemeld

\* Pelvic inflammatory disease

\*\* Ovarieel Hyperstimulatiesyndroom

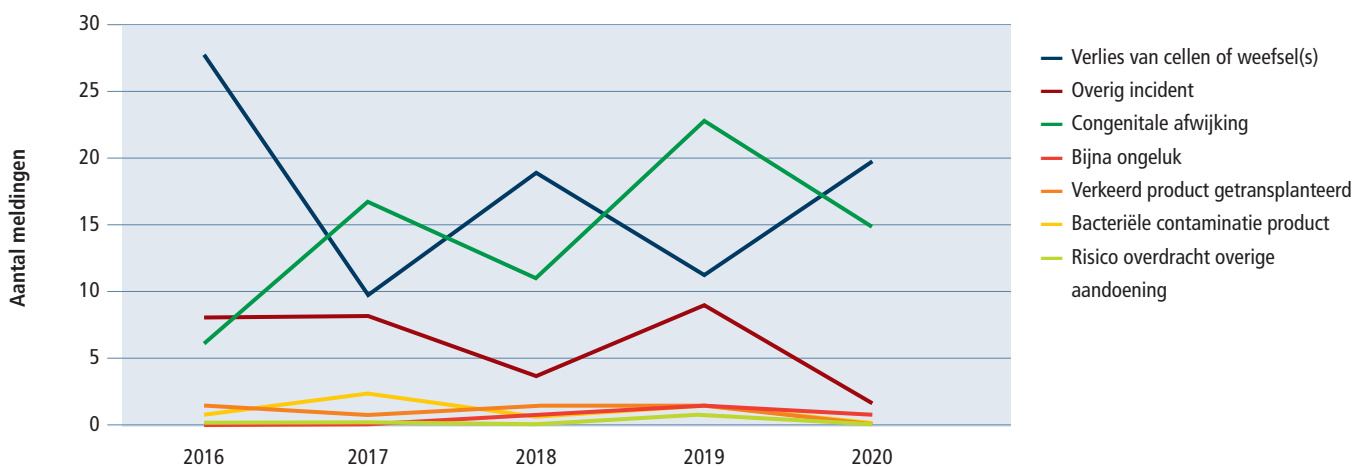
## Voorvallen

In 2020 zijn 38 meldingen van voorvallen ontvangen die betrekking hebben op reproductieve cellen en weefsels. Hiervan zijn 20 meldingen (53%) beoordeeld als ernstig voorval (Figuur 6). Het percentage ernstige voorvallen is over de voorgaande jaren vergelijkbaar (52% over de afgelopen 5 jaar). Tevens zijn 12 voorvallen uit 2019 gemeld. Hiervan zijn zes meldingen (50%) beoordeeld als ernstig voorval.

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 2016-2020 zien. De categorieën 'Verlies van cellen of weefsel(s)' en 'Congenitale afwijking' zijn het grootst. In 2020 zijn 20 voorvallen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' gemeld en 15 voorvallen in de categorie 'Congenitale afwijking'. De toename van de toepassing van donorgameten en het bewustzijn van de verplichting deze voorvallen te moeten melden, heeft gezorgd voor een groter aantal meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' sinds 2017.

**Tabel 7** Overzicht voorvallen bij reproductieve cellen en weefsels in 2020 en nagekomen meldingen 2019

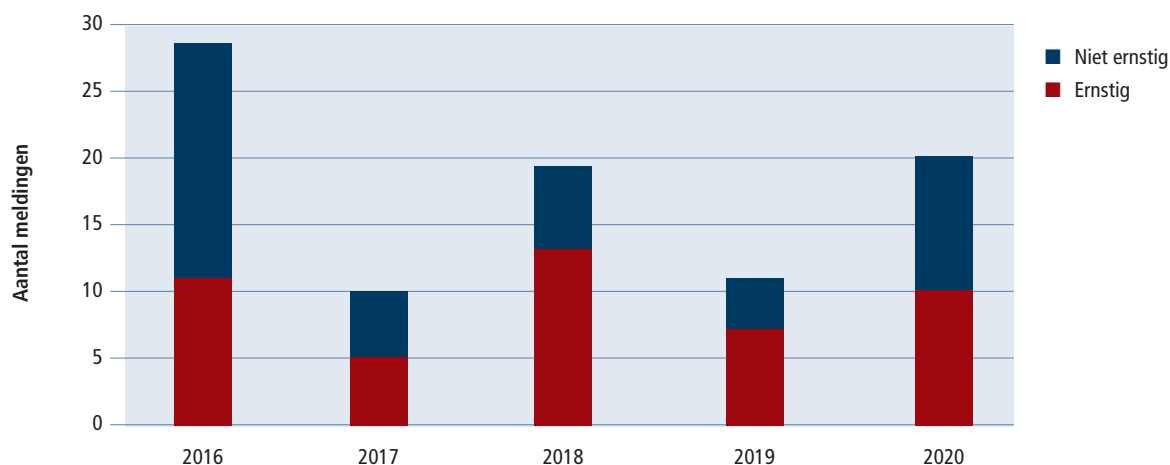
| Soort weefsel of cellen | Categorie voorval                | Totaal 2020 | Ernstig 2020 | Nagekomen uit 2019 | Ernstig nagekomen uit 2019 |
|-------------------------|----------------------------------|-------------|--------------|--------------------|----------------------------|
| Semen                   | Verlies van cellen of weefsel(s) | 3           | 0            | 0                  | 0                          |
|                         | Overig incident                  | 1           | 0            | 1                  | 0                          |
|                         | Congenitale afwijking            | 15          | 9            | 6                  | 3                          |
|                         | Bijna ongeluk                    | 1           | 1            | 1                  | 1                          |
| Oöcyten                 | Verlies cellen of weefsel(s)     | 7           | 5            | 0                  | 0                          |
|                         | Overig incident                  | 0           | 0            | 1                  | 1                          |
| Embryo's                | Verlies cellen of weefsel(s)     | 10          | 5            | 1                  | 0                          |
|                         | Overig incident                  | 1           | 0            | 1                  | 0                          |
| Testiculair weefsel     | Overig incident                  | 0           | 0            | 1                  | 1                          |
| <b>Totaal</b>           |                                  | <b>38</b>   | <b>20</b>    | <b>12</b>          | <b>6</b>                   |



**Figuur 9** Aantal meldingen per categorie voorval bij reproductieve cellen en weefsels, 2016-2020

### Verlies van cellen of weefsel(s)

In 2020 zijn 20 meldingen geregistreerd als 'Verlies van cellen of weefsel(s)'. In tien gevallen was er sprake van het verloren gaan van een volledige voortplantingscyclus of het verlies van onvervangbare weefsels of cellen. Deze meldingen zijn als ernstig geassocieerd. Tevens is één nagekomen melding van 2019 ontvangen. Figuur 10 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' in de periode 2016-2020.



**Figuur 10** Meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij reproductieve cellen en weefsels, 2016-2020

Van de meldingen 'Verlies van cellen of weefsel(s)', betreft het in 15 gevallen een fout bij het bewerken van oöcyten of semen of bij het bewerken en transplanteren van embryo's. Tevens is een administratieve fout opgetreden, evenals een identificatiefout en een technische fout. Drie overige fouten zijn gemeld in de fase verkrijgen, bewerken en transplanteren.

### Congenitale afwijking

In het meldjaar 2020 zijn 15 meldingen en zes nagekomen meldingen van 2019 geregistreerd als 'Congenitale afwijking' (Tabel 8). Hiervan is sprake indien donatie van gameten of embryo's van niet-partner donor(en) heeft geleid tot de geboorte van een neonat 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 neonat. Twaalf meldingen waarbij een genetische factor zeker of mogelijk betrokken is, zijn als ernstig beoordeeld. Casus 1 beschrijft een erfelijke vorm van hypertrofische cardiomyopathie na IUI-D van een anonieme donor van voor 2004. In Figuur 11 wordt een overzicht gegeven van meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2016-2020. Tabel 9 geeft een overzicht van de verschillende congenitale afwijkingen in de periode 2007-2020.

**Tabel 8** Meldingen 2020 en nagekomen meldingen 2019 in de categorie 'Congenitale afwijking' bij toepassing van donor semen

| Meldjaar | Aantal meldingen | Omschrijving                                                                                                                                       | Donor blokkade                                                                  |
|----------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 2019     | 1                | Kind geboren met stofwisselingsziekte Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie. Donor en moeder drager.*                                    | Donor geblokkeerd.                                                              |
|          | 1                | Verdenking long QT syndroom bij neonatale sterfte (2 weken oud). Uiteindelijke diagnose sudden infant death syndrome.                              | Donor tijdelijk geblokkeerd en gedeblokkeerd nadat erfelijkheid uitgesloten is. |
|          | 1                | Ontwikkelingsachterstand bij donorkind op basis van 16p11.2 gen-deletie. Deletie niet teruggevonden bij de donor.                                  | Donor blijft beschikbaar voor gezinnen met kinderen van eerdere donatie.        |
|          | 1                | Kind geboren met syndroom van West op basis van afwijkingen in KIAA1109 genen. Donor en moeder drager.*                                            | Donor blijft beschikbaar voor gezinnen met kinderen van eerdere donatie.        |
|          | 1                | CHD8 syndroom bij een donorkind (autosomaal dominant). CHD8 genmutatie is niet aangetoond bij de donor. Waarschijnlijk een <i>de novo</i> mutatie. | Donor blijft beschikbaar voor gezinnen met kinderen van eerdere donatie.        |
|          | 1                | Kind geboren met nystagmus en oculocutaan albinisme. Twee mutaties in het OCA2-gen. Donor en moeder drager.*                                       | Donor geblokkeerd. Andere zwangerschap van deze donor gaande.                   |

**Tabel 8 (vervolg)** Meldingen 2020 en nagekomen meldingen 2019 in de categorie 'Congenitale afwijking' bij toepassing van donor semen

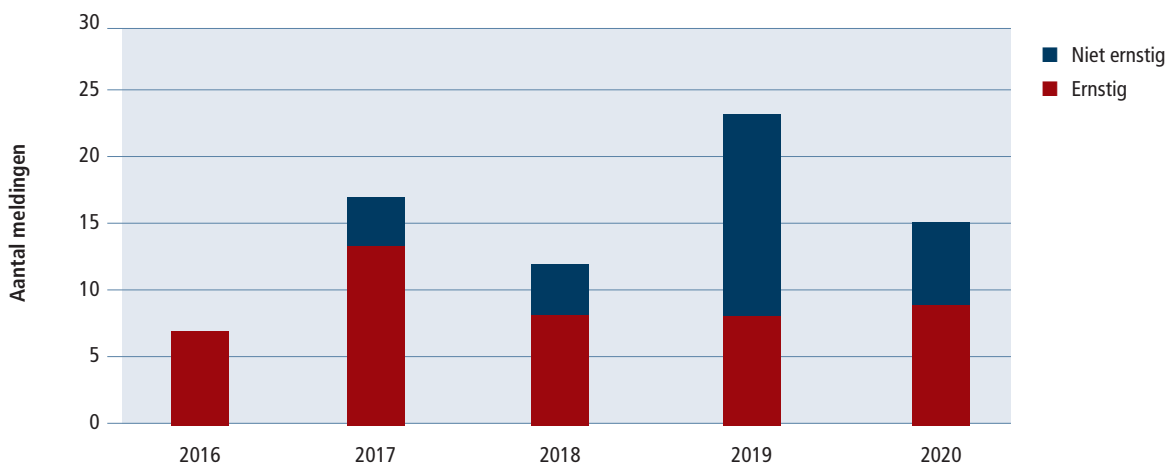
| Meldjaar | Aantal meldingen | Omschrijving                                                                                                              | Donor blokkade                                                           |
|----------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 2020     | 1                | Nystagmus bij donorkind van dezelfde donor als bovenstaande melding. Donor drager.*                                       | Donor geblokkeerd.                                                       |
|          | 1                | Syndroom van Joubert bij donorkind. Donor en moeder drager.*                                                              | Donor geblokkeerd.                                                       |
|          | 2                | Kind geboren met een schisis. Hierbij kan een genetische component betrokken zijn.*                                       | 1 Donor was reeds geblokkeerd.<br>2 Donor geblokkeerd.                   |
|          | 1                | Kind geboren met pes equinovarus beiderzijds, zonder andere dysmorphieën.                                                 | Donor niet geblokkeerd.                                                  |
|          | 1                | Trisomie 21 vastgesteld in de zwangerschap. Verhoogd risico op basis van leeftijd moeder.                                 | Donor niet geblokkeerd.                                                  |
|          | 1                | Trisomie 21 vastgesteld in de zwangerschap. Erfelijke variant niet uitgesloten.*                                          | Donor geblokkeerd.                                                       |
|          | 1                | Hydrops foetalis bij trisomie 21 met structurele hartafwijking. Zwangerschap afgebroken. Geen translocatie bij de donor.* | Donor niet geblokkeerd.                                                  |
|          | 1                | Syndroom van Turner met ernstige hartafwijking vastgesteld in de zwangerschap.                                            | Donor niet geblokkeerd.                                                  |
|          | 2                | Jongen geboren met hypospadie. Geen andere afwijkingen.                                                                   | Donoren niet geblokkeerd.                                                |
|          | 1                | Bij donorkind wordt coeliakie gediagnostiseerd. Bij coeliakie kan een genetische component een rol spelen.*               | Donor werd niet meer ingezet.                                            |
|          | 1                | Syndroom van Rett vastgesteld bij donorkind (mutatie MECP2-gen op X-chromosoom). Doorgaans <i>de novo</i> mutatie.*       | Donor blijft beschikbaar voor gezinnen met kinderen van eerdere donatie. |
|          | 1                | Kind geboren met Cystic Fibrosis. Moeder en donor drager.*                                                                | Donor geblokkeerd.                                                       |
|          | 1                | Man overlijdt op 33 jarige leeftijd aan een erfelijke vorm van hypertrofische cardiomyopathie. Beschreven in Casus 1.*    | Donor werd niet meer ingezet.                                            |

**Totaal** 15 + 6 nagekomen

\*Ernstig

### Casus 1

Een volwassene overlijdt aan een erfelijke vorm van hypertrofische cardiomyopathie, een aandoening waarbij de hartspier verdikt is en tot plotseling overlijden kan leiden op jonge leeftijd. Deze aandoening erft doorgaans autosomaal dominant over of ontstaat na een mutatie. De betrokkene is destijds verwekt met donor semen. De moeder is geen drager, de broer (nakomeling van dezelfde semen donor) blijkt ook drager te zijn van de afwijking. Daarom is het zeer waarschijnlijk dat de semen donor drager is van deze hartafwijking. Het semen is anoniem gedoneerd voor 2004, wat traceerbaarheid van de donor bemoeilijkt.



**Figuur 11** Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking', 2016-2020

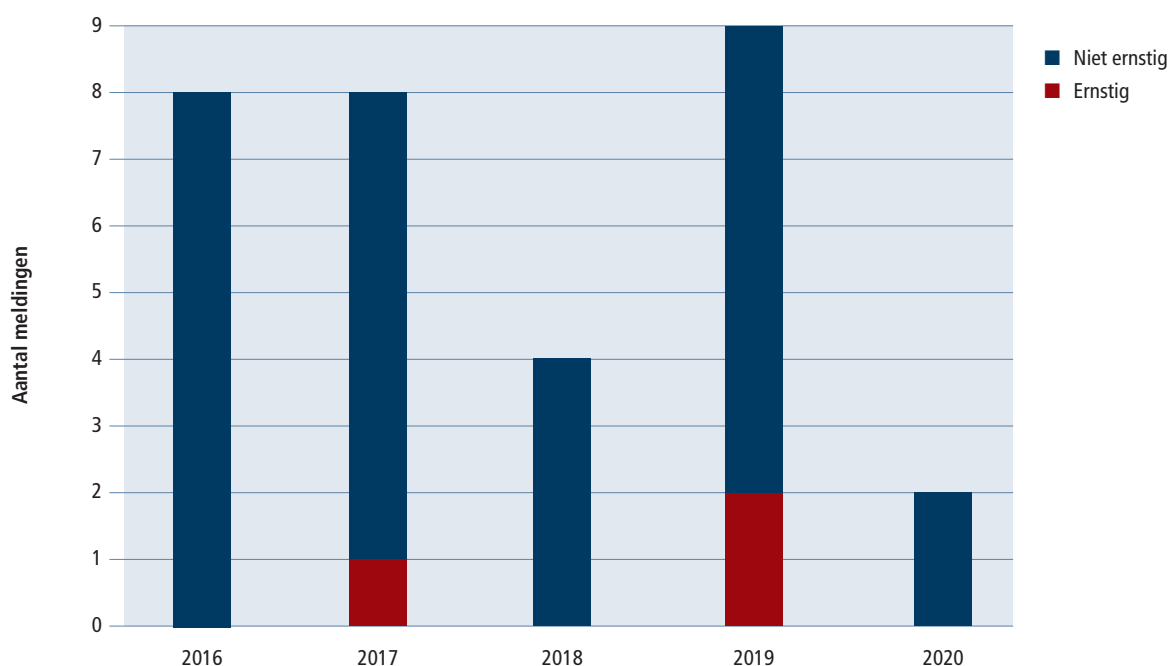
**Tabel 9** Overzicht van gemelde congenitale afwijkingen na donatie van gameten of embryo's van niet-partner donor(s) of na preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD), in de periode 2007-2020

|                                                                       |               |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Overdracht genetische aandoening, donor drager</b>                 | <b>Aantal</b> |
| Autosomaal recessief                                                  | 20            |
| Autosomaal dominant                                                   | 4             |
| <b>De novo mutatie</b>                                                |               |
| Autosomaal dominant                                                   | 5             |
| X-gebonden recessief                                                  | 1             |
| <b>Overdracht genetische aandoening via moeder, donor geen drager</b> |               |
| Autosomaal dominant                                                   | 1             |
| <b>Chromosomale afwijking, donor mogelijk drager</b>                  |               |
| Trisomie                                                              | 1             |
| Deletie                                                               | 1             |
| <b>Chromosomale afwijking, donor geen drager</b>                      |               |
| Trisomie                                                              | 13            |
| Triploidie                                                            | 1             |
| 45X                                                                   | 2             |
| 47XYY                                                                 | 1             |
| <b>Congenitale afwijking, genetische factor niet uit te sluiten</b>   |               |
| Cardiaal                                                              | 5             |
| Neurologisch                                                          | 3             |
| Urogenitaal                                                           | 4             |
| Musculoskeletaal                                                      | 3             |
| Gastrointestinaal                                                     | 2             |
| Zintuigen                                                             | 3             |
| Craniofaciaal                                                         | 3             |
| Multipele tracti                                                      | 1             |
| Oncologisch                                                           | 1             |
| <b>Congenitale afwijking, genetische factor uitgesloten</b>           |               |
| Cardiaal                                                              | 1             |
| Neurologisch                                                          | 1             |
| Urogenitaal                                                           | 2             |
| Musculoskeletaal                                                      | 2             |
| Multipele tracti                                                      | 5             |
| Oncologisch                                                           | 1             |
| <b>Genetische aandoening na PGD, mogelijk misdiagnose</b>             |               |
| Neurologisch                                                          | 1             |
| Ongebalanceerde translocatie                                          | 1             |
| <b>Neonatale sterfte met verdenking op congenitale afwijking</b>      |               |
| Long QT syndroom                                                      | 1             |

Door de toename van het gebruik van donorgameten en het bewustzijn van de verplichting voor het melden van congenitale afwijkingen bij het gebruik van donorgameten, neemt het aantal meldingen van congenitale (genetische) afwijkingen toe. Het risico op dragerschap van genetische aandoeningen bij donoren wordt door middel van anamnese bepaald. Autosomaal recessieve aandoeningen, die bij dragers geen verschijnselen veroorzaken, komen zo meestal niet aan het licht. Echter, door het consequent melden van congenitale afwijkingen bij gebruik van donorgameten kan het voorkomen bij meerdere nakomelingen een signaal zijn voor screening en/of uitsluiting van de donor, zodat vergelijkbare afwijkingen bij nakomelingen in de toekomst worden voorkomen.

### Overig incident

Bij geassisteerde voortplanting worden in de categorie 'Overig incident' voornamelijk voorvallen geregistreerd die leiden tot potentieel verlies van kwaliteit. In de categorie 'Overig incident' zijn in 2020 twee meldingen ontvangen en vier nagekomen meldingen van 2019 (Tabel 10). Figuur 12 geeft een overzicht van het aantal meldingen in de categorie 'Overig incident' in de periode 2016-2020. De aard van twee 'Overig incident' meldingen is geclassificeerd als 'Overig'. Initieel werd een congenitale aandoening vermoed, echter na aanvullend onderzoek is hier geen aanwijzing voor gevonden.



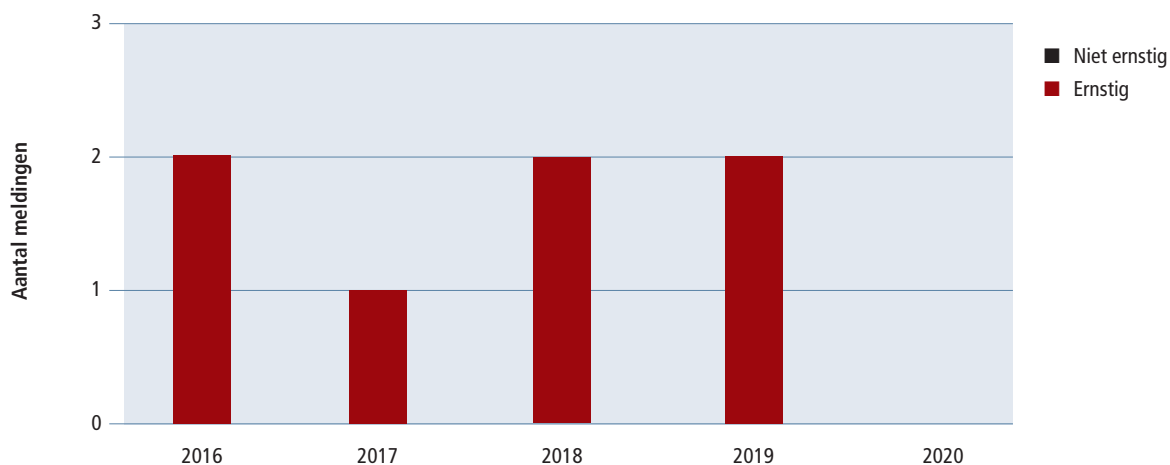
**Figuur 12** Meldingen in de categorie 'Overig incident' bij reproductieve cellen en weefsels, 2016-2020

**Tabel 10** Meldingen 2020 en nagekomen meldingen 2019 in de categorie 'Overig incident' bij reproductieve cellen en weefsels

| Aard voorval         | Type gameet of embryo | Fase in procedure | Omschrijving                                                                                                                                                                 |
|----------------------|-----------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bewaarfout           | Partner semen         | Bewerken          | Na ontvangst is het semenmonster in de koelkast gelegd, waardoor de motiliteit lager was dan normaal. Inseminatie heeft plaatsgevonden met dit monster en een nieuw monster. |
| Administratieve fout | Embryo('s)            | Bewaren           | Status van de embryo's in de cryobank was onvoldoende inzichtelijk voor de behandelend arts, waardoor geen actuele informatie aan patiënten gegeven kon worden.              |
| Identificatiefout    | Oöcyt(en)             | Verkrijgen        | Potjes met follikelvloeistof zijn tijdens de follikelpunctie niet gelabeld na verkrijging. Na correcte identificatie heeft IVF behandeling plaatsgevonden.                   |
| Identificatiefout    | Testiculair weefsel   | Verkrijgen        | Vanuit de dagbehandeling is materiaal aangeleverd met de sticker van een andere patiënt. De juiste identiteit van het materiaal kon worden vastgesteld.                      |
| Overig               | Donor semen           | Doneren           | Intra-uteriene vruchtdood na 30 weken zwangerschap.                                                                                                                          |
| Overig               | Donor semen           | Doneren           | Trage motorische ontwikkeling bij kind geboren, geen aanwijzingen voor onderliggende aandoening.                                                                             |

### Verkeerd product getransplanteerd/toegepast

In 2020 zijn, in tegenstelling tot voorgaande jaren, geen meldingen ontvangen waarbij een verkeerd product werd getransplanteerd. Meldingen in deze categorie worden altijd als ernstig beoordeeld. In Figuur 13 wordt een overzicht gegeven van meldingen 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' in de periode 2016-2020.



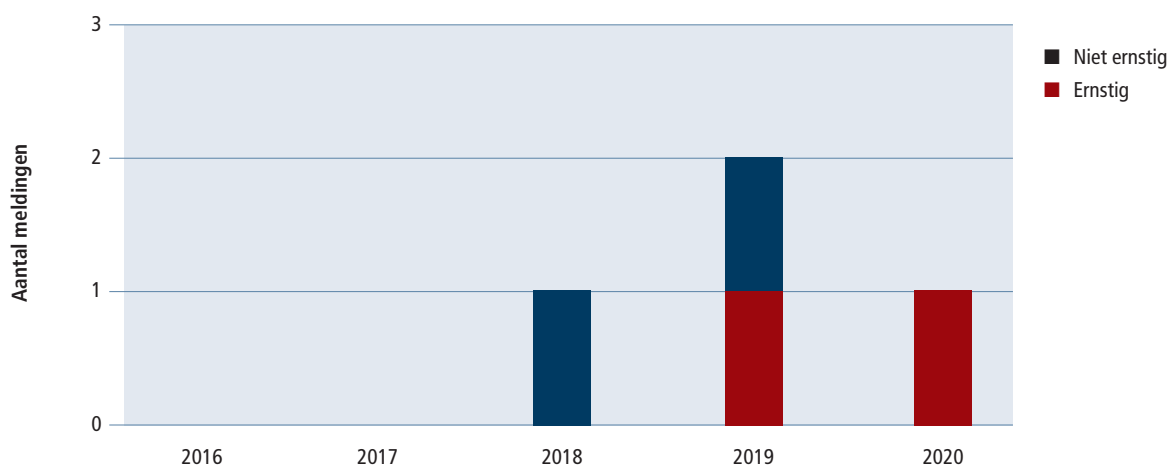
**Figuur 13** Meldingen 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast' bij reproductieve cellen en weefsels, 2016-2020

### Bijna ongeluk

In de categorie 'Bijna ongeluk' is in 2020 één melding ontvangen en één nagekomen melding van 2019 (Tabel 11). De meldingen in de periode 2016-2020 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 11** 'Bijna ongeluk' meldingen 2020 en nagekomen melding 2019 bij reproductieve cellen en weefsels

| Aard voorval      | Meldjaar | Soort weefsel of cellen | Beschrijving                                                                                                                                                |
|-------------------|----------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Identificatiefout | 2019     | Semen (partner)         | Twee semenmonsters bij bewerking zonder naam en dubbelcheck. Beide vernietigd. Nieuwe monsters geleverd waardoor IVF-behandelingen door konden gaan         |
|                   | 2020     | Semen (donor)           | Sticker op formulier voor inleveren van semen blijkt van een andere patiënte te zijn. Door partner ontdekt. Fout gecorrigeerd. IUI-behandeling kon doorgaan |



**Figuur 14** Meldingen 'Bijna ongeluk' bij reproductieve cellen en weefsels, 2016-2020



### Samenvatting reproductieve cellen en weefsels

De fertiliteitszorg is in 2020 in sterke mate beïnvloed door de COVID-19-pandemie. Bij nagenoeg alle fertiliteitsbehandelingen is vanaf maart 2020 een daling in het aantal toepassingen waargenomen. Het aantal meldingen dat TRIP heeft ontvangen is echter in lijn met de voorgaande jaren. In 2020 zijn 43 meldingen ontvangen van 17 verschillende fertiliteitslaboratoria. Er zijn vijf bijwerkingen gemeld die betrekking hebben op reproductieve cellen en weefsels, waarvan drie donatiecomplicaties. Achtendertig voorvallen zijn gemeld. Het grootste aantal meldingen is geregistreerd in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' (20, waarvan tien ernstig). Voor het eerst sinds 2012 zijn geen meldingen ontvangen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd/toegepast'. De helft van de 12 nagekomen meldingen betreft meldingen van congenitale afwijkingen bij toepassing van donorgameten. Het onderzoek naar een congenitale afwijking neemt doorgaans geruime tijd in beslag, wat de vertraging tussen constatering en afronding van een melding kan verklaren.

## 2.2 Hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel

In 2020 zijn in Nederland 12 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 donoren (477/510=94% van de transplantaten in 2020). Beenmerg, perifere bloedstamcellen (PBSC) en donor lymfocyten infusies (DLI) van onverwante Nederlandse donoren worden door Matchis afgenomen in twee academische ziekenhuizen met hemaferese afdelingen en stamcellaboratoria. Een minderheid van deze donaties wordt gebruikt voor Nederlandse patiënten (33 transplantaten in 2020); het grootste deel wordt gedistribueerd naar buitenlandse transplantatiecentra (189 transplantaten in 2020). In totaal ontvingen in Nederland 1658 patiënten een HSC transplantatie in 2020, waarvan 61% autoloog, 10% allogeen verwant en 29% onverwant (zie Tabel 14).

Navelstrengbloed van Nederlandse donoren voor onverwante transplantatie wordt bewerkt en opgeslagen door Sanquin en via Matchis aangevraagd en geleverd voor transplantatie aan patiënten zowel binnen als buiten Nederland. Daarnaast slaat één private bank in Nederland navelstrengbloed op voor mogelijk toekomstig autoloog gebruik, deze eenheden zijn in 2020 niet gedistribueerd of toegepast. Vanwege de COVID-19 pandemie werden de stamceltransplantaten van onverwante donoren niet direct toegediend, maar tijdelijk bewaard met behulp van cryopreservatie. Dit werd gedaan om mogelijke transportproblemen te ondervangen, de ontvanger werd pas geconditioneerd op het moment dat het transplantaat daadwerkelijk was aangekomen. Daarnaast was er, zo nodig, tijd voor het verrichten van aanvullende testen of afwachten van een klachtenvrije periode in het geval van symptomen van COVID-19 bij donor of ontvanger. Om die reden werden de transplantaten in kleinere porties gesplitst en gedistribueerd en is er een stijging (van 348 naar 786) van het aantal getransplanteerde zakken PBSC van onverwante donoren, terwijl het aantal ontvangers in 2020 ongeveer gelijk bleef t.o.v. 2019 (Figuur 15).

### Bewerking, distributie en toepassing

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

Bewerking van een transplantaat vindt plaats rondom de afname (bv. aferese of beenmergpunctie) en kan daarnaast een latere bewerking betreffen (bv. na ontvangst van het transplantaat in het toepassende centrum). Hierdoor kunnen transplantaten meerdere keren worden meegeteld in de bewerkingscijfers; dit kan schijnbare discrepanties tussen de tabellen verklaren. Distributie is de uitgifte van een eenheid door het stamcellaboratorium voor (directe) toepassing. Het transport van een transplantaat van het ene laboratorium naar het andere, valt conform de definitie, formeel niet onder distributie; de aantallen getransporteerde onverwante transplantaten in EU en in non-EU staan wel in Tabel 13 vermeld. Niet alle instellingen hebben de distributie- en toepassingscijfers in aantallen zakken opgegeven (maar in plaats daarvan in transplantaten). Dit kan discrepanties tussen de tabellen verklaren. Figuur 15 a-b-c toont de jaarlijkse aantallen transplantaties PBSC, beenmerg en navelstrengbloed.

**Tabel 12** Bewerking van hematopoëtische stamcellen in 2020

| Type cellen           | Stamcellaboratoria | Uit NL | Bewerking transplantaten |            | Totaal |
|-----------------------|--------------------|--------|--------------------------|------------|--------|
|                       |                    |        | Uit EU                   | Uit non EU |        |
| <b>HSC autoloog</b>   |                    |        |                          |            |        |
| PBSC                  | 11                 | 1344   | 0                        | 0          | 1344   |
| Beenmerg              | 3                  | 21     | 0                        | 0          | 21     |
| Navelstrengbloed      | 1                  | 1400   | 0                        | 0          | 1400   |
| <b>HSC verwant</b>    |                    |        |                          |            |        |
| PBSC                  | 8                  | 181    | 0                        | 0          | 181    |
| Beenmerg              | 5                  | 31     | 0                        | 0          | 31     |
| Navelstrengbloed      | 1                  | 4      | 0                        | 0          | 4      |
| <b>HSC onverwant*</b> |                    |        |                          |            |        |
| PBSC                  | 7                  | 283    | 246                      | 31         | 560    |
| Beenmerg              | 4                  | 68     | 22                       | 6          | 96     |
| Navelstrengbloed      | 6                  | 32     | 44                       | 12         | 88     |

\*Kolom Uit NL incl. eenheden die zijn afgenomen t.b.v. toediening buiten NL via Matchis

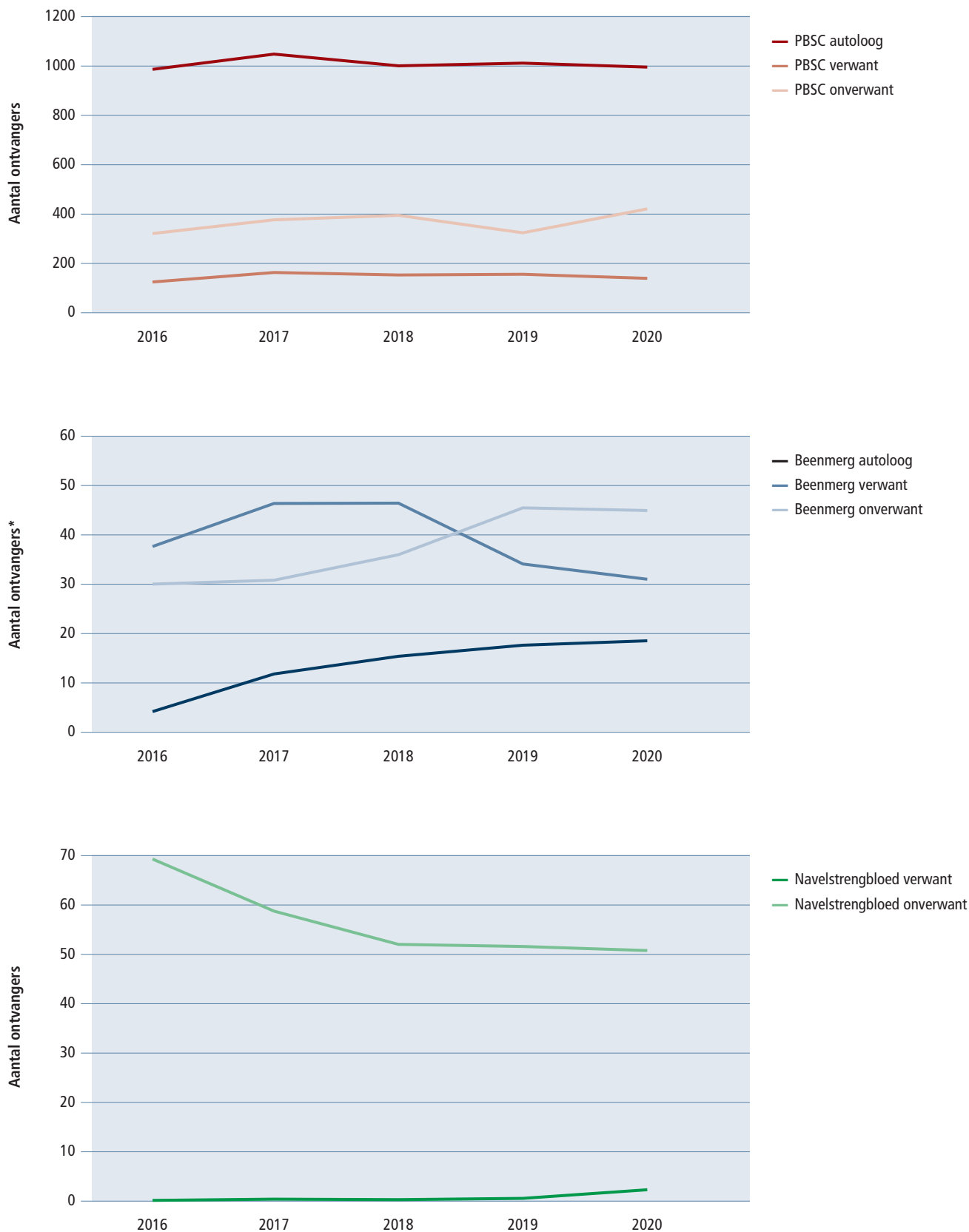
**Tabel 13** Distributie van hematopoëtische stamcellen in 2020

| Type cellen          | Stamcellaboratoria | In NL | Gedistribueerde zakken* |           | Totaal |
|----------------------|--------------------|-------|-------------------------|-----------|--------|
|                      |                    |       | In EU                   | In non EU |        |
| <b>HSC autoloog</b>  |                    |       |                         |           |        |
| PBSC                 | 11                 | 3359  | 0                       | 0         | 3359   |
| Beenmerg             | 2                  | 20    | 0                       | 0         | 20     |
| Navelstrengbloed     | 0                  | 0     | 0                       | 0         | 0      |
| <b>HSC verwant</b>   |                    |       |                         |           |        |
| PBSC                 | 8                  | 292   | 0                       | 0         | 292    |
| Beenmerg             | 5                  | 31    | 0                       | 0         | 31     |
| Navelstrengbloed     | 1                  | 3     | 0                       | 0         | 3      |
| <b>HSC onverwant</b> |                    |       |                         |           |        |
| PBSC                 | 7                  | 721   | 103                     | 61        | 885    |
| Beenmerg             | 4                  | 123   | 11                      | 14        | 148    |
| Navelstrengbloed     | 6                  | 79    | 4                       | 2         | 85     |

\*Aantal gedistribueerd in NL per zak, aantal buiten NL per transplantaat

**Tabel 14** Toepassing van hematopoëtische stamcellen in 2020

| Type cellen          | Transplantatiecentra | Ontvangers | Uit NL | Getransplanteerde zakken |            | Totaal |
|----------------------|----------------------|------------|--------|--------------------------|------------|--------|
|                      |                      |            |        | Uit EU                   | Uit non EU |        |
| <b>HSC autoloog</b>  |                      |            |        |                          |            |        |
| PBSC                 | 12                   | 991        | 3323   | 0                        | 0          | 3323   |
| Beenmerg             | 2                    | 19         | 20     | 0                        | 0          | 20     |
| Navelstrengbloed     | 0                    | 0          | 0      | 0                        | 0          | 0      |
| <b>HSC verwant</b>   |                      |            |        |                          |            |        |
| PBSC                 | 8                    | 132        | 292    | 0                        | 0          | 292    |
| Beenmerg             | 5                    | 31         | 31     | 0                        | 0          | 31     |
| Navelstrengbloed     | 1                    | 3          | 3      | 0                        | 0          | 3      |
| <b>HSC onverwant</b> |                      |            |        |                          |            |        |
| PBSC                 | 8                    | 386        | 391    | 330                      | 65         | 786    |
| Beenmerg             | 5                    | 45         | 41     | 4                        | 0          | 45     |
| Navelstrengbloed     | 7                    | 51         | 36     | 37                       | 3          | 76     |



**Figuur 15 a-b-c** Aantal ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantaties per type transplantaat, 2016-2020

\* gecorrigeerde gegevens voor Beenmerg autologe ontvangers 2017 t/m 2019, gegevens Beenmerg onverwante ontvangers o.b.v. aantal gedistribueerde transplantaten Matchis

Naast hematopoëtische stamcellen voor transplantatiedoeleinden worden door meerdere laboratoria cellen voor andere therapeutische doelen bewerkt, gedistribueerd en toegepast; voor de aantallen zie Tabel 15 en 16. Behalve de donor lymfocyten infusies (DLI's), vinden de meeste andere toepassingen met therapeutische cellen in experimentele setting plaats. Indien een geavanceerde bewerking van de cellen wordt uitgevoerd dienen ze als ATMP's beschouwd te worden. Het aantal centra dat in 2020 toepassing van CAR T/TCR-cellen heeft opgegeven is zeven (2019; 4). Het melden van voorvallen met betrekking tot het verkrijgen, doneren en testen van het lichaamsmateriaal valt onder de biovigilantie. Voorvallen bij de bereiding van ATMP's vallen binnen het GMP-meldsysteem. Eenmaal als geneesmiddel geregistreerd valt het onder de verantwoordelijkheid van de apotheek (daarmee is het verschil tussen bewerkings- en distributiecijfers te verklaren) en dienen bijwerkingen formeel onder de farmacovigilantie gemeld te worden.

Tabel 15 Bewerking en distributie van cellen voor therapeutisch doel in 2020

| 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                   | 70                | 0             | 70     | 8                   | 90                     | 0         | 90     |
| Lymfocyten (DLI) onverwant                             | 5                   | 57                | 108           | 165    | 5                   | 187                    | 10        | 197    |
| Mesenchymale stamcellen autoloog <sup>#</sup>          | 1                   | 5                 | 0             | 5      | 1                   | 8                      | 0         | 8      |
| Mesenchymale stamcellen onverwant <sup>#</sup>         | 2                   | 20                | 0             | 20     | 2                   | 77                     | 0         | 77     |
| Dendritische cellen autoloog <sup>#</sup>              | 1                   | 7                 | 0             | 7      | 0                   | 0                      | 0         | 0      |
| Dendritische cellen onverwant <sup>#</sup>             | 0                   | 0                 | 0             | 0      | 0                   | 0                      | 0         | 0      |
| TC-Til cellen autoloog <sup>#</sup>                    | 1                   | 16                | 0             | 16     | 1                   | 8                      | 0         | 8      |
| CAR T/TCR-cellen <sup>#</sup>                          | 2                   | 46                | 0             | 46     | 4                   | 71                     | 0         | 71     |
| Mononucleaire cellen <sup>#</sup>                      | 4                   | 50                | 56            | 106    | 2                   | 23                     | 0         | 23     |
| Geëxpandeerde cellen uit navelstrengbloed <sup>#</sup> | 1                   | 1                 | 0             | 1      | 2                   | 2                      | 0         | 2      |

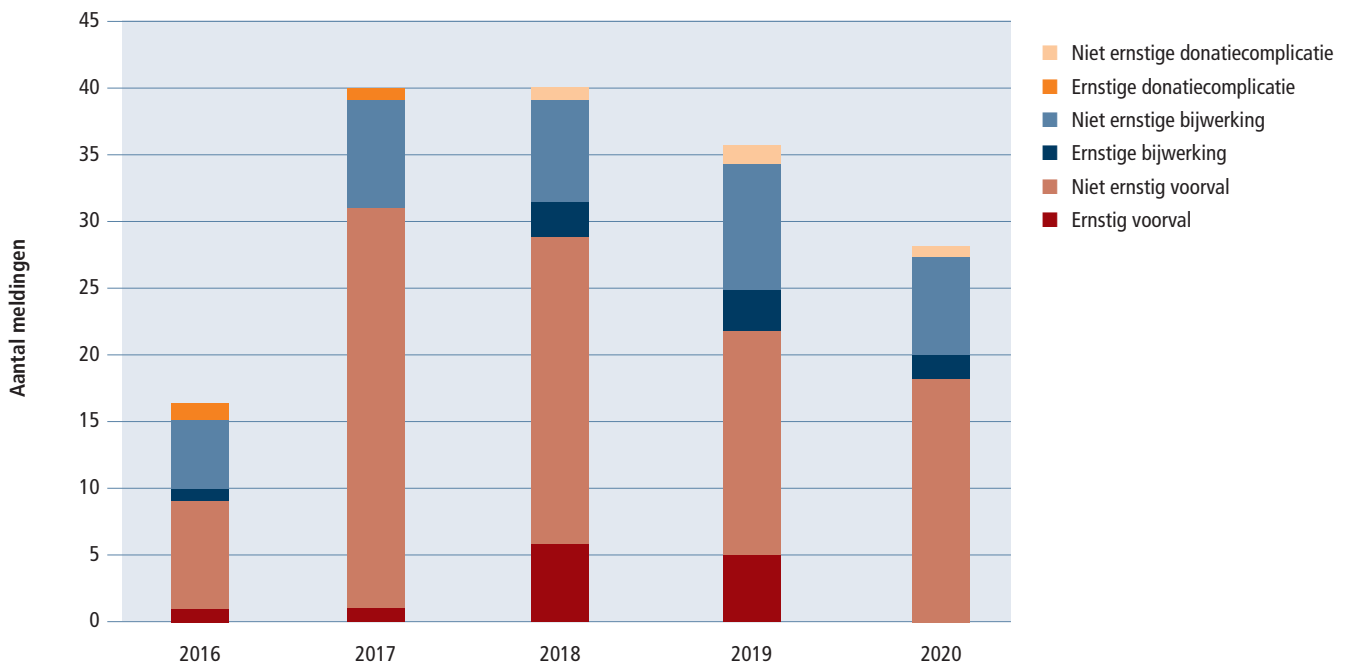
<sup>#</sup> Geen verplichte opgave van distributie onder de Wvkl (betreft ATMP's en bewerkte cellen in het kader van klinische studies)

Tabel 16 Toepassing van cellen voor therapeutisch doel in 2020

| Type cellen                               | Behandelcentra | Ontvangers | Toegediende zakken |               |        |
|-------------------------------------------|----------------|------------|--------------------|---------------|--------|
|                                           |                |            | Uit NL             | Van buiten NL | Totaal |
| Lymfocyten (DLI) verwant                  | 8              | 84         | 90                 | 0             | 90     |
| Lymfocyten (DLI) onverwant                | 6              | 179        | 134                | 49            | 183    |
| Mesenchymale stamcellen autoloog          | 1              | 4          | 8                  | 0             | 8      |
| Mesenchymale stamcellen onverwant         | 2              | 42         | 77                 | 0             | 77     |
| Dendritische cellen autoloog              | 0              | 0          | 0                  | 0             | 0      |
| Dendritische cellen onverwant             | 1              | 1          | 5                  | 0             | 5      |
| TC-Til cellen autoloog                    | 2              | 9          | 9                  | 0             | 9      |
| CAR T/TCR-cellen                          | 7              | 92         | 45                 | 46            | 91     |
| Mononucleaire cellen                      | 1              | 15         | 15                 | 0             | 15     |
| Geëxpandeerde cellen uit navelstrengbloed | 2              | 2          | 1                  | 2             | 3      |

## Meldingen

In 2020 zijn 28 meldingen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen of overige cellen voor therapeutisch doel ontvangen: 18 voorvallen en tien bijwerkingen waarvan één donatiecomplicatie (Figuur 16). In Tabel 17 worden de voorvallen beschreven; er werden in 2020 geen voorvallen bij HSC of overige cellen als ernstig beoordeeld. De negen bijwerkingen, waaronder twee ernstige, worden in Tabel 18 beschreven. Vanwege de COVID-19-pandemie werden producten die normaal vers zouden zijn toegediend (allogene PBSC) nu ook gecryopreserveerd vanwege de mogelijkheid tot additionele testen en het plannen van de zorg. Dit heeft niet geleid tot een toename van het aantal meldingen van potentieel DMSO gerelateerde bijwerkingen. In Tabel 19 wordt de donatiecomplicatie samengevat.



**Figuur 16** Meldingen bij HSC en cellen voor therapeutisch doel, 2016-2020

**Tabel 17** Voorvallen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen in 2020

| Type HSC                       | Voorval (categorie en omschrijving)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Aantal    |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PBSC autoloog                  | Bacteriële contaminatie product <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positieve kweek product, <i>Lactobacillus</i> species, geen aanvullende maatregelen, reïfusie ongecompliceerd, engraftment voldoende</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1         |
| PBSC allogeen onverwant        | Bacteriële contaminatie product <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positieve kweek product, <i>Bacillus cereus</i>, preventief antibiotica, engraftment voldoende</li> <li>• Positieve kweek product, <i>Fusobacterium nucleatum</i>, preventief antibiotica, engraftment voldoende</li> </ul> Overig incident <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stolsels in te bewerken product, vastlopen depletieset ondanks extra filtratiestap, uiteindelijk voldoende recovery en product met voldoende cellen na cryopreservatie (vv. SARS-CoV-2) ongecompliceerd toegediend, engraftment voldoende</li> <li>• Herhaaldelijk positieve screening donor voor HTLV, zie casus 2</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2<br>2    |
| Beenmerg allogeen verwant      | Bacteriële contaminatie product <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positieve kweek product, <i>Actinomyces oris</i>, herhalingskweek negatief, geen extra antibiotica, engraftment voldoende</li> <li>• Positieve kweek product, <i>Propionibacterium acnes</i>, ook in donorcentrum aangetoond, geen extra antibiotica, engraftment voldoende</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2         |
| Beenmerg allogeen onverwant    | Bacteriële contaminatie product <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positieve kweek product, gram positieve coc, in transplantatiecentrum geen positieve kweken, geen extra antibiotica, ongecompliceerde toediening</li> <li>• Positieve kweek product, <i>Propionibacterium acnes</i>, preventief antibiotica, geen bijzonderheden bij transplantatie elders teruggekoppeld</li> <li>• Positieve kweek product, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, ook in donorcentrum aangetoond, geen extra antibiotica, engraftment voldoende</li> <li>• Positieve kweek product, <i>Staphylococcus capitis</i>, ook in donorcentrum aangetoond, geen extra antibiotica, engraftment voldoende</li> <li>• Positieve kweek product voor cryopreservatie, <i>Pseudomonas</i> species, kweek na cryopreservatie negatief, preventief antibiotica, engraftment voldoende</li> </ul> Verlies van cellen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tijdens bewerking bij strippen van de lijn, slang los van de afnamezak, enkele ml van het transplantaat verloren gegaan, extra steriliteitsbepaling negatief gebleven, engraftment voldoende</li> <li>• Stolsels bemerkt tijdens filtratie product waardoor vastlopen filter, handmatige filtratie, patiënt kreeg hierdoor minder cellen dan aangevraagd, engraftment voldoende. Donorcentrum voegt lagere hoeveelheid heparine toe</li> </ul> | 5<br>2    |
| Lymfocyten, allogeen onverwant | Bacteriële contaminatie product <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positieve kweek product voor cryopreservatie (restfractie van toegediend product), <i>Staphylococcus epidermidis</i>, kweek na cryopreservatie negatief, vrijgegeven voor eventuele toepassing</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1         |
| T-cellen, autoloog t.b.v. ATMP | Verlies van cellen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuuroverschrijding tijdens transport bewerkt product, product verloren, patiënt onderging nieuwe afereseprocedure</li> <li>• Tijdens transport afereseproduct in dryshipper TILT incident waardoor breuk, helft van de zakjes onbruikbaar, voldoende cellen voor productie ATMP</li> <li>• Tijdens productieproces blijkt product out of specification, product als back-up geretourneerd en opnieuw afereseprocedure voor nieuwe productie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3         |
| <b>Totaal</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>18</b> |

**Tabel 18** Overzicht bijwerkingen per hematopoëtische stamcelbron in 2020

| Type HSC                           | Bijwerking (categorie en omschrijving)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Aantal |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| PBSC autoloog                      | Overige reactie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Dyspnoe met saturatiedaling tijdens reïfusie waarvoor zuurstof en hydrocortison, snel herstel, imputabiliteit waarschijnlijk</li><li>Toename van misselijkheid na reïfusie waarvoor anti-emetica, imputabiliteit onwaarschijnlijk</li></ul>                                                                                             |        |
| PBSC verwant                       | Overige reactie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Braken enkele uren na transplantatie, imputabiliteit onwaarschijnlijk</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                         |        |
| PBSC onverwant                     | Anafylactische reactie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Koude rillingen, koorts, hypotensie en braken 15 minuten na transplantatie, waarvoor clemastine en i.v. vocht toegediend, herstel binnen enkele uren, imputabiliteit zeker*</li></ul>                                                                                                                                                   |        |
|                                    | Post-transplantatie bacteriële infectie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Twee uur na transplantatie koude rilling en koorts waarvoor start antibiotica. Positieve bloedkweek patiënt met coagulase negatieve stafylokokken (CNS) en <i>Staphylococcus epidermidis</i> na toediening via geïnfecteerde lijn. Productkweken bleven negatief, pt herstelde binnen 24 uur, imputabiliteit onwaarschijnlijk</li></ul> |        |
|                                    | Overige reactie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Hypotensie 1 dag na transplantatie waarvoor staken antihypertensiva en i.v. vocht toegediend, imputabiliteit onwaarschijnlijk</li><li>Hypotensie en tachycardie ca. 8 uur na transplantatie, spontaan herstel, imputabiliteit mogelijk</li></ul>                                                                                        |        |
| Mesenchymale stamcellen, onverwant | Overige reactie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Braken, hypertensie en tachycardie na toediening ATMP met spontaan herstel, imputabiliteit mogelijk</li></ul>                                                                                                                                                                                                                           |        |
| Beenmerg, verwant                  | Overige reactie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1      |
|                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Baby met hypertensie, dyspnoe en insulsten aansluitend aan transplantatie, behandeld met paracetamol, diuretica, anti-epileptica en antihypertensiva. Opname op IC en uitstel 2<sup>e</sup> deel transplantaat tot volgende dag. Imputabiliteit waarschijnlijk*</li></ul>                                                               |        |
| Totaal                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9      |
| * Ernstig                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |

\* Ernstig

**Tabel 19** Donatiecomplicatie bij hematopoëtische stamcellen in 2020

| Type HSC                | Donatiecomplicatie                                                                                                                                                                                                 | Interval t.o.v. donatie   | Imputabiliteit | Ernst |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-------|
| PBSC allogeen onverwant | Donor met episode tinnitus in voorgeschiedenis ervaart nacht voor donatie opnieuw tinnitus zonder toekomstige verschijnselen. PBSC donatie zonder verdere complicaties verlopen, klachten afgenomen bij nacontrole | tijdens G-CSF mobilisatie | mogelijk       | 1     |

## Casus 2

Op de dag voor start van conditionering van een patiënt, die een stamceltransplantaat van een onverwante donor zal gaan ontvangen, wordt de transplanterende instelling op de hoogte gebracht van een positieve screeningsuitslag bij de donor. De HTLV 1/2 screeningstest van de donor blijkt op de dag van afname herhaaldelijk positief, terwijl deze bij de donorscreening 2,5 week eerder nog negatief was. De conditionering van de ontvanger moet worden uitgesteld in afwachting van aanvullende testen. De PCR en immunoblot blijken zes dagen na de donatie negatief en de patiënt wordt 14 dagen later dan aanvankelijk gepland getransplanteerd. Het donorcentrum blijkt als standaardbeleid te hebben dat men op de dag van afname nogmaals een volledige virusserologie laat bepalen.

### **Samenvatting hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel**

Het aantal toepassingen van stamcellen is in 2020 (1658 ontvangers) stabiel gebleven ten opzichte van 2019 (1642 ontvangers). Door de COVID-19-pandemie was er een toename in het aantal gedistribueerde en toegepaste eenheden PBSC van allogene donors. Dit kan door de tijdelijk veranderde werkwijze (cryopreservatie in plaats van verse toediening), waarbij transplantaten in kleinere eenheden worden gesplitst, verklaard worden. Het totale aantal meldingen met betrekking tot HSC in 2020 (28) was lager dan in 2019 (36). Twee bijwerkingen werden als ernstig beoordeeld en geen van de voorvallen, ten opzichte van drie ernstige bijwerkingen en vijf ernstige voorvallen in 2019. Er zijn 11 meldingen van bacteriële contaminatie product in 2020 ontvangen, waarvan zeven bij beenmerg (twee verwante, vijf onverwante donoren), dit ten opzichte van 14 meldingen in 2019 waarvan negen bij beenmerg (vier verwante, vijf onverwante donoren), daarmee is dit opnieuw de grootste categorie meldingen.

Het aantal instellingen dat toepassing van ATMP's opgeeft is toegenomen van vier naar zeven. Ondanks dat er geen sluitende regelgeving is over het melden van voorvallen bij toepassing van deze producten, zijn in 2020 op vrijwillige basis drie meldingen ingediend met betrekking tot overige cellen voor therapeutisch doel. Deze meldingen betreffen voorvallen bij CAR T-cellen, waarbij in twee gevallen de patiënt een nieuwe afereze moest ondergaan. Deze casus onderstrepen het belang van monitoren van voorvallen bij deze behandelvorm, wat momenteel niet volledig is geborgd in de wetgeving (farmaco-, hemo- en/of biovigilantie).

## **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 is in 2020 gestopt met bewerken en distribueren van weefsels, maar slaat wel weefsels op voor een andere weefselinstelling.

### **Botweefsel**

#### **Bewerking, distributie en toepassing**

In Tabel 20 en 21 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden bot en het aantal toegepaste eenheden botweefsel weergegeven. De gegevens zijn afkomstig van 14 weefselinstellingen, twee zelfstandige behandelcentra, 46 orale implantologiepraktijken en 67 ziekenhuizen. De discrepantie tussen distributie- en toepassingscijfers zou te verklaren kunnen zijn doordat de cijfers vanuit de toepassende instellingen nog onvolledig zijn. De aantallen toegepaste heupkoppen en eenheden botvulmiddel zijn afgenomen, mogelijk door afschaling van de zorg in 2020 wegens de COVID-19-pandemie, wat heeft geleid tot minder electieve orthopedische operaties. Figuur 17 laat zien hoeveel eenheden botvulmiddel en heupkoppen in Nederland zijn gedistribueerd van 2016 t/m 2020.



**Tabel 20** Bewerking en distributie van botweefsel in 2020

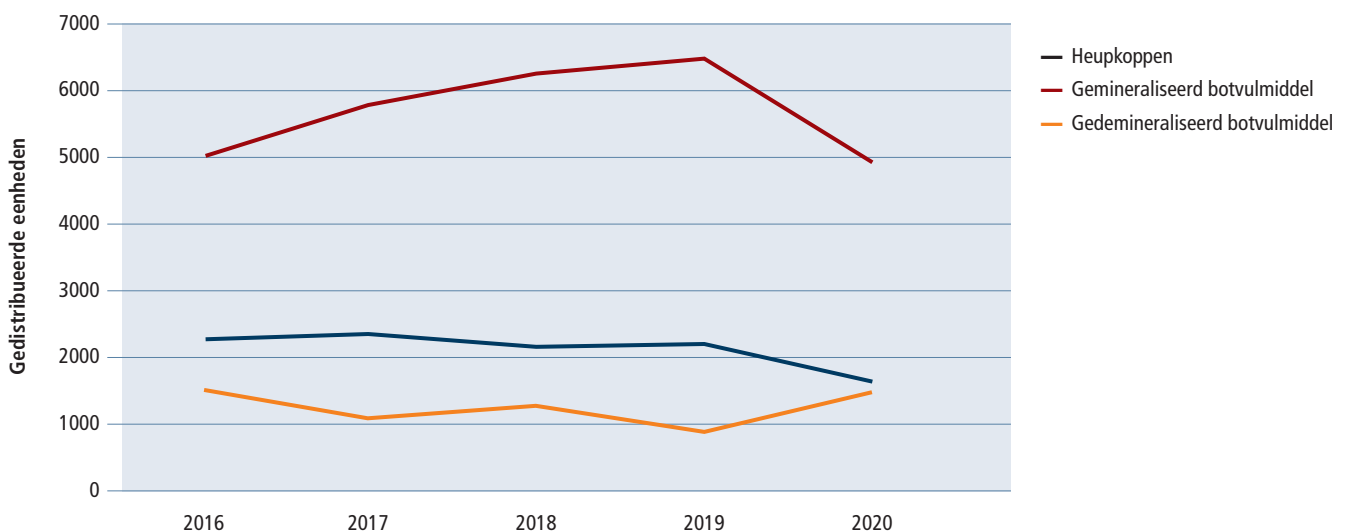
| Type                           | Weefsel-<br>instellingen* | Bewerkt           |        |               | Gedistribueerd          |                  |       |       |           | Totaal |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------|--------|---------------|-------------------------|------------------|-------|-------|-----------|--------|
|                                |                           | Uit eigen kliniek | Uit NL | Uit EU/non-EU | Eenheid                 | In eigen kliniek | In NL | In EU | Buiten EU |        |
| Heupkoppen levende donor       | 7                         | 532               | 1719   | 98            | Per stuk, hele of halve | 468              | 1290  | 539   | 13        | 2310   |
| Heupkoppen postmortale donor   | 2                         | 0                 | 19     | 2             | Per stuk                | 0                | 25    | 34    | 2         | 61     |
| Botvulmiddel gemineraliseerd   | 8                         | 0                 | 2125   | 3             | Per verpakking          | 0                | 4967  | 3602  | 1859      | 10428  |
| Botvulmiddel gedemineraliseerd | 5                         | 0                 | 256    | 5             | Per verpakking          | 0                | 1652  | 12757 | 11337     | 25746  |
| Hele botstukken                | 2                         | 0                 | 179    | 27/1          | Per stuk                | 0                | 146   | 1     | 35        | 182    |
| Schedelbotlap autoloog         | 3                         | 69                | 110    | 2             | Per stuk                | 16               | 64    | 0     | 0         | 80     |

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

**Tabel 21** Toepassing van botweefsel in 2020

| Type                           | Ziekenhuizen/<br>klinieken/praktijken | Ontvangers | Eenheid        | Toegepast                   |        |        |            | Totaal |
|--------------------------------|---------------------------------------|------------|----------------|-----------------------------|--------|--------|------------|--------|
|                                |                                       |            |                | Uit eigen weefselinstelling | Uit NL | Uit EU | Uit non EU |        |
| Heupkoppen (hele of halve)*    | 46                                    | 1251       | Per stuk       | 487                         | 842    | 10     | 0          | 1339   |
| Botvulmiddel gemineraliseerd   | 74                                    | 2693       | Per verpakking | 0                           | 2348   | 534    | 0          | 2897   |
| Botvulmiddel gedemineraliseerd | 21                                    | 354        | Per verpakking | 0                           | 289    | 76     | 0          | 366    |
| Hele botstukken                | 16                                    | 73         | Per stuk       | 0                           | 73     | 0      | 0          | 73     |
| Schedelbotlap autoloog         | 5                                     | 46         | Per stuk       | 16                          | 30     | 0      | 0          | 46     |

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



**Figuur 17** Aantal gedistribueerde eenheden botvulmiddel en heupkoppen in Nederland, 2016-2020

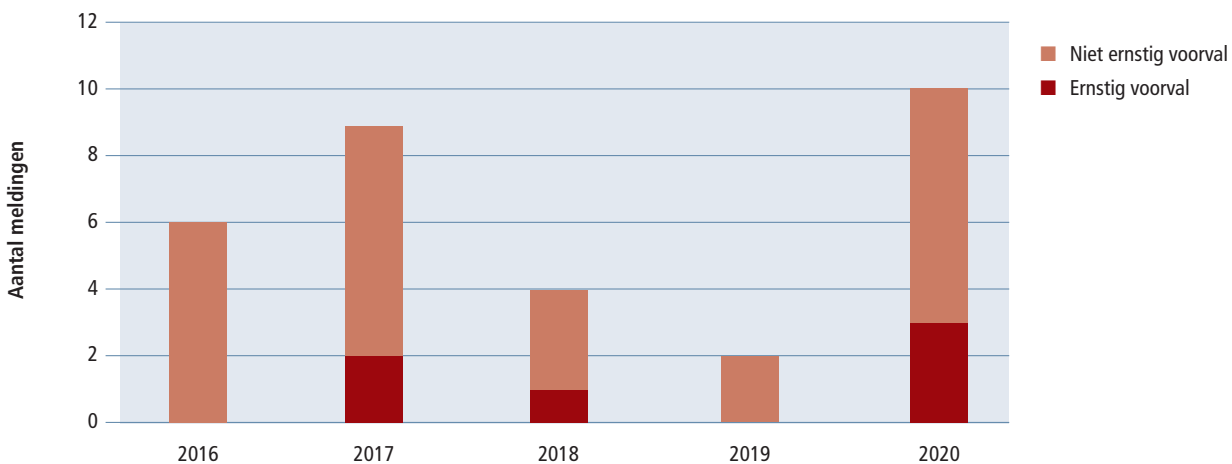
## Meldingen

In 2020 zijn tien meldingen ontvangen betreffende botweefsel uit 2020 en één nagekomen melding uit 2019. Het zijn allen meldingen van voorvallen, waarvan vijf gemeld door een ziekenhuis en zes door een weefselinstelling (zie Tabel 22). Van de 11 meldingen zijn er drie ernstig (zie Figuur 18). Er is een opvallende toename in het aantal meldingen (één in 2019 naar 11 meldingen in 2020). Bij zeven meldingen was er sprake van meerdere weefsels. Tweemaal was er sprake van een storing van de vriezer. Tweemaal sprake van beschadigde verpakkingen. De verscheidenheid van voorvallen hieronder beschreven tonen aan dat 'bonebanking' een complex proces is.

**Tabel 22** Overzicht voorvallen bij botweefsels in 2020

| Categorie voorval              | Meldingen | Botproduct                                  | Beschrijving                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|-----------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Verlies van cellen of weefsels | 3         | Heupkoppen en botchips<br>Tibia             | Door storing in de vriezer gingen heupkoppen en botchips verloren<br>Geperforeerde verpakking, afgezien van implantatie (mogelijke contaminatie). Nieuwe operatie nodig* |
|                                |           | Heupkoppen                                  | De verpakking was beschadigd en beschouwd als mogelijk gecontamineerd                                                                                                    |
| Bijna ongeluk                  | 2         | Hele botstukken                             | Donor voldeed niet aan de eisen voor het gebruik van hele botstukken.<br>Weefsel ging verloren                                                                           |
| Overig incident                | 6         | Botchips                                    | De etiketten van de binnen- en buitenverpakking kwamen niet overeen                                                                                                      |
|                                |           | Heupkoppen, botchips, fascia en pezen       | Tijdens opstellen van jaarrapportage is het van enkele weefsels niet geregistreerd of ze zijn getransplanteerd                                                           |
|                                |           | Heupkop                                     | Distributie aan derden zonder vergunning*                                                                                                                                |
|                                |           | Heupkoppen                                  | Technische storing in de vriezer, geen materiaal verloren gegaan                                                                                                         |
|                                |           | Botchips                                    | Er was een typefout in de SEC-code van 1 batch                                                                                                                           |
|                                |           | Hele botstukken (cornea, pees en kraakbeen) | Uitname zonder rechtsgeldige toestemming*                                                                                                                                |

\* Ernstig



**Figuur 18** Meldingen bij botweefsel, 2016-2020

## Overige musculoskeletale weefsels

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 23 en 24 worden respectievelijk zowel de bewerkings- en distributiecijfers als de toepassingscijfers van pezen, fascia, kraakbeen, menisci en chondrocyten gepresenteerd. De discrepantie tussen distributie- en toepassingscijfers zou deels verklaard kunnen worden doordat de cijfers vanuit de toepassende instellingen nog onvolledig zijn. Figuur 19 toont het verloop van het aantal gedistribueerde eenheden pezen, ligamenten en fascia, kraakbeen, autologe chondrocyten en menisci in de periode 2016-2020, waarbij geen opvallende veranderingen worden gezien. In 2020 is er in navolging van 2019 een toename van autologe chondrocyten, die gedistribueerd zijn en als toegepast opgegeven. Autologe chondrocyten worden na donatie opgekweekt en zijn daarmee een ATMP. Derhalve is het opgave van distributie en toepassing op vrijwillige basis. In tabel 26 wordt een afname van het gebruik van overig musculoskeletaal weefsel weergegeven, die het meest opvallend is voor de toepassing van fascia (Tabel 24). Dertien ziekenhuizen/klinieken hebben geen gebruik van fascia opgegeven terwijl zij dat in 2019 wel deden. Deze daling wordt deels verklaard door tijdelijke afschaling van de zorg in 2020 wegens de COVID-19-pandemie, wat heeft geleid tot minder electieve operaties. Eén toepassende instantie geeft aan deels te zijn overgestapt op ander materiaal.

**Tabel 23** Bewerking en distributie van overige musculoskeletale weefsels in 2020

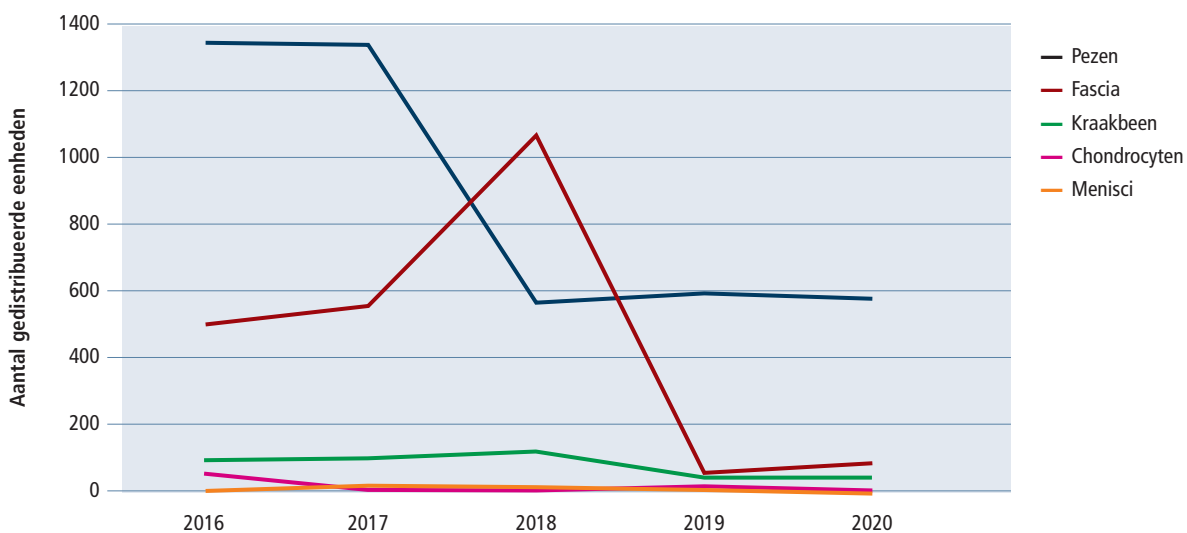
| Type                      | Weefselinstellingen | Bewerkt | Eenheid       | Gedistribueerd |       |           | Totaal |
|---------------------------|---------------------|---------|---------------|----------------|-------|-----------|--------|
|                           |                     |         |               | In NL          | In EU | Buiten EU |        |
| Pezen                     | 1                   | 631     | Transplantaat | 575            | 51    | 0         | 626    |
| Bot-pees-bot verbindingen | 1                   | 48      | Transplantaat | 17             | 19    | 0         | 36     |
| Fascia                    | 1                   | 172     | Transplantaat | 116            | 0     | 0         | 116    |
| Kraakbeen                 | 1                   | 48      | Transplantaat | 41             | 0     | 0         | 41     |
| Menisci                   | 1                   | 11      | Transplantaat | 9              | 5     | 0         | 14     |
| Chondrocyten, autoloog*   | 2                   | 99      | Transplantaat | 12             | 0     | 0         | 12     |

\* Betreft ATMP

**Tabel 24** Toepassing van overige musculoskeletale weefsels in 2020

| Type                      | Ziekenhuizen/klinieken | Ontvangers | Eenheid       | Uit NL | Toegepast |            | Totaal |
|---------------------------|------------------------|------------|---------------|--------|-----------|------------|--------|
|                           |                        |            |               |        | Uit EU    | Uit non-EU |        |
| Pezen                     | 39                     | 343        | Transplantaat | 349    | 3         | 0          | 352    |
| Bot-pees-bot verbindingen | 8                      | 35         | Transplantaat | 35     | 0         | 0          | 35     |
| Fascia                    | 6                      | 26         | Transplantaat | 20     | 12        | 0          | 32     |
| Kraakbeen                 | 4                      | 25         | Transplantaat | 26     | 0         | 0          | 26     |
| Menisci                   | 2                      | 10         | Transplantaat | 9      | 1         | 0          | 10     |
| Chondrocyten, autoloog*   | 1                      | 36         | Transplantaat | 36     | 0         | 0          | 36     |

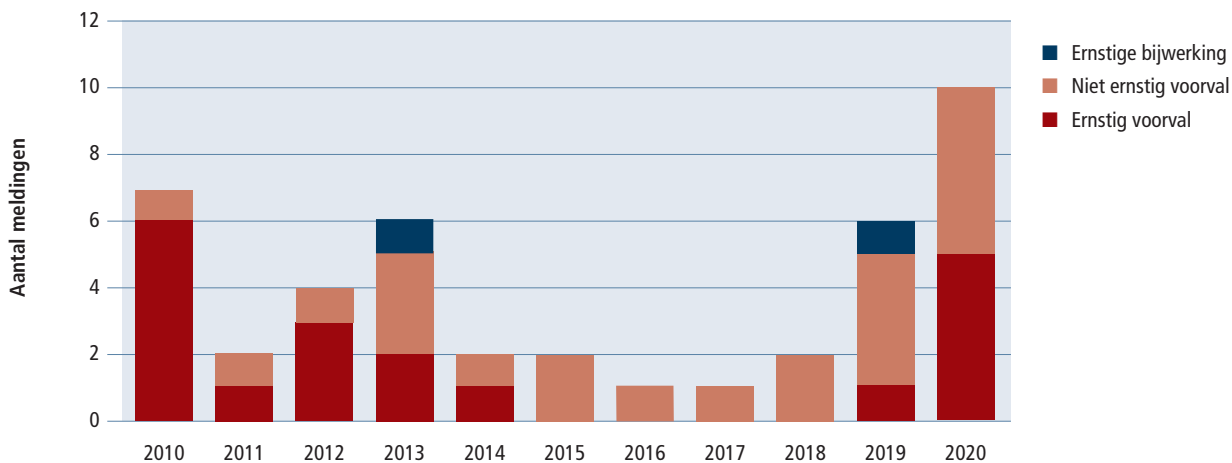
\* Betreft ATMP



**Figuur 19** Aantal gedistribueerde eenheden overige musculoskeletale weefsels in Nederland, 2016-2020

## Meldingen

In 2020 zijn tien meldingen ontvangen betreffende overige musculoskeletale weefsels, allen voorvallen, geen bijwerkingen (zie Figuur 20). Tevens is er één nagekomen melding van een ernstig voorval uit 2019. Van de meldingen uit 2020 is de helft beoordeeld als ernstig en de overige vijf meldingen als niet ernstig. De voorvallen worden samengevat in Tabel 25. Acht van de meldingen betreffen kweken van autologe chondrocyten en verwerken tot ATMP's. Sinds 2019 vinden deze chondrocyten kweken weer plaats in Nederland. De laatste chondrocytenkweken waren in 2010. Dit verklaart de stijging van de meldingen 'Overige musculoskeletale weefsels'.



**Figuur 20** Overzicht meldingen bij overige musculoskeletale weefsels, 2010-2020\*

\* Zeven meldingen uit 2010 zijn voorvallen bij het kweken van autologe chondrocyten, gemeld door twee weefselinstellingen, beiden hebben deze activiteiten gestaakt. Sinds 2019 worden weer chondrocyten gekweekt in een nieuw hiervoor erkende instelling

**Tabel 25** Overzicht voorvallen bij overige musculoskeletale weefsels in 2020 (+2019)

| Categorie voorval                 | Meldingen | Product            | Beschrijving                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Verlies van cellen of weefsels    | 8+1       | Kraakbeen autoloog | Teveel synoviocyten in de celkweek, daarom niet geïmplantéerd (4/2)                                    |
|                                   |           | Kraakbeen autoloog | Teveel of onvoldoende toename van chondrocyten in de celkweek, daarom niet geïmplantéerd (3/3)         |
|                                   |           | Kraakbeen allogene | Kraakbeen ging verloren, omdat er werd getwijfeld aan de kwaliteit van het weefsel (1/0)               |
|                                   |           | Pezen              | Bij voorbereidend prepareren is de pees te kort en kan deze niet gebruikt worden bij de operatie (1/0) |
| Verkeerd product getransplanteerd | 1         | Pezen en bot       | Weefsels gedistribueerd, die nog niet waren vrijgegeven (1/1)                                          |
| Bacteriële contaminatie product   | 1         | Kraakbeen          | Besmetting in biopsietransportvloeistof, waardoor de celkweek werd gestaakt (1/0)                      |

\* Meldingen (Totaal/Ernstig)

## 2.4 Oculair weefsel

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

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 26 en 27 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde en toegepaste eenheden oculair weefsel weergegeven. Eenentwintig ziekenhuizen en klinieken lieten weten oculair weefsel te transplanteren: 16 transplanteren cornea, waarvan tien ook sclera, en vijf transplanteren uitsluitend sclera. Figuur 21 toont het aantal gedistribueerde cornea's en eenheden sclera tussen 2016 en 2020 in Nederland.

Er is in 2020 een daling van het aantal getransplanteerde cornea's, doordat de operaties door de COVID-19-pandemie zijn uitgesteld en er een tijdelijke stop was van enucleaties bij donors in Nederland. Dit jaar zijn geen limbale stamcellen als gedistribueerd of toegepast opgegeven.

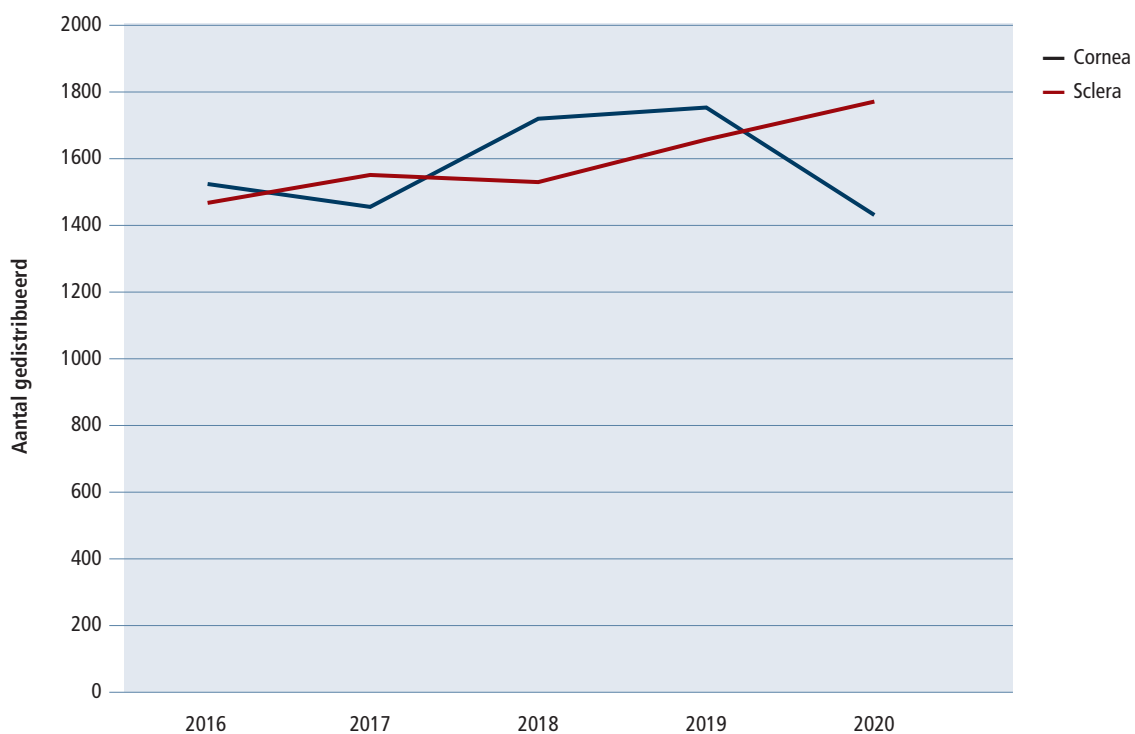
**Tabel 26** Bewerking en distributie van oculair weefsel in 2020

| Type                | Weefselinstellingen | Bewerkt | Eenheid              | Gedistribueerd |       |           | Totaal |
|---------------------|---------------------|---------|----------------------|----------------|-------|-----------|--------|
|                     |                     |         |                      | In NL          | In EU | Buiten EU |        |
| Cornea              | 3                   | 3564    | Compleet of lamel    | 1493           | 372   | 45        | 1910   |
| Sclera              | 1                   | 336     | Compleet of kwadrant | 1777           | 25    | 0         | 1802   |
| Limbale stamcellen* | 1                   | 4       | Transplantaat        | 0              | 0     | 0         | 0      |

\* Betreft ATMP

**Tabel 27** Toepassing van oculair weefsel in 2020

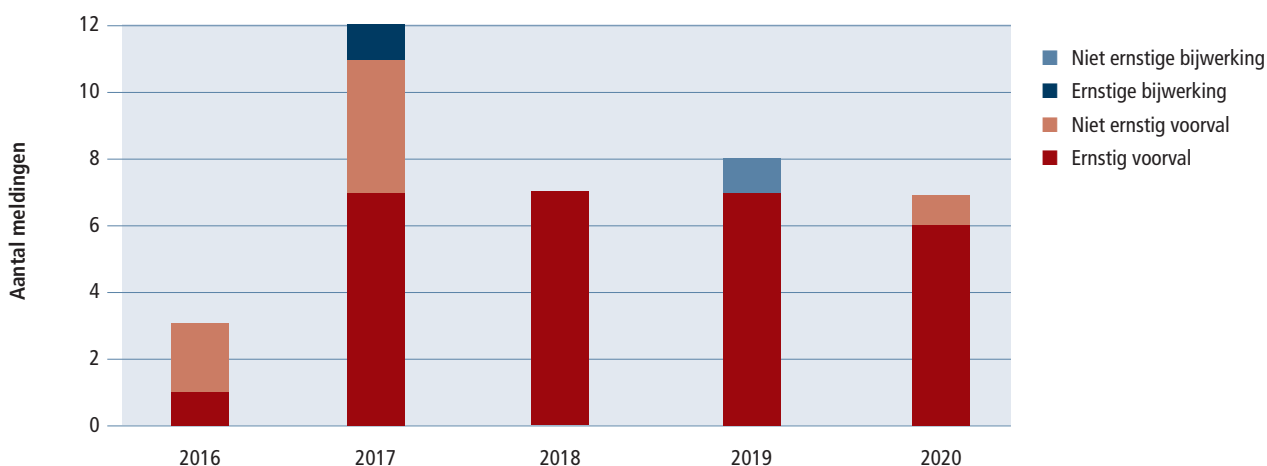
| Type   | Ziekenhuizen/klinieken | Ontvangers | Eenheid              | Toegepast |        |            | Totaal |
|--------|------------------------|------------|----------------------|-----------|--------|------------|--------|
|        |                        |            |                      | Uit NL    | Uit EU | Uit non-EU |        |
| Cornea | 16                     | 1227       | Compleet of lamel    | 1243      | 0      | 0          | 1243   |
| Sclera | 15                     | 1403       | Compleet of kwadrant | 1395      | 8      | 0          | 1403   |



**Figuur 21** Aantal gedistribueerde cornea en sclera in Nederland, 2016-2020

## Meldingen

In 2020 zijn zeven voorvallen gemeld. Zes zijn beoordeeld als ernstig, dit aantal is vergelijkbaar met voorgaande jaren. De meldingen worden in Tabel 28 kort beschreven. De meldingen gaan allen over corneaweefsel. In twee gevallen is er sprake van gevolgen voor meerdere weefsels van dezelfde donor. Vanwege de beperkte houdbaarheid ( $\leq 28$  dagen) van cornea's is het niet mogelijk om te wachten op de uitslagen van het microscopische obductierapport voor vrijgave van de cornea. Hierdoor is er kans dat uit het 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. In 2020 was dit eenmaal het geval. In Figuur 22 wordt een overzicht getoond van de meldingen betreffende oculair weefsel in de periode 2016-2020.



Figuur 22 Meldingen bij oculair weefsel, 2016-2020

Tabel 28 Overzicht bijwerkingen en voorvallen bij oculair weefsel in 2020

| Categorie voorval                    | Aantal meldingen | Beschrijving                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bijna ongeluk                        | 2                | <ul style="list-style-type: none"><li>Hemodilutie opgemerkt, waardoor virologie bij de donor onbetrouwbaar is. Cornea's afgekeurd, evenals de hartklep*</li><li>Cornea verkeerd gemarkeerd, peroperatief gezien door transplanterend arts en gecorrigeerd*</li></ul>                                      |
| Overig incident                      | 2                | <ul style="list-style-type: none"><li>Mogelijk infiltraat op de cornea, derhalve niet geïmplantéerd*</li><li>Donorcornea, doordat de ontvanger op het laatste moment gewisseld is, geregistreerd bij de verkeerde ontvanger, dit is hersteld</li></ul>                                                    |
| Risico overdracht overige aandoening | 1                | <ul style="list-style-type: none"><li>Na resultaten definitief obductieverslag donor kan een contra-indicatie voor weefseldonatie niet uitgesloten worden, maar cornea's reeds getransplanteerd (sclera en huid eveneens afgekeurd*)</li></ul>                                                            |
| Verkeerd product getransplanteerd    | 2                | <ul style="list-style-type: none"><li>Bij bewerking ontstaan er micro-scheurtjes waardoor de markering niet zichtbaar waren, hierdoor waarschijnlijk peroperatief niet goed geplaatst*</li><li>Donor heeft eerder zelf donorweefsel ontvangen; dit is een contra-indicatie voor weefseldonatie*</li></ul> |

Totaal 7

\* Ernstig

## 2.5 Cardiovasculair weefsel

### Bewerking, distributie en toepassing

In de Tabellen 29 en 30 wordt de bewerking, distributie en toepassing van cardiovasculair weefsel weergegeven. Er is één hartkleppenbank in Nederland. Er zijn vier centra die in 2020 hartkleppen getransplanteerd hebben. De toepassing van pericard vindt inmiddels plaats in zes ziekenhuizen en de opgave hiervan is in de laatste jaren toegenomen. Echter, er is geen weefselinstelling in Nederland die in 2020 pericard gedistribueerd heeft. Figuur 23 laat de getransplanteerde humane cardiovasculaire weefsels vanaf 2016 zien.

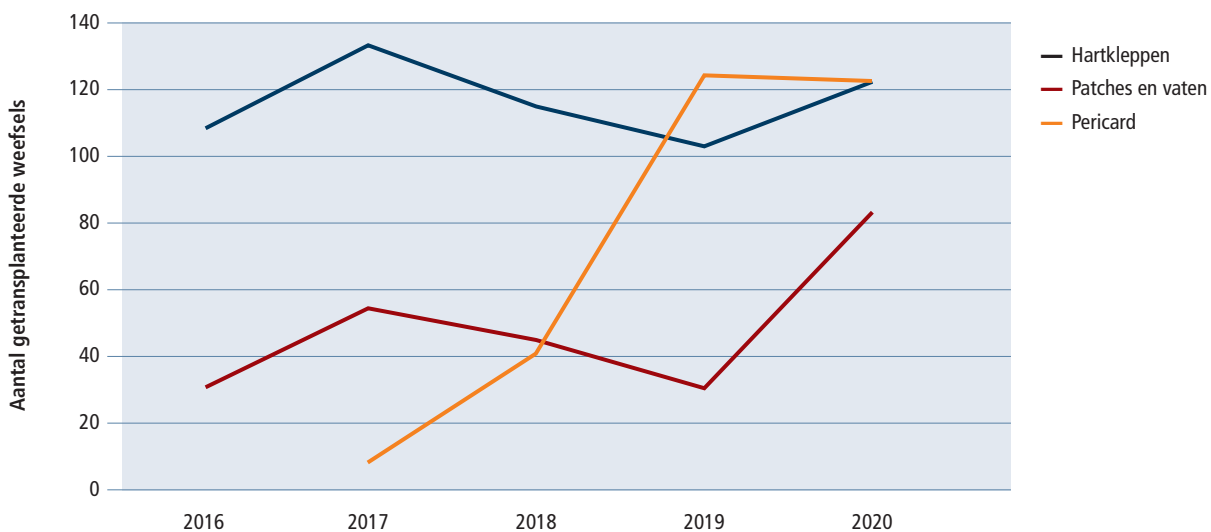
**Tabel 29** Bewerking en distributie van cardiovasculair weefsel in 2020

| Type             | Weefselinstellingen | Bewerkt | Eenheid       | Gedistribueerd |       |           | Totaal |
|------------------|---------------------|---------|---------------|----------------|-------|-----------|--------|
|                  |                     |         |               | In NL          | In EU | Buiten EU |        |
| Aortakleppen     | 1                   | 212 *   | Transplantaat | 21             | 0     | 0         | 21     |
| Pulmonaalkleppen | 1                   | 212 *   | Transplantaat | 87             | 9     | 0         | 96     |
| Vaten            | 1                   | 15      | Transplantaat | 0              | 4     | 0         | 4      |
| Patches          | 1                   | 112     | Transplantaat | 37             | 21    | 0         | 58     |
| Pericard         | 0                   | 0       | Transplantaat | 0              | 0     | 0         | 0      |

\* Donorharten

**Tabel 30** Toepassing van cardiovasculair weefsel in 2020

| Type             | Ziekenhuizen/klinieken | Ontvangers | Eenheid       | Toegepast |        |            | Totaal |
|------------------|------------------------|------------|---------------|-----------|--------|------------|--------|
|                  |                        |            |               | Uit NL    | Uit EU | Uit non-EU |        |
| Aortakleppen     | 3                      | 20         | Transplantaat | 17        | 3      | 0          | 20     |
| Pulmonaalkleppen | 4                      | 102        | Transplantaat | 91        | 11     | 0          | 102    |
| Vaten            | 1                      | 43         | Transplantaat | 44        | 0      | 0          | 44     |
| Patches          | 3                      | 38         | Transplantaat | 36        | 2      | 0          | 38     |
| Pericard         | 6                      | 122        | Transplantaat | 0         | 123    | 0          | 123    |



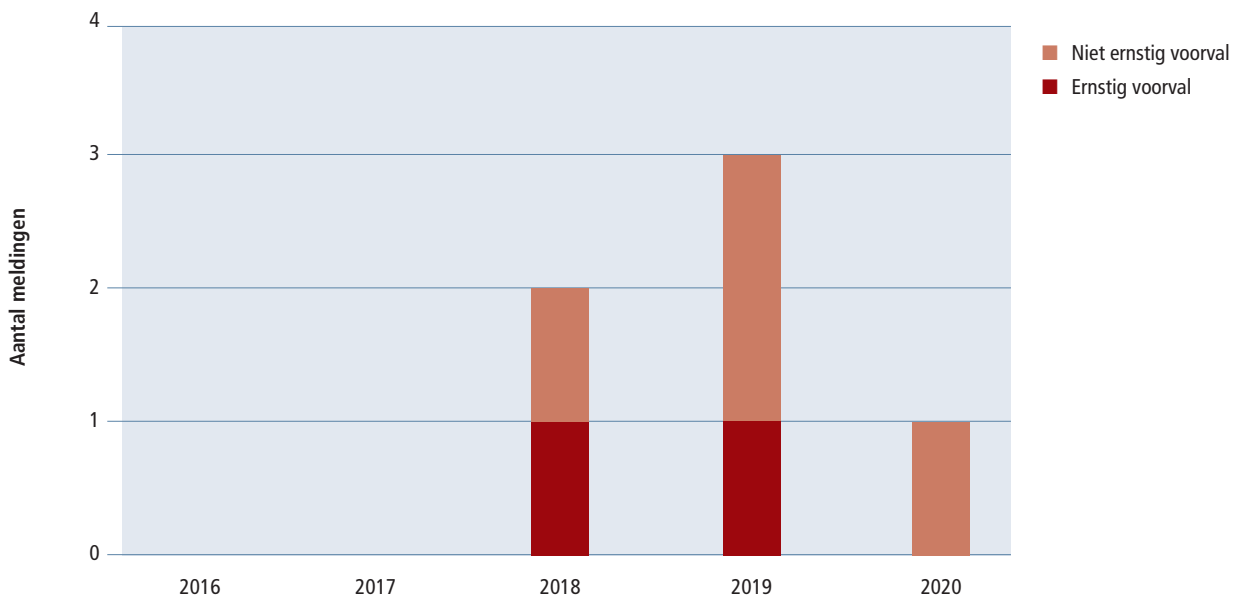
**Figuur 23** Aantal getransplanteerde cardiovasculaire weefsels in Nederland, 2016-2020

## Meldingen

Er is één niet ernstig voorval gemeld betreffende cardiovasculair weefsel (Tabel 31 en Figuur 24).

**Tabel 31** Overzicht voorvallen bij cardiovasculair weefsel in 2020

| Categorie voorval | Meldingen | Product       | Beschrijving                                                                                                            |
|-------------------|-----------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Overig incident   | 1         | Pulmonaalklep | Patiënt bleef bloeden op de anastomose, die inscheurde. De anastomose is droog geworden en geen extra interventie nodig |



**Figuur 24** Meldingen bij cardiovasculair weefsel, 2016-2020

## 2.6 Huid

### Bewerking, distributie en toepassing

In Nederland is er één huidbank die postmortale donorhuid bewerkt, opslaat en distribueert. Huidweefsel is ingedeeld in drie categorieën: donorhuid, autologe huid en acellulaire dermis. In Tabel 32 wordt het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2020 weergegeven. De distributie van donorhuid vindt voor een belangrijk deel buiten Nederland plaats. Nederland is in het voorjaar van 2020 in lockdown gegaan met afschaling van zorg, waardoor er een opvallende verschuiving heeft plaatsgevonden van de distributie van huid naar de EU (in landen waar geen lockdown was op dat moment in 2020). Er zijn twee distributeurs van buitenlandse acellulaire dermis, voornamelijk voor tandheelkundige toepassingen. In Tabel 33 wordt het aantal toegepaste eenheden huid weergegeven. Figuur 25 laat het aantal gedistribueerde eenheden huid en huidproducten zien tussen 2016 en 2020. In 2020 was er geen toepassing van autologe huid (dit betreft autologe huid die buiten de operatiekamer van een zorginstelling bewerkt wordt); het aantal ziekenhuizen/klinieken/praktijken gebruik van acellulaire huid opgeven is gestegen van vier in 2019 naar acht in 2020.



**Tabel 32** Aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden huid in 2020

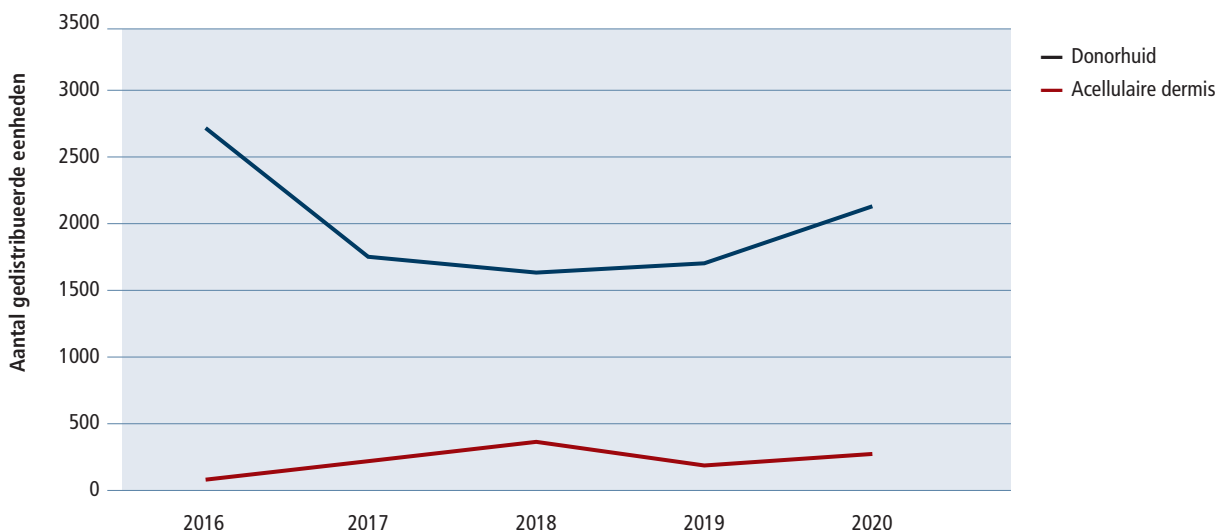
| Type               | Weefselinstellingen | Bewerkt<br>NL/EU | Eenheid       | Gedistribueerd |       |           | Totaal |
|--------------------|---------------------|------------------|---------------|----------------|-------|-----------|--------|
|                    |                     |                  |               | In NL          | In EU | Buiten EU |        |
| Donorhuid          | 1                   | 377* / 165*      | Verpakking    | 2113           | 12783 | 1107      | 16003  |
| Acellulaire dermis | 3                   | 34* / 0          | Transplantaat | 313            | 50    | 423       | 786    |

\* Donaties ontvangen uit NL/andere EU landen

**Tabel 33** Aantal toegepaste eenheden huid in 2020

| Type               | Ziekenhuizen/ klinieken | Ontvangers | Eenheid       | Toegepast |        |            | Totaal |
|--------------------|-------------------------|------------|---------------|-----------|--------|------------|--------|
|                    |                         |            |               | Uit NL    | Uit EU | Uit non-EU |        |
| Donorhuid          | 9                       | 106        | Verpakking    | 1994      | 33     | 0          | 2027   |
| Autologe huid*     | 0                       | 0          | Transplantaat | 0         | 0      | 0          | 0      |
| Acellulaire dermis | 8                       | 162        | Transplantaat | 167       | 0      | 0          | 167    |

\* Indien bewerkt buiten de OK van een zorginstelling

**Figuur 25** Aantal gedistribueerde eenheden donorhuid en acellulaire dermis in Nederland, 2016-2020

\* In 2016 eenmalig hoger aantal gedistribueerde eenheden donorhuid, door toename van aantal patiënten en klinische studies bij één brandwondencentrum

## Meldingen

In 2020 zijn geen meldingen betreffende huidweefsel ingediend, conform 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 leukocyten voor autoloog diagnostisch gebruik.

### Bewerking, distributie en toepassing

In Tabellen 34 en 35 worden respectievelijk het aantal bewerkte en gedistribueerde eenheden en het aantal toegepaste overige weefsels en cellen weergegeven. In 2020 was er geen bewerking van radioactief

gelabelde erythrocyten. Voor het eerst zijn er meer eenheden amnionmembraan gedistribueerd in Nederland dan naar het buitenland doordat één weefselinstelling gestopt is, die distribueerde naar het buitenland. Volgens de opgave is minder tumorweefsel bewerkt en gedistribueerd. De bewerking van lichaamsmateriaal tot een ATMP hoeft niet verplicht opgegeven te worden.

**Tabel 34** Bewerking en distributie van overige weefsels en cellen in 2020

| Type                                  | Weefsel instellingen | Bewerkt NL/EU/non EU | Eenheid           | Gedistribueerd |       |           | Totaal |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|----------------|-------|-----------|--------|
|                                       |                      |                      |                   | In NL          | In EU | Buiten EU |        |
| Amnionmembraan                        | 2                    | 2* / 20* / 0         | Per verpakking    | 211            | 27    | 0         | 238    |
| Eilandjes van Langerhans              | 1                    | 5# / 0# / 0          | Per transplantaat | 5              | 0     | 0         | 5      |
| Cellen uit beenmerg of perifeer bloed | 1                    | 1 / 0 / 36           | Per zak           | 0              | 0     | 0         | 0      |
| Leukocyten <sup>§</sup>               | 1                    | 4 / 0 / 0            | Per zak           | 4              | 0     | 0         | 4      |
| Tumorweefsel <sup>+</sup>             | 1                    | 13 / 0 / 0           | Per transplantaat | 13             | 0     | 0         | 13     |

\* Placentae

# Pancreassen

<sup>§</sup> Radioactief gelabeld voor diagnostiek

<sup>+</sup> Wordt gedistribueerd als ATMP, geen verplichte opgave van distributie

**Tabel 35** Toepassing van overige weefsels en cellen in 2020

| Type                     | Ziekenhuizen/ klinieken | Ontvangers | Eenheid           | Toegepast |        |            | Totaal |
|--------------------------|-------------------------|------------|-------------------|-----------|--------|------------|--------|
|                          |                         |            |                   | Uit NL    | Uit EU | Uit non-EU |        |
| Amnionmembraan           | 7                       | 97         | Per verpakking    | 105       | 0      | 0          | 105    |
| Eilandjes van Langerhans | 1                       | 5          | Per transplantaat | 5         | 0      | 0          | 5      |
| Leukocyten <sup>§</sup>  | 1                       | 4          | Per transplantaat | 4         | 0      | 0          | 4      |

<sup>§</sup> Radioactief gelabeld voor diagnostiek

## Meldingen

In 2020 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 van verlies van amnionmembraan (2015).

## Samenvatting weefsels en overige cellen

Aangaande weefsels en overige cellen wordt er een daling gezien van de distributie en toepassing. Deze daling wordt met name gezien bij bot en andere musculoskeletale weefsels en oculair weefsel. De daling is mogelijk te verklaren door afschaling van de zorg in 2020 wegens de COVID-19-pandemie, wat heeft geleid tot minder electieve (onder andere orthopedische) operaties. Voorts was er door de COVID-19-pandemie een tijdelijke stop van donorafnames in Nederland.

Er is een toename van meldingen betreffende bewerking van autologe chondrocyten tot ATMP. Er is geen sluitende regelgeving betreffende het melden van deze incidenten en deze meldingen worden (vooralsnog) op vrijwillige basis bij TRIP ingediend. Net als bij de hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutische doel, kunnen deze voorvallen leiden tot consequenties voor de betrokken patiënten (donoren) zoals het ondergaan van een extra procedure om materiaal te verkrijgen. Deze meldingen/casus ondersteunen het belang van monitoren van voorvallen bij deze behandelvorm, wat momenteel niet volledig is geborgd in de wetgeving (farmaco-, hemo- en/of biovigilantie). Zoals onderstreept in Aanbeveling 2 van dit jaar dient in overleg met de relevante partijen hierin duidelijkheid te worden verschaft.

## 3 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 volledigheid van de bewerkings-, distributie- en gebruikscijfers en de kwaliteit van informatie in de meldingen spelen een rol, waarbij de cijfers als noemer voor de meldingen gebruikt kunnen worden om inzicht te krijgen in de incidentie.

Bij de participatie wordt onderscheid gemaakt tussen twee categorieën instellingen:

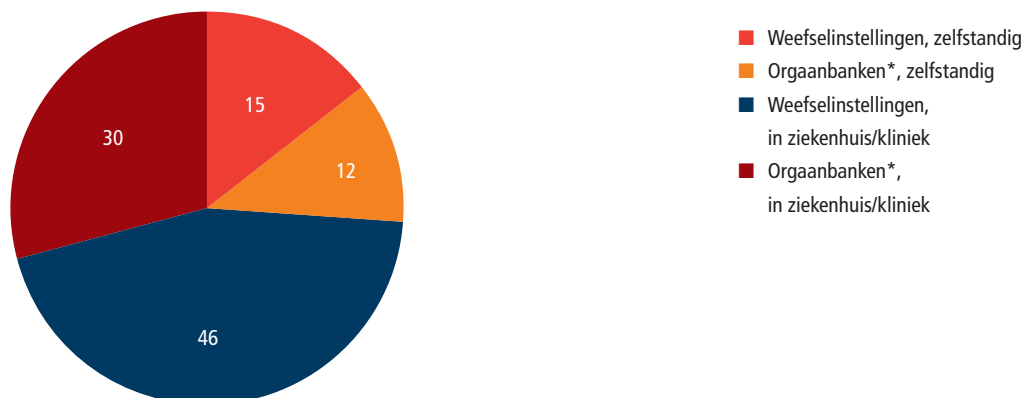
- 1 de weefselinstellingen die weefsels en cellen ontvangen en eventueel bewerken, bewaren en/of distribueren; hieronder vallen ook de zgn. orgaanbanken;
- 2 de ziekenhuizen, klinieken, zelfstandige behandelcentra en orale implantologiepraktijken die weefsels en cellen transplanteren of toepassen.

### 3.1 Weefselinstellingen

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

Niet iedere weefselinstelling is 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 zgn. orgaanbanken. Volgens de wetgeving mogen orgaanbanken geen winstoogmerk hebben. Orgaanbanken mogen, conform artikel 1.1.l van de Wvkl, lichaamsmateriaal ook bewerken, bewaren en vrijgeven. De activiteiten die een instelling of kliniek uitvoert, bepalen of een erkenning als weefselinstelling of ook als orgaanbank noodzakelijk is.

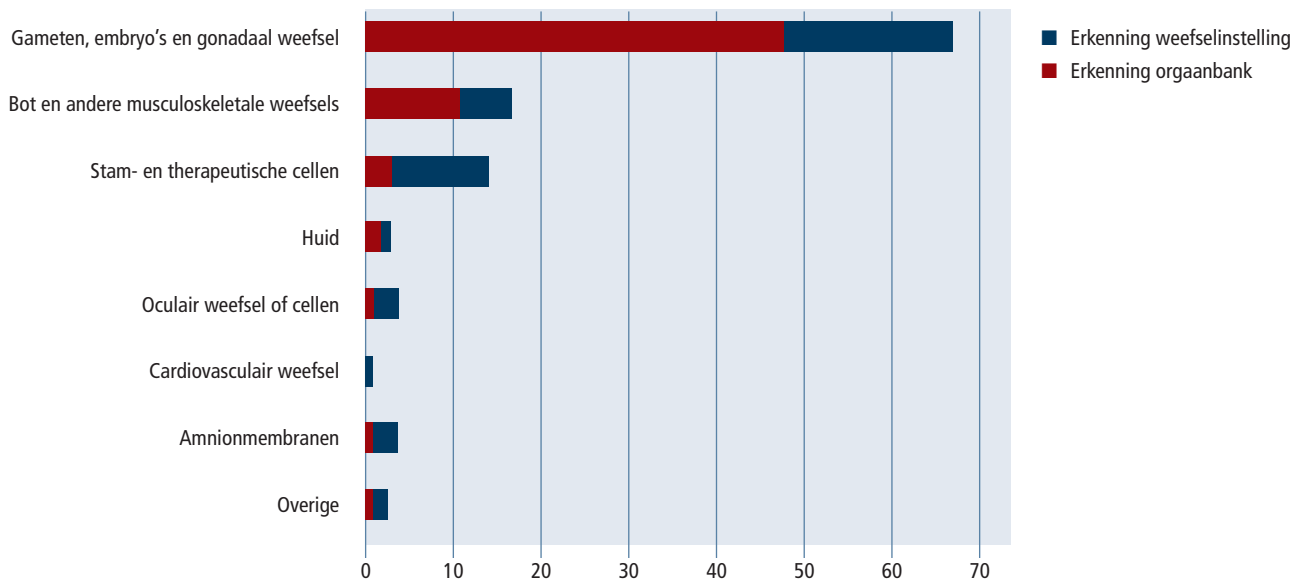
Figuur 26 geeft een overzicht van het aantal erkende weefselinstellingen en orgaanbanken in Nederland in 2020 (bron: Farmatec). In een aantal ziekenhuizen zijn meerdere weefselinstellingen en/of orgaanbanken gevestigd.



**Figuur 26** Aantal weefselinstellingen en orgaanbanken met erkenning(en) in 2020

\* Orgaanbanken hebben tevens een erkenning als weefselinstelling

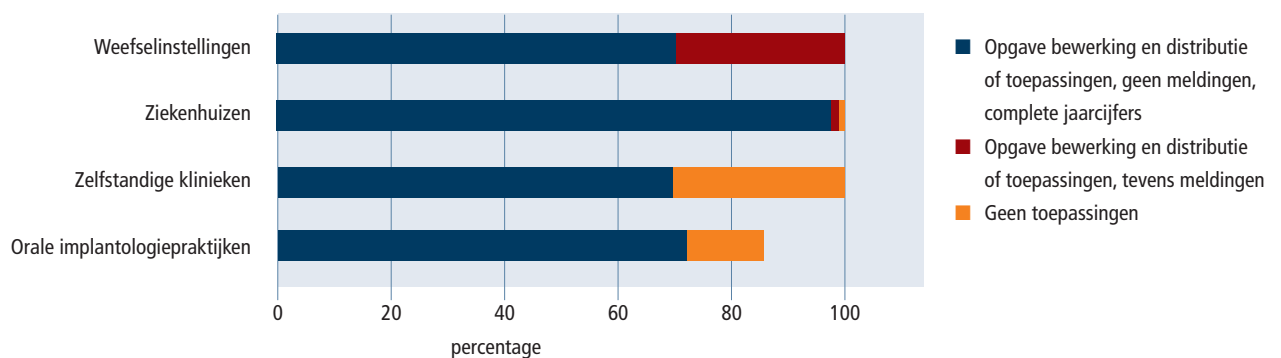
Figuur 27 laat per type lichaamsmateriaal het aantal erkenningen zien dat is afgegeven door Farmatec. Deze organisatie maakt deel uit van het Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg (uitvoeringsorganisatie van het Ministerie van VWS) en verstrekt vergunningen en erkenningen die betrekking hebben op geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, bloedproducten en lichaamsmateriaal. Sommige weefselinstellingen of orgaanbanken hebben erkenningen voor meerdere soorten weefsels of cellen. In Figuur 28 is het percentage weefselinstellingen te zien dat informatie heeft verstrekt over bewerking en distributie, en (voor zover van toepassing) vigilantie meldingen heeft gedaan.



**Figuur 27** Aantal erkenningen als weefselinstelling of orgaanbank per type lichaamsmateriaal 2020

### 3.2 Instellingen waar menselijk lichaamsmateriaal wordt toegepast

In 2020 zijn 81 ziekenhuizen, 10 klinieken en zelfstandige behandelcentra en 65 orale implantologiepraktijken 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 2020. Eén ziekenhuis, drie zelfstandige behandelcentra en 10 orale implantologiepraktijken hebben aangegeven dat zij in 2020 geen menselijke weefsels en/of cellen hebben getransplanteerd of toegepast of alleen direct autoloog botweefsel hebben toegepast. De participatie van alle zorginstellingen tezamen is 94% (147 van 156). Figuur 28 toont het percentage instellingen en praktijken dat informatie heeft verstrekt over getransplanteerde of toegepaste weefsels en/of cellen.



**Figuur 28** Participatie van instellingen en praktijken betrokken bij biovigilantie in 2020  
 Weefselinstellingen n=112, Ziekenhuizen n=81, Zelfstandige klinieken n=10  
 Orale implantologiepraktijken die hebben aangegeven humaan lichaamsmateriaal toe te passen n=65

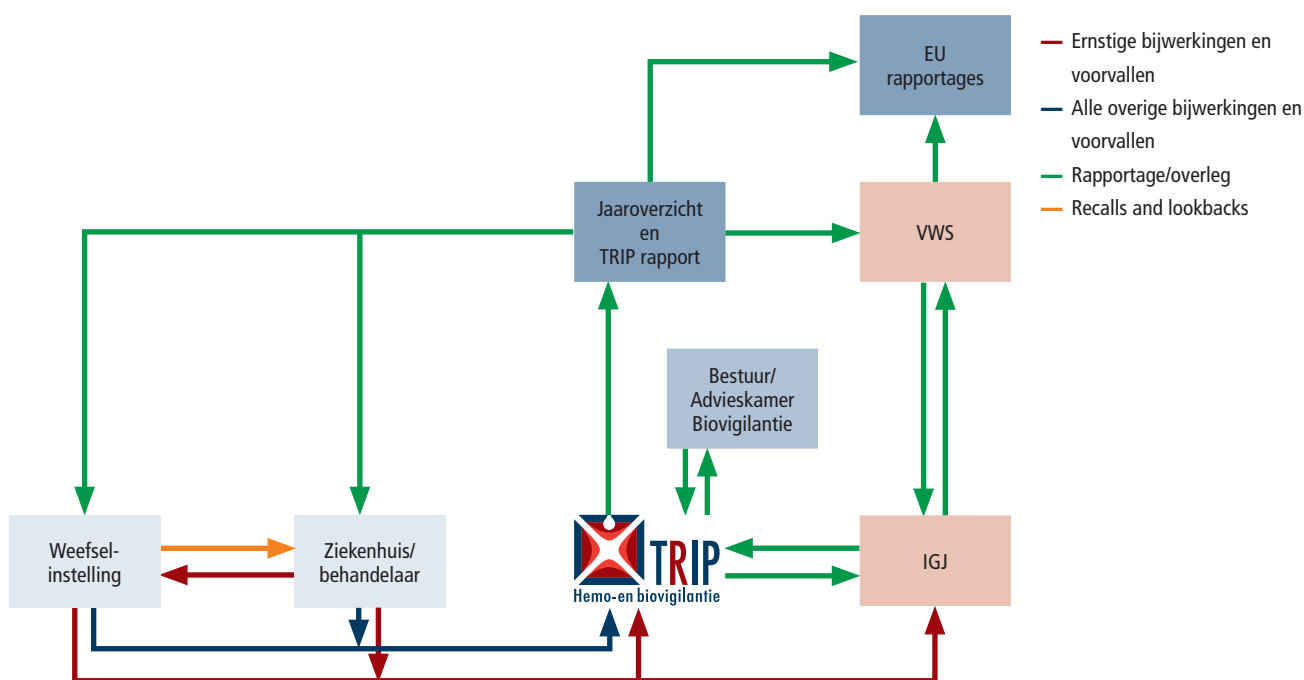
# BIJLAGEN

# A 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 en veiligheid 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 geeft ruimte aan het melden van alle ongewenste voorvallen en bijwerkingen die optreden bij het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal, en sluit zo aan bij de vereisten in de Nederlandse en Europese wetgeving. (In Nederland is de IGJ aangewezen als de bevoegde autoriteit voor het in ontvangst nemen van meldingen van ernstige voorvallen en bijwerkingen. Met het online meldsysteem wordt het voor de Wvkl verplicht melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) ook gefaciliteerd (zie ook bijlage 2). 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 29 toont het stroomschema van zowel ernstige als niet ernstige meldingen in de Nederlandse gezondheidszorg. Het is aannemelijk dat het aantal 'niet' ernstige bijwerkingen en voorvallen veel hoger ligt dan de ernstige gevallen en dat niet alle instellingen de minder ernstige meldingen indienen bij TRIP. Het hoge percentage ernstige voorvallen en reacties bij de meldingen aan TRIP (tot 50%) past hierbij.



**Figuur 29** Stroomschema t.a.v. meldingen en rapportages met betrekking tot menselijke weefsels en cellen

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, verlengen of wijzigen van een erkenning als weefselinstelling of orgaanbank – naar deze participatieverklaring gevraagd worden.

TRIP wordt ondersteund door een Advieskamer voor het werktelein 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 B, Melden aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd).

## B 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 C). 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 door TRIP ontdebeld.

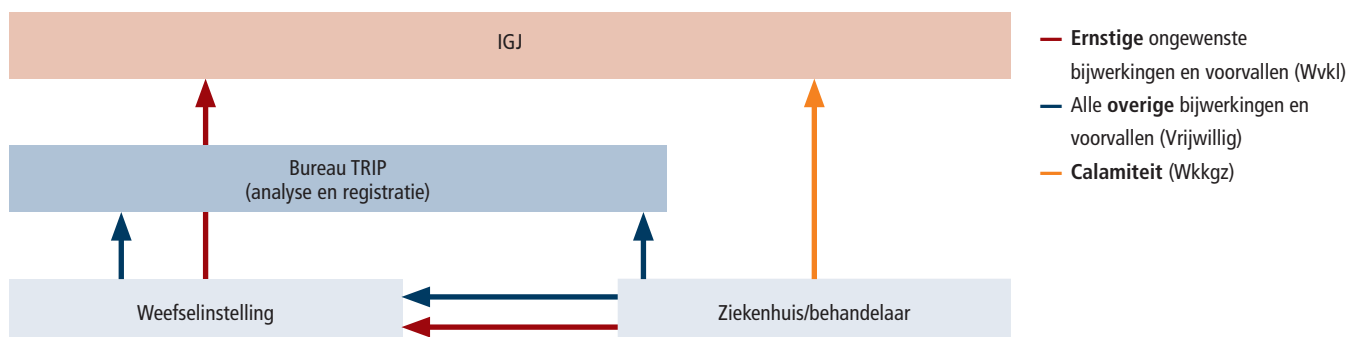
Indien sprake is van een calamiteit (mogelijk) veroorzaakt door menselijk lichaamsmateriaal, moet het ziekenhuis conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) ook de IGJ informeren.

### Melden aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

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 C, 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 30 wordt schematisch de meldingsroute weergegeven.



Figuur 30 Stroomschema meldingen menselijk 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.

# C 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](http://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 36 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 36** 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 37 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 37 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.<br>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 3.0 (2020)' waarin het volgende wordt geadviseerd (vertaling TRIP):

Het melden van ernstige bijwerkingen bij donoren is **VERPLICHT** als deze een impact hebben op veiligheid en kwaliteit van de gedoneerde weefsels of cellen, en **NIET VERPLICHT** voor bijwerkingen die geen impact hebben op het gedoneerde materiaal. Veel lidstaten van de EU verzamelen data over bijwerkingen bij donoren die geen invloed hebben op de kwaliteit en veiligheid van weefsels en cellen. Sommige donorbijwerkingen vallen buiten de reikwijdte van Richtlijn 2004/23/EG en zouden formeel elders gemeld moeten worden (bijv. aan farmacovigilantie systemen), zoals:

- Ovarieel hyperstimulatiesyndroom als overreactie op het gebruik van ovulatie stimulerende medicatie
- Reacties op granulocyt colonie stimulerende factor (G-CSF) in het kader van perifere bloedstamcelddonatie.

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'.

## D OVERZICHT VAN DE VERPLICHTE MELDINGEN VAN ERNSTIGE BIJWERKINGEN EN VOORVALLEN (CONFORM EU WETGEVING)

In Tabel 38 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige bijwerkingen en voorvallen die in 2020 gemeld zijn en betrekking hebben op menselijke weefsels of cellen. In totaal zijn 41 meldingen beoordeeld als ernstig. Dit zijn 34 ernstige voorvallen, vier ernstige bijwerkingen en drie ernstige donatiecomplicaties.

**Tabel 38** Overzicht van ernstige meldingen in 2020

| Type                         | Ernstige bijwerking | Ernstig voorval | Ernstige donatiecomplicatie | Totaal ernstige meldingen |
|------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------|
| Semen                        | 2                   | 10              | 0                           | 12                        |
| Oöcyten                      | 0                   | 6               | 3                           | 9                         |
| Embryo's                     | 0                   | 4               | 0                           | 4                         |
| HSC en therapeutische cellen | 2                   | 0               | 0                           | 2                         |
| Oculair weefsel              | 0                   | 6               | 0                           | 6                         |
| Musculoskeletale weefsels    | 0                   | 8               | 0                           | 8                         |
| <b>Totaal</b>                | <b>4</b>            | <b>34</b>       | <b>3</b>                    | <b>41</b>                 |

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 donorgameten 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.

De ernstige nagekomen meldingen van 2019 zijn toegevoegd aan de EC-rapportage van 2020.

# E 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                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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 de aflevering van lichaamsmateriaal bedoeld voor toepassing op de mens                                                                                                                                                             |
| 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                                                                                                                                                                                                                              |
| IUI-D               | Intra-uteriene inseminatie met donor semen                                                                                                                                                                                                              |
| IVF                 | In vitro fertilisatie                                                                                                                                                                                                                                   |
| KLEM                | Vereniging voor Klinische Embryologie                                                                                                                                                                                                                   |
| Kliniek             | Gespecialiseerde zorginstelling die 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               | Preimplantatie genetische diagnostiek                                                                                                                                                            |
| PID               | Pelvic inflammatory disease                                                                                                                                                                      |
| PKU               | Phenylketonurie (stofwisselingsziekte)                                                                                                                                                           |
| Postpartum        | Na de bevalling                                                                                                                                                                                  |
| Sanquin           | Aangewezen bloedvoorzieningsorganisatie in Nederland                                                                                                                                             |
| SAE               | Serious adverse event, ernstig ongewenst voorval                                                                                                                                                 |
| SAR               | Serious adverse reaction, ernstige ongewenste bijwerking                                                                                                                                         |
| 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                                                                                                                                                                   |
| TCR               | T-cel receptor (gentherapie)                                                                                                                                                                     |
| 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, conserveren, bewaren of distribueren van lichaamsmateriaal worden uitgevoerd |
| Wkkgz             | Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (voorheen Kwaliteitswet zorginstellingen)                                                                                                             |
| Wvkl              | Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal                                                                                                                                                    |