

TRIP RAPPORT 2021

# BIOVIGILANTIE

UITGEBREIDE VERSIE



# **TRIP RAPPORT 2021**

## **BIOVIGILANTIE**

### **UITGEBREIDE VERSIE**



Het TRIP rapport 2021 Biovigilantie verschijnt onder redactie en verantwoordelijkheid van de Stichting TRIP  
(Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten).

Dit rapport is tot stand gekomen met behulp van subsidie van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.  
TRIP vrijwaart de Staat der Nederlanden voor aanspraken van derden ter zake van alle schade die zij lijden ten gevolge van dit rapport.

## 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 (tot oktober 2021)
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	Vereniging voor Klinische Embryologie – SIG Gameetdonatie
Drs. C. S. Ootjers	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland – Werkgroep Kwaliteit en donorzaken (p.v., vanaf januari 2022)
Dr. L.M. Putman	Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie
Dr. W.J. Rijnveld	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
Dr. M.W.H. Roeven	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland – Werkgroep stamceltransplantatie (vanaf januari 2022)
Dr. I. Schipper	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, voorzitter Advieskamer Biovigilantie
Drs. J.C. Sinnige	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Drs. J. A. E. Somers	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland – Werkgroep Kwaliteit en donorzaken (vanaf januari 2022)
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
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 (tot juni 2021)
Drs. J.W.M. Heijnen	Stafarts vigilantie
M.J. Happel-van 't Veer	Coördinator biovigilantie (tot juli 2021)
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>1 Inleiding</b>	<b>5</b>
1.1 Algemeen	5
1.2 Jaarcijferverzameling	5
1.3 Bevindingen	6
<b>2 Aanbevelingen</b>	<b>7</b>
2.1 Aanbevelingen	7
2.2 Follow-up van eerdere aanbevelingen	7
<b>3 Reproductieve weefsels en cellen</b>	<b>8</b>
3.1 Betrokken instellingen	8
3.2 Activiteiten 2021	8
3.3 Meldingen	11
3.4 Conclusie	15
<b>4 Hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel</b>	<b>16</b>
4.1 Betrokken instellingen	16
4.2 Activiteiten 2021	17
4.3 Meldingen	20
4.4 Conclusie	22
<b>5 Overige weefsels en cellen</b>	<b>24</b>
5.1 Bot en overige musculoskeletale weefsels	24
5.1.1 Betrokken instellingen	24
5.1.2 Activiteiten 2021	24
5.2 Cardiovasculaire weefsels	26
5.2.1 Betrokken instellingen	26
5.2.2 Activiteiten 2021	26
5.3 Huid	27
5.3.1 Betrokken instellingen	27
5.3.2 Activiteiten 2021	27
5.4 Oculaire weefsels	28
5.4.1 Betrokken instellingen	28
5.4.2 Activiteiten 2021	28
5.5 Overige cellen en weefsels	29
5.5.1 Betrokken instellingen	29
5.5.2 Activiteiten 2021	29
5.6 Meldingen	30
5.7 Conclusie	31

## Bijlagen

33

A	Over TRIP	34
B	Melden van voorvallen en bijwerkingen	36
C	Overzicht van de meldingen van ernstige voorvallen en bijwerkingen gemeld aan de EU	38
D	Lijst van begrippen en afkortingen	39

# 1 INLEIDING

## 1.1 Algemeen

Met dit TRIP rapport 2021 Biovigilantie wordt voor het veertiende achtereenvolgende jaar verslag gedaan van meldingen van voorvallen en bijwerkingen, die optreden in de keten van donatie tot en met toepassing van menselijke weefsels en cellen. Daarnaast wordt er een beeld gegeven van de aantallen beschikbare en toegepaste cel- en weefselproducten voor transplantatie en van weefsel- en zorginstellingen die participeren in het nationale biovigilantie netwerk.

Om de impact van meldingen van voorvallen en bijwerkingen te bepalen is het belangrijk om te weten hoeveel weefsels en cellen zijn bewerkt, gedistribueerd en toegepast. Weefselinstellingen en orgaanbanken, die lichaamsmateriaal ontvangen, bewaren, bewerken en distribueren zijn wettelijk verplicht om opgave te doen van hun activiteit. Toepassende instellingen zoals ziekenhuizen en implantologiepraktijken zijn niet wettelijk verplicht om opgave te doen van de toepassing van humaan lichaamsmateriaal. Door de jaren heen heeft TRIP vanuit het veld vernomen dat het voor toepassende instellingen soms lastig is de volledige gegevens te verzamelen en dat het niet altijd duidelijk is welke informatie TRIP wil ontvangen.

Mede vanwege deze signalen heeft TRIP gedurende 2021 en in de verzameling van jaarcijfers zich ingezet de volledigheid en de juistheid van jaargaven te verbeteren. TRIP heeft de termen bewerking, distributie en toepassing nader toegelicht, zoals beschreven in hoofdstuk 1.2. Het verduidelijken van definities, maar ook van de routing van melden van voorvallen en bijwerkingen heeft geleid tot een vernieuwde opbouw van het TRIP jaarrapport biovigilantie.

## 1.2 Jaarcijferverzameling

Onder het begrip bewerking vallen alle handelingen uitgevoerd binnen een weefselinstelling, die worden verricht bij de preparatie, manipulatie, preservatie en verpakking van weefsels of cellen die bedoeld zijn voor toepassing op de mens. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen materiaal verkregen in de eigen kliniek, uit Nederland (NL, afkomstig van een Nederlandse weefselinstelling anders dan de eigen instelling), uit de Europese Unie (EU, afkomstig uit een weefselinstelling in een andere EU-lidstaat dan Nederland), of van buiten de EU in geval van import van weefsels of cellen afkomstig uit landen buiten de EU.

Onder het begrip distributie vallen het transport en de aflevering van weefsels en cellen bedoeld voor directe toepassing op de mens, door de weefselinstelling die weefsels of cellen transporteert en aflevert aan de organisatie verantwoordelijk voor de directe toepassing op de mens. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen distributie in Nederland in EU (transport en aflevering van weefsels en cellen aan een organisatie buiten Nederland en binnen de EU) en buiten EU (export: transport en aflevering van weefsels en cellen aan een organisatie buiten de EU). Belangrijk voor weefselinstellingen die eenheden afleveren voor gebruik in patiënten in de eigen kliniek is dat deze eenheden voor de internationale rapportage meegeteld moeten worden bij distributie binnen Nederland.

Transport en de aflevering van weefsels en cellen aan een andere weefselinstelling, alwaar bijvoorbeeld wederom bewerking plaatsvindt, is geen distributie. Distributie wordt alleen geteld door de weefselinstelling die aflevert aan de weefsels en cellen toepassende instantie. Indien het weefsel wordt getransporteerd buiten de EU ter bewerking onder contract en vervolgens weer terug wordt ontvangen binnen de EU valt dit ook niet onder de definitie distributie volgens de EU richtlijn (2004/23/EG).

Als laatste werd ook de definitie 'transplantatie/toepassing op de mens' onder de loep genomen. Hieronder wordt verstaan het gebruik van weefsels of cellen in een menselijke ontvanger. De classificatie van de herkomst van het toegepaste materiaal wordt bepaald door het land van vestiging (erkenning) van de weefselinstelling die het weefsel aflevert aan de kliniek voor toepassing op de mens. Dit kan zijn uit eigen laboratorium (afgeleverd door de weefselinstelling in het eigen ziekenhuis), uit NL (gedistribueerd door een weefselinstelling in Nederland anders dan de eigen instelling) of uit EU (gedistribueerd door een weefselinstelling buiten Nederland maar binnen de EU). Volgens de huidige wetgeving is het niet toegestaan om weefsels en/of cellen van buiten de EU direct toe te passen op of in de mens, hier is altijd (op een enkele uitzondering in geval van spoed na) tussenkomst van een in de EU gevestigde weefselinstelling vereist.

### 1.3 Bevindingen biovigilantie 2021

- 1 Het aantal ernstige voorvallen bij reproductieve weefsels en cellen betrof in 2021 2,03/100.000 bewerkingen. Daarnaast is dit jaar één ernstige congenitale afwijking gerelateerd aan de toepassing van donorsemen gemeld.
- 2 Het aantal ernstige voorvallen dat gemeld werd met betrekking tot de hematopoëtische stamcellen betrof in 2021 0,75/1000 bewerkte transplantaten. Daarnaast werd dit jaar één ernstige complicatie bij autologe stamcelddonatie gemeld en één ernstige bijwerking gerelateerd aan de toepassing van navelstrengbloed.
- 3 Bij de overige weefsels en cellen waren zeven ernstige voorvallen, in één geval in combinatie met een bijwerking. Dit betrof één voorval bij een heupkop (0,4 casus op 1000 bewerkte eenheden), drie voorvallen bij oculair weefsel (0,7 casus op 1000 bewerkte eenheden) en drie voorvallen met risico overdracht aandoening.
- 4 De striktere toepassing van de definities bewerken en distribueren heeft geleid tot verschuivingen in de ontvangen jaarcijfers.
- 5 Van vijf toepassende instellingen ontbreekt de opgave voor wat betreft overige weefsels en cellen en van meerdere instellingen ontbreken gegevens met betrekking tot het aantal ontvangers. Daarmee is het overzicht van het aantal patiënten dat in Nederland behandeld wordt met humaan lichaamsmateriaal nog onvolledig.
- 6 Bij een aantal meldingen betrof de tijdsperiode tussen het constateren van een voorval of bijwerking en de melding aan TRIP meerdere maanden. Een groot interval tussen constatering en melding kan ertoe leiden dat niet alle relevante informatie te achterhalen is.
- 7 De Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft in 2021 van de laatste weefselinstelling die autologe stamcellen uit navelstrengbloed (CBU) bewerkt en bewaart, de erkenning ingetrokken. Daarmee is er geen activiteit meer in Nederland op het gebied van autoloog navelstrengbloed.

## 2 AANBEVELINGEN

### 2.1 Aanbevelingen

Aanbeveling	Wie?
1 Vormgeven van de biovigilantie binnen de eigen zorginstelling, zodanig dat er zicht is op het gebruik van humaan lichaamsmateriaal en dat voorvallen en bijwerkingen via de juiste weg gemeld worden, met als doel het verbeteren van de veiligheid en kwaliteit van de toepassing van humaan lichaamsmateriaal	Raden van Bestuur en professionals betrokken bij de toepassing van menselijke weefsels en cellen in ziekenhuizen en klinieken
2 Toewerken naar heldere, eenvoudige en bruikbare maten voor de activiteit binnen een weefselinstelling of toepassende instelling, en daarmee naar de noemers van de voorvallen en bijwerkingen in de keten van weefsel- en celtransplantatie, in samenspraak met de toezichthoudende autoriteiten en de weefselinstellingen	TRIP in samenspraak met de toezichthoudende autoriteiten en weefselinstellingen
3 Opstellen van richtlijnen voor het melden van voorvallen en bijwerkingen bij nieuwe therapieën die nog niet in huidige wetgeving ondervangen zijn, zodat de vigilantie van donatie tot en met toepassing geborgd is	TRIP in samenspraak met de toezichthoudende autoriteiten en betrokken instellingen
4 Zorgdragen voor tijdiger melden van voorvallen en bijwerkingen, zodat volledige en adequate analyse van de oorzaak en omstandigheden mogelijk is	Biovigilantie medewerkers en functionarissen

### 2.2 Follow-up van eerdere aanbevelingen

1 De volledigheid en juistheid van jaargaven 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. (Aanbeveling in TRIP Rapport Biovigilantie 2020)

**Ontwikkeling:** TRIP heeft in 2021 in samenspraak met VWS en IGJ de definities van distributie en bewerking nader uitgewerkt (zie hoofdstuk 1.2) en de jaarcijferformulieren aangepast. Naar aanleiding van de jaarcijferverzameling 2021 is gebleken dat aandacht nodig is voor verdere uitwerking en uitleg van de definities en aan welke kwaliteit de jaarcijferverzameling moet voldoen.

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 voorvallen en bijwerkingen. (Aanbeveling in TRIP Rapport Biovigilantie 2020)

**Ontwikkeling:** De gesprekken met IGJ, Lareb en VWS zijn in het voorjaar van 2022 gestart.



# 3 REPRODUCTIEVE WEEFSELS EN CELLEN

## 3.1 Betrokken instellingen

In 2021 waren er in Nederland 16 IVF-laboratoria geregistreerd met een erkenning als orgaanbank. Eén van deze centra is in 2021 geopend. Daarnaast hadden 51 semenlaboratoria een erkenning als weefselinstelling of orgaanbank. Deze instellingen zijn veelal klinisch chemische laboratoria, waar partner semen wordt bewerkt voor intra-uteriene inseminatie (IUI). Instellingen met een erkenning als orgaanbank kunnen naast partner semen ook donor semen in ontvangst nemen na verkrijgen.

Van alle IVF-laboratoria en semenlaboratoria zijn cijfers aangeleverd over het jaar 2021 inzake de bewerking, distributie en toepassing van reproductieve weefsels en cellen.

## 3.2 Activiteit

In tabel 1 en 2 worden de bewerkings-, distributie- en toepassingscijfers van reproductieve weefsels en cellen over het jaar 2021 weergegeven zoals deze middels de jaaropgaven zijn ingediend. In hoofdstuk 1 is een toelichting gegeven ten aanzien van de definities van bewerking, distributie en toepassing.

Reproductieve weefsels en cellen kunnen meerdere malen bewerkt worden, zowel na afname als op een later moment bij bewerking van gecryopreserveerd weefsel. Het aantal bewerkingen is daarom hoger dan het aantal gedistribueerde of toegepaste eenheden. De herkomst van de weefsels, weergegeven onder de bewerkingscijfers, geeft aan of materiaal uit Nederland, uit de EU of van buiten de EU afkomstig is.

Bij de vraag naar de distributiecijfers is uitgegaan van de Europese definitie van distributie, waarbij transport tussen weefselinstellingen niet als distributie wordt gezien. In lijn met de definitie zijn eenheden die zijn getransporteerd en afgeleverd voor gebruik in de eigen instelling wel als distributie geregistreerd. De verschillen met voorgaande jaren worden derhalve deels verklaard door een toegenomen uniformiteit in de dataverzameling. Het meest opvallend hierbij is de afname van distributie van partner en donor semen naar het buitenland, en de reductie van de distributie van embryo's buiten Nederland tot nul.

Tabel 1a Bewerking en distributie van semen en testiculair weefsel

Type semen of testiculair weefsel	Weefselinstellingen	Eenheid	Bewerking			Distributie		
			Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	In NL	In EU	Export buiten EU
Partner semen vers en cryo	67	Monster/rietjes	41193	1	0	28893	17	0
Donor semen vers en cryo	18	Monster/rietjes	4810	5779	0	9611	21	0
Partner semen MESA/PESA/TESE	9	Punctie/biopt	1089	1	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Donor semen MESA/PESA/TESE	1	Punctie/biopt	3	0	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Testiculair weefsel	3	Transplantaat	13	0	0	0	0	0

**Tabel 1b** Bewerking en distributie van oöcyten en ovarieel weefsel

Type oöcyten of ovarieel weefsel	Weefselinstellingen	Eenheid	Bewerking			Distributie		
			Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	In NL	In EU	Export buiten EU
Eigen oöcyt vers en cryo	16	Oöcyt	130142	17	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Donor oöcyt vers en cryo	12	Oöcyt	2608	0	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Ovarieel weefsel	4	Transplantaat	654	0	0	16	0	0

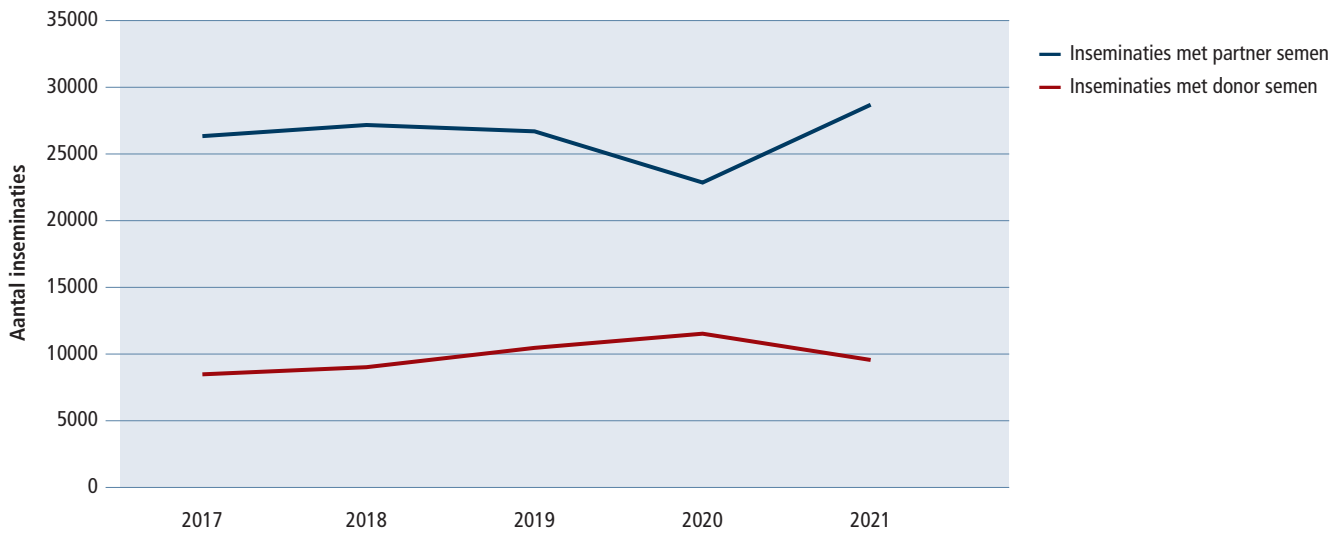
**Tabel 1c** Bewerking en distributie van embryo's

Type embryo's	Weefselinstellingen	Eenheid	Bewerking			Distributie in NL
			Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Embryo's eigen oöcyt en partner semen	16	Embryo	53387	0	0	26778
Embryo's eigen oöcyt en donorsemen	14	Embryo	5207	0	0	1654
Embryo's donor oöcyt en partner semen	12	Embryo	1051	0	0	408
Embryo's donor oöcyt en donor semen of gedoneerd	6	Embryo	745	0	0	109

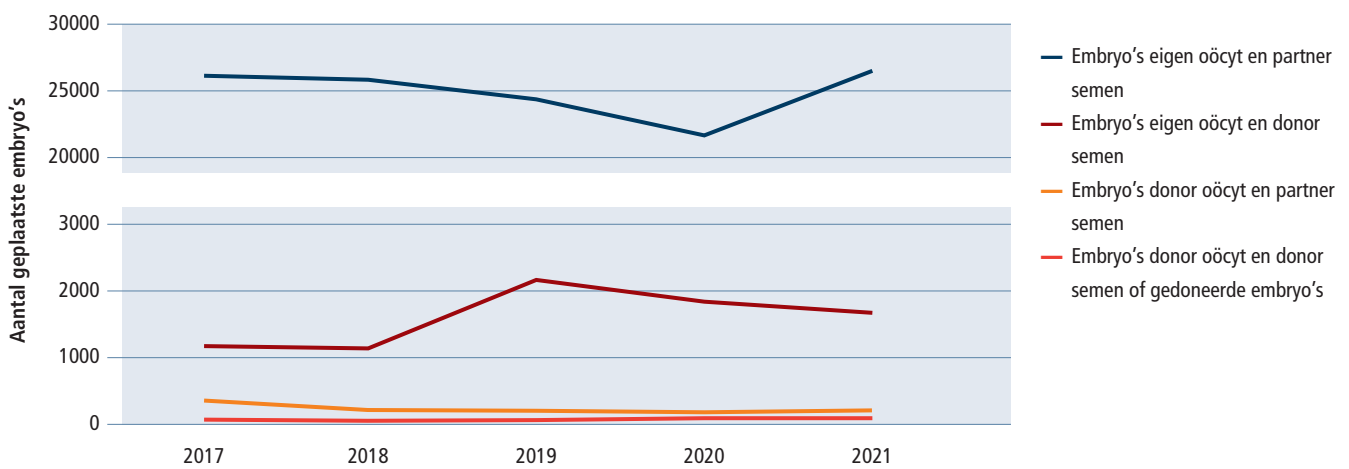
**Tabel 2** Toepassing van reproductieve weefsels en cellen

Type	Ontvangers	Eenheid	Toepassing
Partner semen	12521	Inseminatie	28679
Donor semen	3173	Inseminatie	9840
Embryo's eigen oöcyt en partner semen	13990	Embryo	26770
Embryo's eigen oöcyt en donorsemen	883	Embryo	1654
Embryo's donor oöcyt en partner semen	238	Embryo	408
Embryo's donor oöcyt en donor semen of gedoneerd	92	Embryo	109
Ovarieel weefsel	2	Transplantaat	16
Testiculair weefsel	0	Transplantaat	0

In figuur 1a, 1b en 1c worden de toepassingscijfers over de periode 2017-2021 weergegeven. Na de COVID-19 gerelateerde daling in 2020, heeft in 2021 een stijging van het aantal inseminaties met partner semen plaatsgevonden. Ook is het aantal geplaatste embryo's ontstaan vanuit autologe oöcyt en partner semen hoger dan voorgaande jaren.

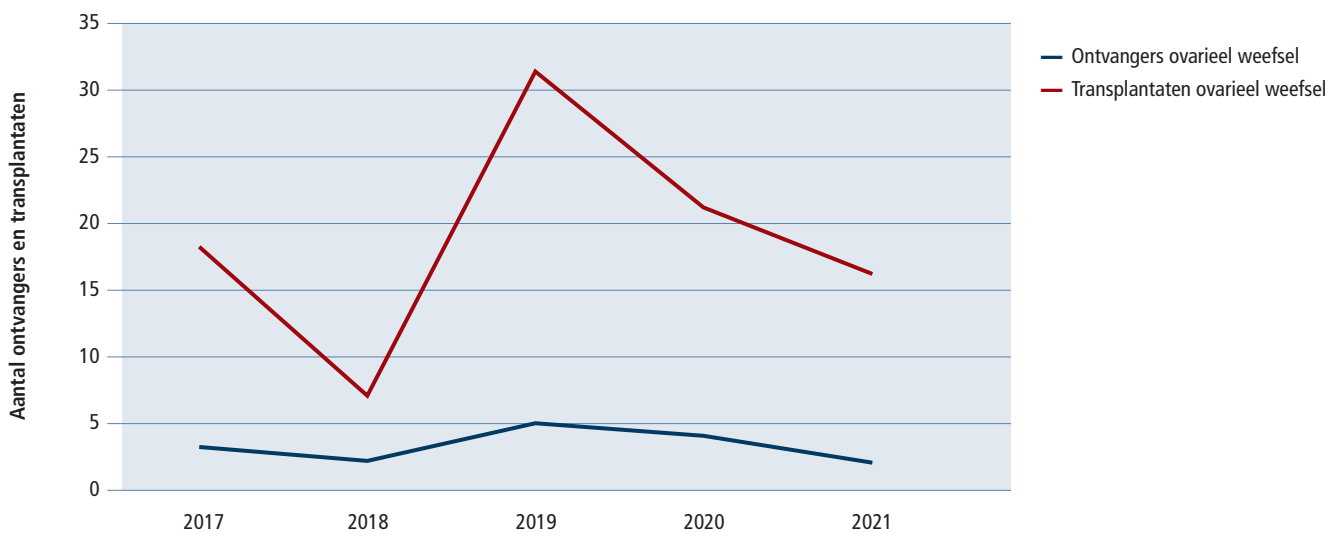


**Figuur 1a** Aantal inseminaties met partner semen en donor semen, 2017-2021



**Figuur 1b** Aantal geplaatste embryo's, 2017-2021

In meldjaar 2017 is alleen opgave gedaan van geplaatste embryo's in totaal, zonder opsplitsing in herkomst. Huidige weergave naar herkomst is een schatting op basis van gemiddelde verdeling in 2016 en 2018.



**Figuur 1c** Aantal teruggeplaatste transplantaten, 2017-2021

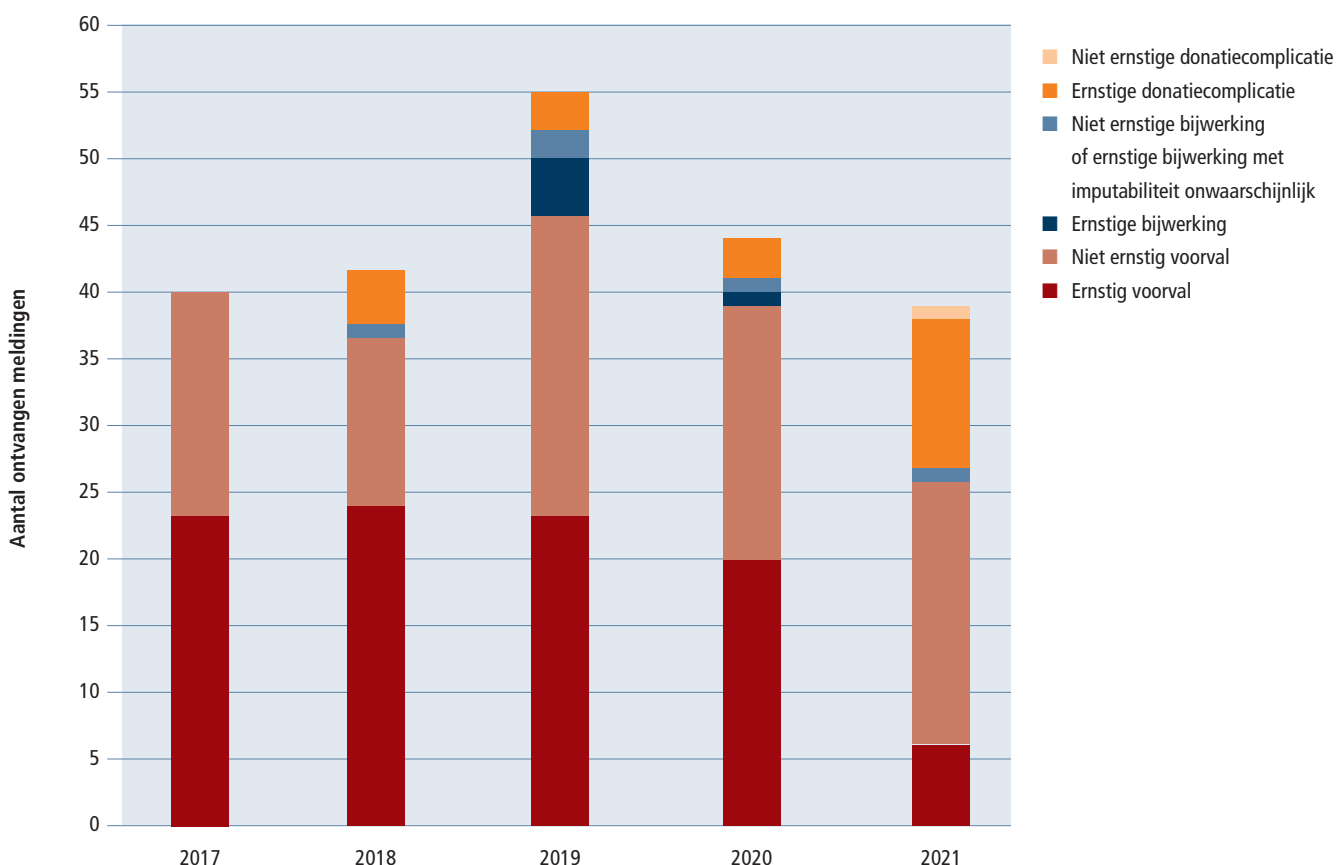
### 3.3 Meldingen

In 2021 heeft TRIP 45 meldingen ontvangen over de bewerking en toepassing van gameten en embryo's binnen de medisch geassisteerde voortplanting. Zes meldingen zijn beoordeeld als zeker niet gerelateerd aan het medisch geassisteerde voortplantingstraject en worden in het verdere rapport buiten beschouwing gelaten. De 39 meldingen met een hogere imputabiliteit zijn onder te verdelen in 26 voorvallen al dan niet in combinatie met bijwerking, één bijwerking en 12 donatiecomplicaties (tabel 3). Eén van deze meldingen betreft een nagekomen melding van een niet ernstig voorval wat zich heeft voorgedaan in 2020. Deze melding is waar relevant in de figuren meegenomen onder het jaar 2020.

In figuur 2 wordt een overzicht gegeven van alle meldingen van voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties met een imputabiliteit van onwaarschijnlijk of hoger, ingediend in de periode 2017-2021. Bijwerkingen met een ernstgraad van 2 of hoger en imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk worden aan de EU gemeld, en worden weergegeven als Ernstig EU. Aan de hand van de EU-criteria voor een ernstig voorval wordt beoordeeld of een voorval aan de EU gemeld moet worden.

**Tabel 3** Meldingen van voorvallen en van bijwerkingen met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk, mogelijk of onwaarschijnlijk inzake reproductieve weefsels en cellen per type fertiliteitslaboratorium 2021 en nagekomen melding 2020

Fertiliteitslaboratoria	Aantal instellingen	Instellingen met meldingen	Totaal aantal meldingen (ernstig EU)	Voorvallen (ernstig EU)	Bijwerkingen (ernstig EU)	Donatie complicaties (ernstig)
IVF-laboratoria	16	8 (50%)	24 (12)	15 (4)	1 (0)	8 (8)
Semenlaboratoria	51	8 (16%)	15 (5)	11 (2)	0	4 (3)
<b>Totaal</b>	<b>67</b>	<b>16 (24%)</b>	<b>39 (17)</b>	<b>26 (6)</b>	<b>1 (0)</b>	<b>12 (11)</b>



**Figuur 2** Meldingen\* van voorvallen en van bijwerkingen met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk, mogelijk of onwaarschijnlijk inzake reproductieve weefsels en cellen \*ernstige voorvallen conform EU-criteria en ernstige bijwerkingen  $\geq$ graad 2 met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk

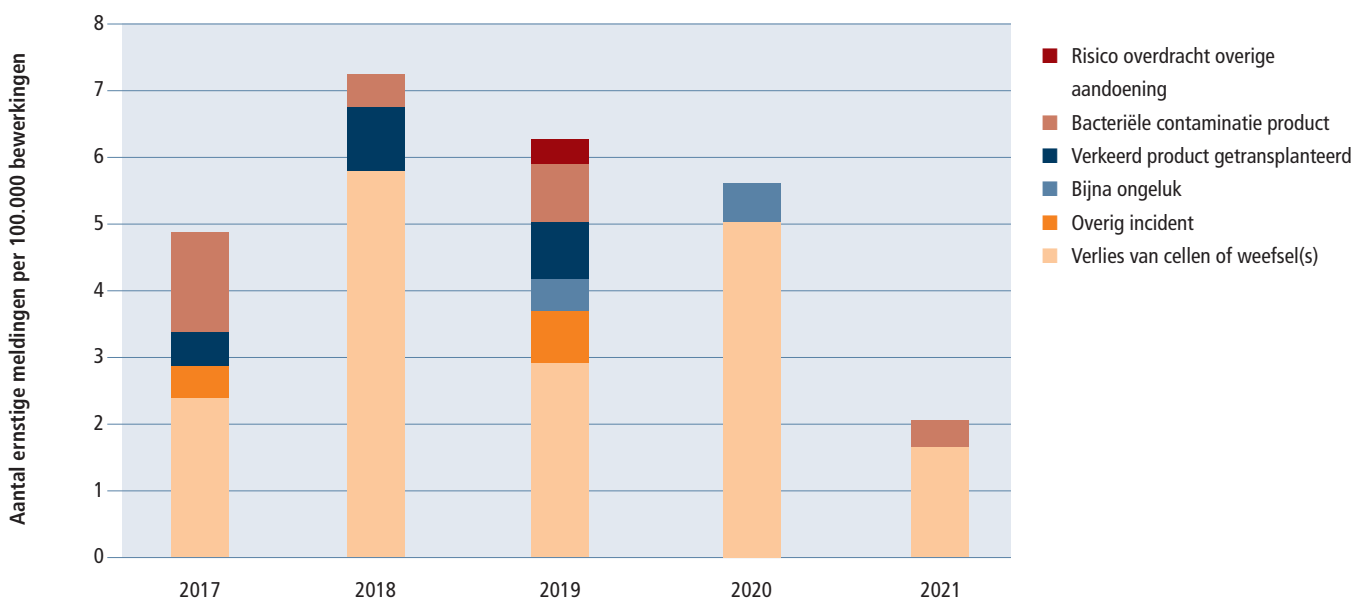
## Voorvallen

In 2021 zijn 26 voorvallen bij de bewerking en toepassing van reproductieve weefsels en cellen bij TRIP gemeld, waaronder de nagekomen melding uit 2020. Zes meldingen zijn als ernstig geclassificeerd volgens de EU-criteria. Tabel 4 geeft een overzicht van alle voorvallen die zijn gemeld per type weefsel of cellen.

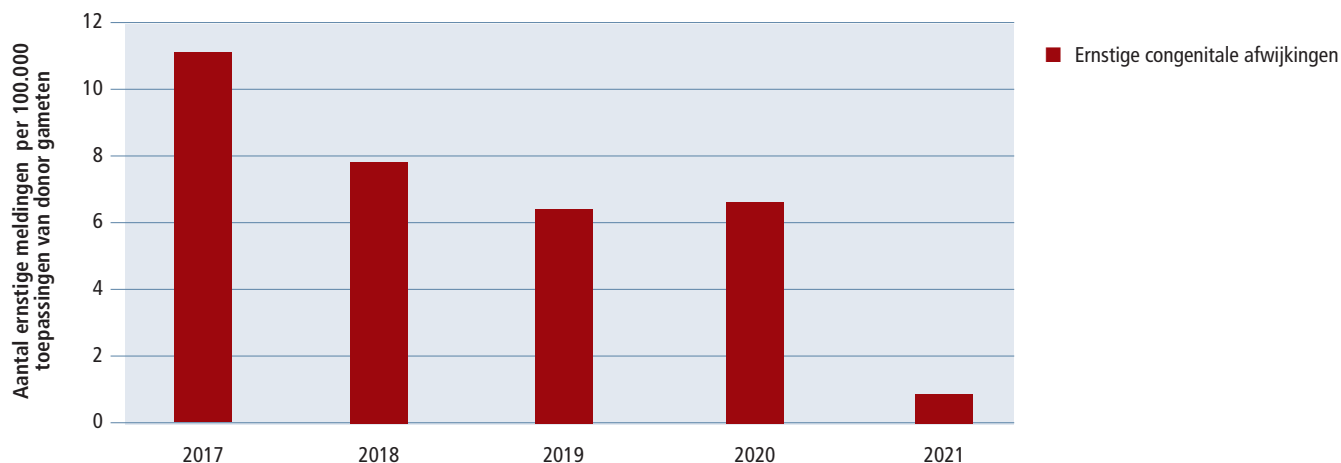
In figuur 3a is het aantal ernstige voorvallen per 100.000 bewerkingen weergegeven opgesplitst naar categorie voorval, over de periode 2017 tot en met 2021. De volgens EU-classificatie als ernstig beoordeelde congenitale afwijkingen over de periode 2017 tot en met 2021 zijn in figuur 3b uitgezet tegen het aantal toepassingen met donorgameten. In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de ernstige voorvallen.

**Tabel 4** Overzicht voorvallen bij reproductieve weefsels en cellen in 2021 en nagekomen melding 2020

Soort weefsel of cellen	Categorie voorval	Aantal meldingen van voorvallen (ernstig EU)	Nagekomen melding 2020 (ernstig EU)
Semen	Overig incident	5 (0)	
	Congenitale afwijking	10 (1)	
	Bijna ongeluk	1 (0)	1 (0)
	Bacteriële contaminatie product	1 (0)	
Oöcyten	Verlies van weefsels of cellen	4 (3)	
	Bijna ongeluk	1 (0)	
Embryo's	Verlies van weefsels of cellen	2 (1)	
	Bijna ongeluk	1 (0)	
	Bacteriële contaminatie product	1 (1)	



**Figuur 3a** Aantal ernstige meldingen per categorie voorval bij reproductieve weefsels en cellen per 100.000 bewerkingen, 2017-2021



**Figuur 3b** Aantal ernstige congenitale afwijkingen per 100.000 toepassingen van donorgameten, 2017-2021

#### Verlies van weefsels of cellen

In 2021 zijn vier ernstige meldingen met betrekking tot verlies van oöcyten of embryo's ontvangen, waarbij sprake was van het verloren gaan van een volledige voortplantingscyclus (tabel 5). In één melding was het verlies gerelateerd aan de temperatuur tijdens het vervoer van oöcyten middels een transportbox, zie Casus 1. In de overige drie ernstige verlies casus heeft het verlies van het materiaal zich voorgedaan tijdens het bewerken. Het aantal voorvallen van verlies van weefsels en cellen fluctueert over de jaren, en bedraagt in 2021 uitgezet tegen het aantal bewerkingen 1,63 casus per 100.000 bewerkingen (figuur 3a).

**Tabel 5** Beschrijving ernstige meldingen van verlies van weefsels of cellen 2021

Type gameet of embryo	Fase in procedure	Omschrijving voorval
Oöcyt	Transport	Zie casus 1. Tijdens transport van oöcyten is de temperatuur van de transportkoffer gestegen naar bijna 50 °C. Er heeft geen onafhankelijke temperatuurlogger in de transportbox gezeten, waardoor controle van de temperatuur tijdens transport niet mogelijk was. De oöcyten zijn verloren gegaan.
Oöcyt	Bewerken	Vanwege afwijkende aspecten van de oöcyt werd de kwaliteit van de gameet na punctie direct in het eerste wasschaaltje beoordeeld in plaats van het definitieve kweekschaltje. De oöcyt is samen met het spoelschaaltje weggegooid.
Oöcyt	Bewerken	Bij het plaatsen van de oöcyten van een patiënt in vloeibare stikstof, bleek de tube niet te passen in de reeds volle canister. Bij het verwijderen zijn dragers van twee andere patiënten mee omhooggekomen en uit het vat gevallen.
Embryo	Bewerken	Tijdens het invriezen van embryo's trad bij het toevoegen van extra vloeibare stikstof een storing op bij het invriesapparaat, waardoor het programma versneld werd. De embryo's hebben het ontthooiproces niet overleefd.

#### Casus 1

Na routinetransport van oöcyten in het kader van een IVF behandeling laat de display van de transportbox bij aankomst in de kliniek een temperatuur van bijna 50 °C zien. De buis met water die was toegevoegd ter controle van de temperatuur bevestigt deze meting. Bij vertrek is een temperatuur gemeten van 36 °C, echter er is geen onafhankelijke temperatuurlogger aan de transportbox toegevoegd. Controle van de temperatuur tijdens transport is derhalve niet mogelijk. De follikelbuizen zijn gekoeld. Vanwege denaturatie van eiwitten bij verhoogde temperaturen is besloten de oöcyten niet te gebruiken.

De transportbox is direct uit de roulatie gehaald en door de leverancier nagekeken. Hierbij zijn geen afwijkingen geconstateerd. De periodieke controles van de box waren conform afspraak uitgevoerd. Voorafgaand aan het voorval is de transportbox meerdere malen zonder problemen gebruikt. Naar aanleiding van dit voorval wordt de temperatuur in elke transportkoffer gemeten voor transport en in het EPD genoteerd.

### *Congenitale afwijkingen*

In 2021 is één melding geregistreerd als ernstige congenitale afwijking, welke zich een aantal jaar geleden voor heeft gedaan. In deze casus is vastgesteld dat de semendonor drager was van een recessieve genmutatie, wat in combinatie met dragerschap van de moeder heeft geleid tot de geboorte van een neonaat met een autosomaal recessieve metabole aandoening. Twee kinderen van deze donor met een andere moeder zijn gediagnosticeerd met dezelfde aandoening.

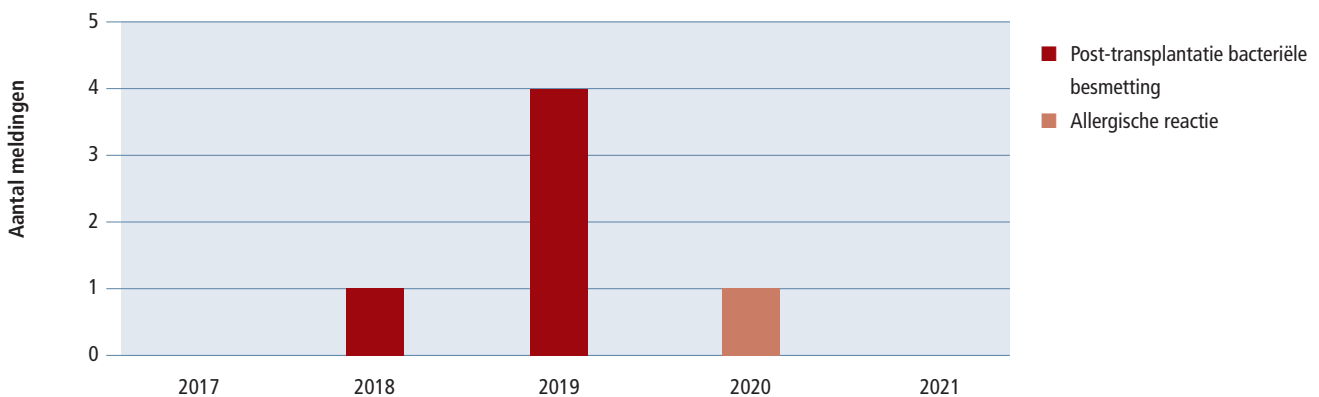
In 2021 zijn minder meldingen als ernstige congenitale afwijkingen beoordeeld vergeleken met voorgaande jaren, zowel absoluut als uitgezet tegen het aantal toepassingen van gedoneerde gameten of embryo's. Een deel van de verklaring ligt in het feit dat de imputabiliteit in 2018 een rol is gaan spelen bij de beoordeling van de ernstgraad van congenitale afwijkingen, waarbij meldingen met een imputabiliteit van zeker niet of onwaarschijnlijk als niet ernstig zijn beoordeeld.

### *Bacteriële contaminatie product*

Eenmaal is een ernstige melding van bacteriële contaminatie ingediend. Dit betreft een voorval waar meerdere paren bij betrokken zijn, de follow-up van deze paren was ten tijde van schrijven van het rapport nog lopende.

### *Bijwerkingen*

In 2021 zijn geen meldingen van ernstige bijwerkingen na toepassing van reproductieve weefsels en cellen met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk ontvangen. In figuur 4 zijn de meldingen van ernstige bijwerkingen met een imputabiliteit van mogelijk of hoger weergegeven over de periode 2017-2021.



**Figuur 4** Meldingen van ernstige bijwerkingen in het kader van medisch geassisteerde voortplanting met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk, 2017-2021

### *Donatiecomplicaties*

Internationaal is toenemende aandacht voor donatiecomplicaties. Het monitoren van donatiecomplicaties leidt tot betere voorlichting aan patiënten en donoren en draagt bij aan de veiligheid in de keten van verkrijging en klinische toepassing van menselijke weefsels en cellen. Sinds 2015 worden donatiecomplicaties bij TRIP gemeld. Het melden van complicaties bij verkrijging van lichaamsmateriaal is volgens de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl) verplicht wanneer de complicatie impact heeft op de veiligheid en de kwaliteit van de gedoneerde weefsels en cellen. Het centraal melden van donatiecomplicaties die geen invloed hebben op de veiligheid en kwaliteit van het materiaal is niet in de wet opgenomen. De meldingen die TRIP ontvangt zijn derhalve geen reflectie van het totale aantal donatiecomplicaties dat zich in Nederland voordoet.

Het merendeel van de donatiecomplicaties die bij TRIP gemeld worden, betreft het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). OHSS is een potentieel levensbedreigende complicatie die kan ontstaan na hormonale stimulatie van de ovaria in het kader van geassisteerde voortplanting. In 2021 heeft TRIP negen meldingen van OHSS na oöcytpunctie voor autologe toepassing ontvangen, waarbij in alle gevallen ziekenhuisopname heeft plaatsgevonden. Daarnaast is een casus gemeld waarbij OHSS is opgetreden, gevolgd door een torsio van één van de adnexe. Verder heeft een geïnfecteerde cyste, geconstateerd na oöcytenpunctie in het kader van een IVF traject, bij een patiënt geleid tot IC-opname.

### 3.4 Conclusie

Vanwege het aanhouden van de definiëringen van bewerking, distributie en toepassing in de Europese richtlijn, is een wijziging opgetreden in de jaarcijfers. Met name de distributiecijfers zijn hierdoor beïnvloed.

Na de COVID-19 gerelateerde daling in 2020, heeft in 2021 een hoger aantal toepassingen van reproductieve weefsels en cellen plaatsgevonden. Er zijn meer inseminaties met partner semen uitgevoerd, en ook het aantal geplaatste embryo's ontstaan vanuit autologe oöcyt en partner semen is hoger dan voorgaande jaren.

Het aantrekken van de fertiliteitszorg wordt niet gereflecteerd in het aantal meldingen wat TRIP heeft ontvangen. In 2021 zijn minder ernstige meldingen gedaan, zowel in absolute zin als uitgezet tegen het aantal bewerkingen.

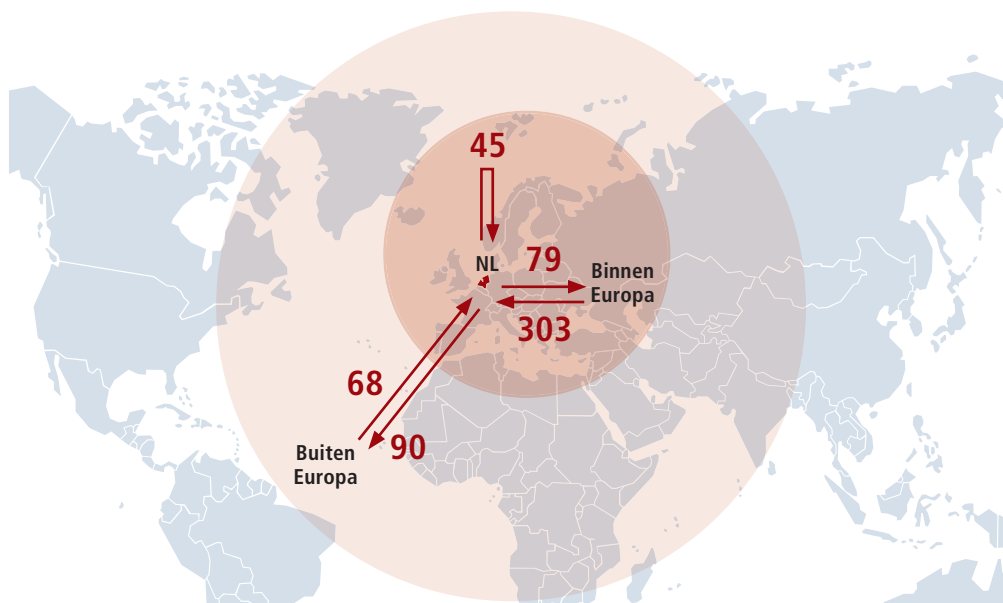


# 4 HEMATOPOËTISCHE STAMCELLEN EN OVERIGE CELLEN VOOR THERAPEUTISCH DOEL

## 4.1 Betrokken instellingen

In 2021 zijn in Nederland 14 weefselinstellingen bevoegd voor het afnemen, bewerken, opslaan en/of distribueren van hematopoëtische stamcellen (HSC) en overige cellen voor therapeutisch doel. Hieronder bevinden zich negen instellingen die naast de benodigde erkenning als weefselinstelling een erkenning als orgaanbank hebben, daarmee zijn zij tevens bevoegd om transplantaten in ontvangst te nemen na verkrijgen. Twee van de weefselinstellingen zijn uitsluitend actief op het gebied van het verwerken van cellen verkregen uit beenmerg of perifere bloed tot geneesmiddel. De Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft in 2021 van één weefselinstelling, die autologe stamcellen uit navelstrengbloed bewerkt en bewaart, de erkenning ingetrokken. Het aanwezige lichaamsmateriaal is door de IGJ vanwege de kritische tekortkomingen ten aanzien van de kwaliteit en veiligheid van de stamcellen ongeschikt bevonden voor toepassing op de mens. Daarmee is er geen activiteit meer in Nederland op het gebied van autoloog navelstrengbloed. Van deze instelling werd geen opgave verkregen (over eventuele activiteiten in 2021). Van één weefselinstelling werd geen volledige opgave verkregen, de cijfers zijn wel ontvangen voor het totaal aantal eenheden, maar aantal ontvangers en herkomst van transplantaten ontbreken in de opgave. De participatie van weefselinstellingen actief op het gebied van stamcellen komt hiermee in 2021 uit op 86% (12/14), voor het eerst sinds 2014 onder de 100%. Eén nieuwe erkenning is in 2021 toegekend aan een organisatie die stamcellen uit navelstrengbloed verder verwerkt tot geneesmiddel, waarmee het totaal aantal weefselinstellingen op 14 blijft.

Stamcelproducten van onverwante donoren worden na bemiddeling van Stichting Matchis geleverd aan acht academische transplantatiecentra, veelal via het stamcellaboratorium (weefselinstelling) van het betreffende ziekenhuis. Perifere bloedstamcellen (PBSC), beenmerg (BM) en donorlymfocyten (DLI) van onverwante Nederlandse donoren worden afgenomen in twee academische ziekenhuizen in Nederland. Er is één weefselinstelling die onverwante transplantaten van navelstrengbloed (Cord blood units, CBU) bewerkt, bewaart en distribueert. Figuur 5 toont de (inter)nationale stromen van onverwante stamceltransplantaten van en naar Nederlandse donoren en ontvangers.



**Figuur 5** Aantal onverwante stamceltransplantaten (perifere bloed stamcellen, beenmerg en navelstrengbloedeenheden) van en naar Nederlandse donoren en ontvangers in 2021, op basis van opgave ontvangen van Matchis en de Navelstrengbloedbank

## 4.2 Activiteiten 2021

Tabel 6 toont het aantal bewerkte hematopoëtische stamceltransplantaten verkregen uit perifere bloedstamcellen, beenmerg en navelstrengbloed. Bewerking van een transplantaat vindt plaats rondom de afname (bv. aferese of beenmergpunctie) en kan daarnaast ook een andere, latere bewerking op dezelfde eenheid betreffen (bv. na ontvangst van het transplantaat in het toepassende centrum). Hierdoor kunnen transplantaten meerdere keren zijn meegeteld in de bewerkingscijfers. Voor de beschrijving van de definitie voor bewerken, zie hoofdstuk 1. Bij één instelling was de herkomst van de bewerkte stamcellen voor de indiener niet te achterhalen, daarom zijn die bij de opgave van de bewerkte eenheden PBSC van onverwante donoren uitsluitend in het totaal opgenomen.

De distributie en toepassing van de stamceltransplantaten wordt weergegeven in tabel 7. Dit jaar is meer strikt de Europese definitie van distributie gevolgd zoals toegelicht in hoofdstuk 1. Hierbij valt het transport tussen twee weefselinstellingen niet onder de definitie, de distributiecijfers vallen daarom lager uit. Dit geldt vooral voor onverwante eenheden omdat die voorafgaand aan toediening eerst naar andere weefselinstellingen worden verzonden. Voor het aantal ontvangers ontbreekt de opgave van één weefselinstelling, de getransplanteerde eenheden zijn wel opgenomen in het totaal.

Voor de overige therapeutische cellen geldt dat, buiten de donorlymfocyten, cellen in veel gevallen worden verkregen t.b.v. de productie van advanced therapy medicinal products (ATMP's). Het doneren, verkrijgen en testen van de humane weefsels en cellen die als grondstof dienen voor deze ATMP's valt onder de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). Het productieproces valt onder Good Manufacturing Practices (GMP) wetgeving en het product na registratie, onder de geneesmiddelenwet. De opgave van activiteit met betrekking tot de verkrijgingen van het startmateriaal wil TRIP de komende jaren compleet in beeld krijgen wegens de verantwoordelijkheden onder de Wvkl, zie tabel 8. De opgave van distributie en uiteindelijke toepassing van het geneesmiddel is facultatief, maar neemt in de laatste jaren steeds toe, zie tabel 9. Meldingen van ernstige voorvallen en complicaties met betrekking tot het verkrijgen van het lichaamsmateriaal, die niet van invloed zijn op de kwaliteit van het materiaal, is nog niet in wetgeving geborgd, maar wil TRIP in ontvangst nemen in afwachting van aanvullende regelgeving. Meldingen van bekende bijwerkingen bij de toepassing van het geneesmiddel vallen niet onder de verantwoordelijkheid van TRIP. TRIP is in gesprek met instanties zoals Lareb, VWS en veldpartijen om tot een eenduidige meldroute te komen.

Tabel 6 Bewerking van hematopoëtische stamcellen in 2021

Type cellen	Weefselinstellingen	Bewerking transplantaten			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
PBSC					
PBSC, autooloog	11	1424	0	0	1424
PBSC, verwant	8	209	0	0	209
PBSC, onverwant	8	272	197	26	520*
Beenmerg					
Beenmerg, autooloog	2	21	0	0	21
Beenmerg, verwant	7	54	0	0	54
Beenmerg, onverwant	5	52	23	1	76
Navelstrengbloed					
Navelstrengbloed, autooloog	0	0	0	0	0
Navelstrengbloed, verwant	1	1	0	0	1
Navelstrengbloed, onverwant	4	26	32	6	64

\* PBSC onverwant totaal, inclusief 25 eenheden met onbekende herkomst

**Tabel 7** Distributie en toepassing van hematopoëtische stamcellen in 2021

Type cellen	Weefselinstellingen	Gedistribueerde/afgeleverde zakken*	Transplantatiecentra	Getransplanteerde zakken*	Ontvangers#
PBSC					
PBSC, autoloog	11	4096	12	4091	985
PBSC, verwant	8	370	8	370	146
PBSC, onverwant	8	714	8	714	298
Beenmerg					
Beenmerg, autoloog	2	5	2	5	2
Beenmerg, verwant	7	58	7	58	42
Beenmerg, onverwant	5	57	5	57	51
Navelstrengbloed					
Navelstrengbloed, autoloog	0	0	0	0	0
Navelstrengbloed, verwant	0	0	0	0	0
Navelstrengbloed, onverwant	3	52	3	51	30

\* Twee weefselinstellingen deden hun opgave in aantal transplantaten i.p.v. zakken, 1 transplantaat is als 1 zak geteld

# Bij aantal ontvangers PBSC en BM allogeen verwant ontbreekt opgave van 1 instelling

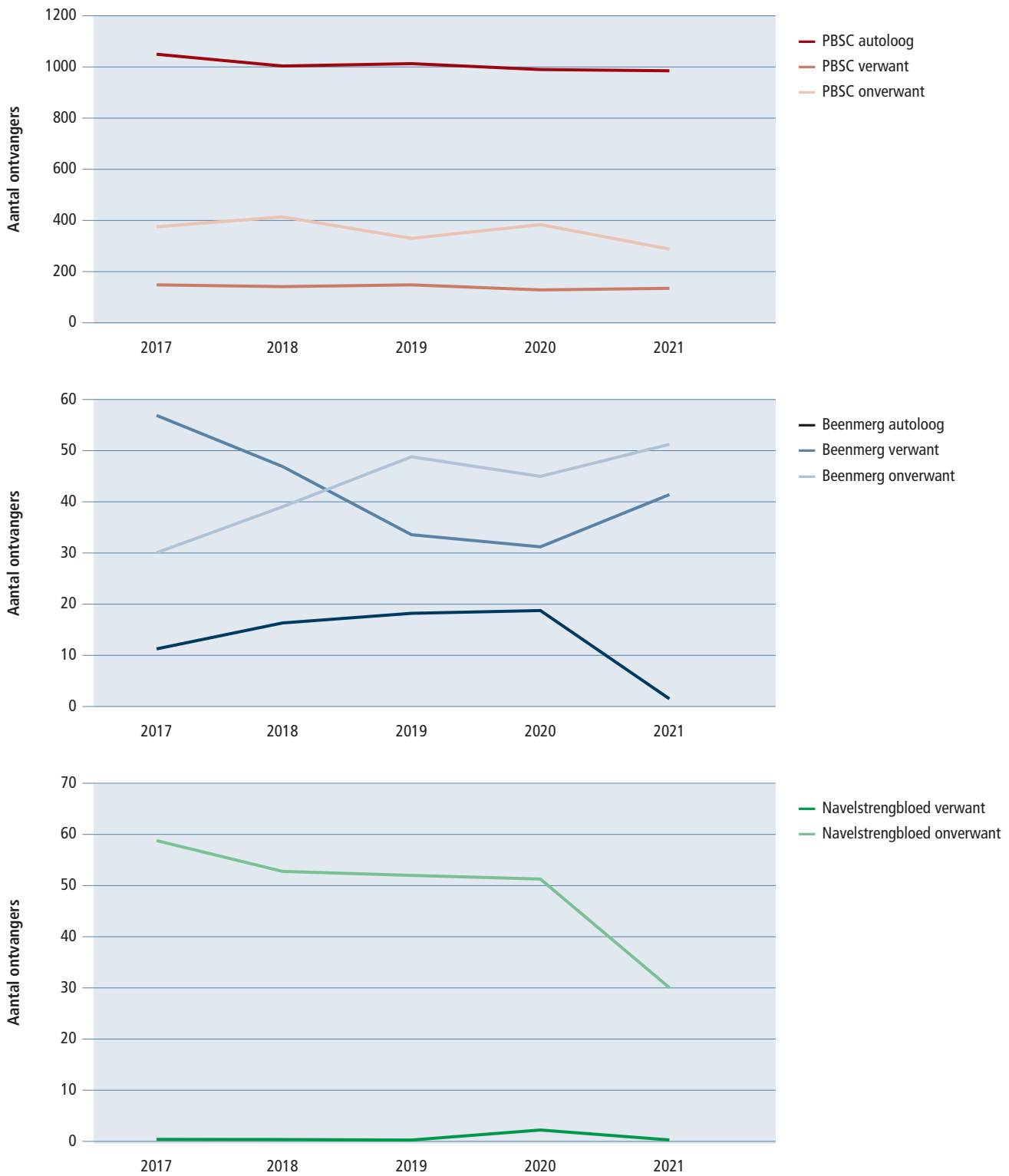
**Tabel 8** Bewerking van overige therapeutische cellen in 2021

Type cellen	Weefselinstellingen	Bewerking afnames			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Uit non EU	
Lymfocyten (DLI) verwant	8	68	0	0	68
Lymfocyten (DLI) onverwant	7	80	82	14	176
Mesenchymale stamcellen autoloog	0	0	0	0	0
Mesenchymale stamcellen onverwant	2	18	0	0	18
Mononucleaire cellen	10	194	0	299	493
Cellen uit navelstrengbloed	1	5	0	0	5

**Tabel 9** Distributie en toepassing van overige therapeutische cellen in 2021

Type cellen	Weefselinstellingen	Distributie (EH= zakken)	Behandelcentra	Toegepaste eenheden	Aantal ontvangers
Lymfocyten (DLI) verwant	8	82	8	82	52*
Lymfocyten (DLI) onverwant	7	220	7	220	151*
Mesenchymale stamcellen autoloog	0	0	0	0	0
Mesenchymale stamcellen onverwant	2	39	1	24	22
Dendritische cellen autoloog	1	7	1	171	46
Mononucleaire cellen	3	25	2	23	20
Tumor infiltrerende lymfocyten autoloog	1	5	2	14	13
CAR T-/ TCR cellen	8	149	8	125	118
Cellen uit navelstrengbloed	1	4	1	4	4

\* Aantal ontvangers ontbreekt in de opgave van één weefselinstelling voor DLI verwant en onverwant



**Figuur 6a-b-c** Aantal ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantaten per type transplantaat, 2017-2021. Bij aantal ontvangers PBSC en BM allogeen verwant ontbreekt opgave van 1 instelling in 2021

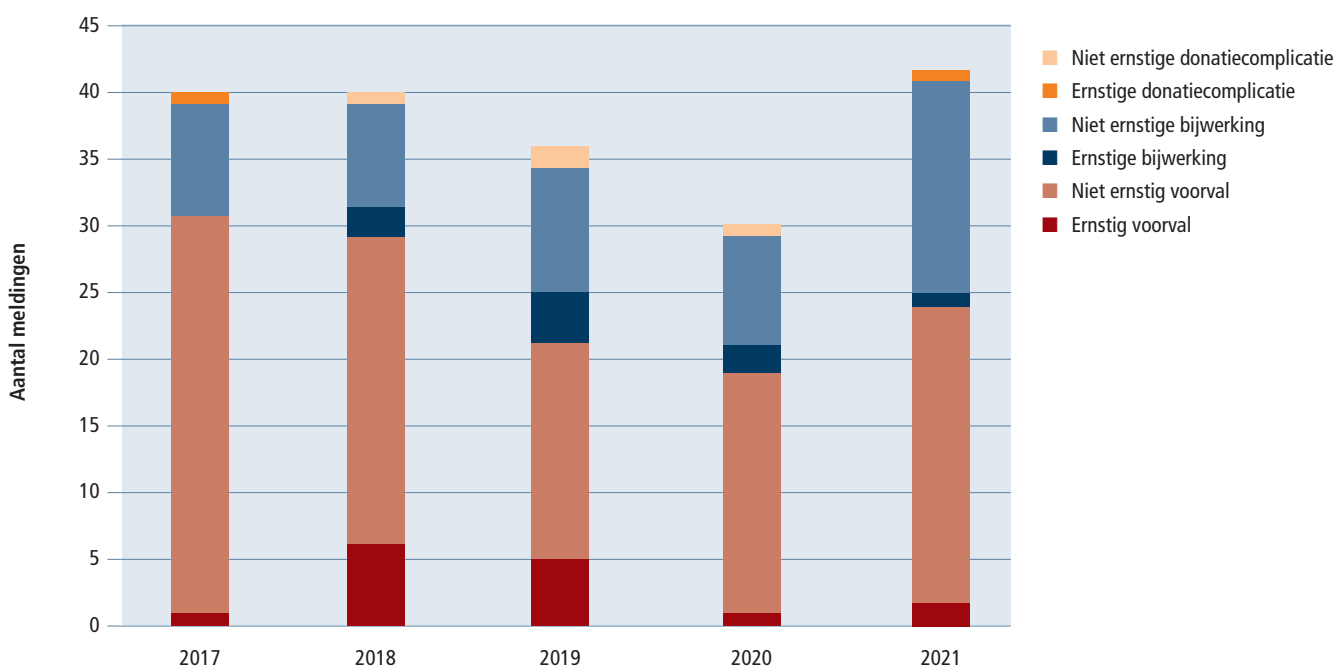
## 4.3 Meldingen

In 2021 werden door TRIP in totaal 44 meldingen ontvangen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen of overige cellen voor therapeutisch doel. Twee daarvan betreffen nagekomen meldingen uit 2020. De meldingen zijn voornamelijk bijwerkingen met een lage ernstgraad en voorvallen die niet ernstig zijn conform EU-criteria. Deze, conform EU-definities niet ernstige meldingen, worden niet door alle weefselinstellingen aan TRIP gemeld. Zie tabel 10 voor de specificaties van de meldingen. In figuur 7 is een meerjarenoverzicht van de meldingen bij HSC en overige cellen weergegeven. De drie voorvallen die conform EU-criteria als ernstig zijn gedefinieerd (zie TRIP website voor criteria) en de twee bijwerkingen met een ernstgraad van 2 of hoger én imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk, worden in de tabellen 11, 12 en 13 beschreven. In figuur 8, 9 en 10 zijn deze meldingen over de jaren heen uitgezet ten opzichte van de activiteit in het betreffende jaar.

Tabel 10 Meldingen naar soort weefsel, meldcategorie en ernst (conform EU-criteria)

Soort weefsel of cellen	Categorie voorval	Aantal meldingen (ernstig)*	
Perifere bloedstamcellen	Bacteriële contaminatie product	3 (0)	
	Verlies van weefsels of cellen met gevolg	1 (1)	zie tabel 11
	Verkeerd product getransplanteerd	1 (1)	zie tabel 11
	Overig incident	5 (0)	
Beenmerg	Bacteriële contaminatie product	12 (0)	
	Overig incident	1 (0)	
Mononucleaire cellen	Bacteriële contaminatie product met overig gevolg	1 (1)	zie tabel 11
Leukocyten	Overig incident	1 (0)	
Soort weefsel of cellen	Categorie bijwerking	Aantal meldingen (ernstig)*	
Perifere bloedstamcellen	Donatiecomplicatie	1 (1)	zie tabel 13
	Post-transplantatie bacteriële infectie	1 (0)	
	Overige reactie	14 (0)	
Beenmerg	Overige reactie	1 (0)	
Navelstrengbloed	Overige reactie	2 (1)	zie tabel 12

\* ernstige voorvallen conform EU-criteria, ernstige bijwerkingen  $\geq$ graad 2 met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk.



Figuur 7 Meldingen totaal bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel, 2017-2021

**Tabel 11** Voorvallen (ernstig conform EU-definitie) bij hematopoëtische stamcellen in 2021, inclusief 1 nagekomen melding\* (2020)

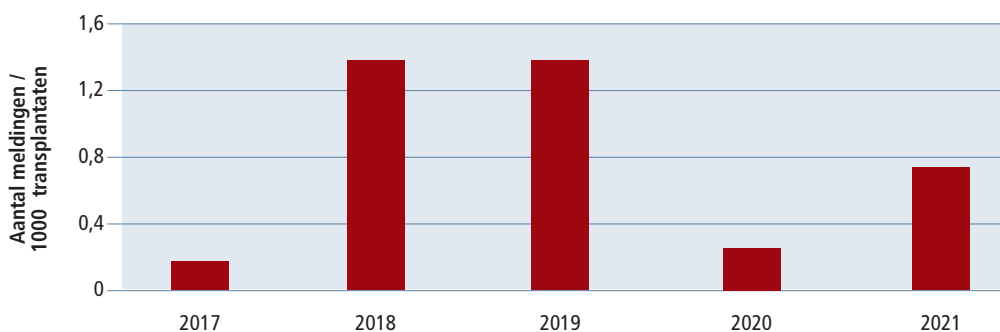
Type HSC	Voorval (beschrijving)	Meldcategorie
PBSC, allogeen, verwant*	Productfout tijdens verkrijgen. Stamcelproduct is gaan stollen na de afname, waardoor de donatie niet is gelukt. Laboratoriumonderzoek bij de donor liet geen afwijkingen zien. Voor de ontvanger werd een eenheid navelstrengbloed gevonden. In de ontstane wachttijd naar de transplantatie is de ontvanger ernstig ziek geweest. Procedurefout tijdens de aferese is niet te achterhalen. Betreft een nagekomen melding gemeld > 1 jaar na constateren voorval.	Verlies van cellen + Overig gevolg
PBSC, allogeen, verwant	Beoordelingsfout tijdens uitgifte. Na infusie bleek dat het transplantaat nog een status had waarmee deze niet uitgegeven had mogen worden vanwege openstaande test op westnijlvirus. Achteraf bleek dit een onterecht toegewezen classificatie. Het risico op overdracht is achteraf als nihil geacht en het product alsnog vrijgegeven.	Verkeerd product getransplanteerd
Mononucleaire cellen, autoloog	Productfout tijdens verkrijgen. Positieve steriliteitstesten van een T-cel aferese product ten behoeve van ATMP productie. Het cellulaire startmateriaal bleek gecontamineerd met <i>Staph. epidermidis</i> en <i>Staph. hemolyticus</i> . Het materiaal werd nog vóór de ATMP productie afgekeurd en patiënt onderging een nieuwe T-cel aferese.	Bacteriële contaminatie product + Overig gevolg

**Tabel 12** Bijwerking (ernst  $\geq 2$ , imputabiliteit z,w,m) bij hematopoëtische stamcellen in 2021

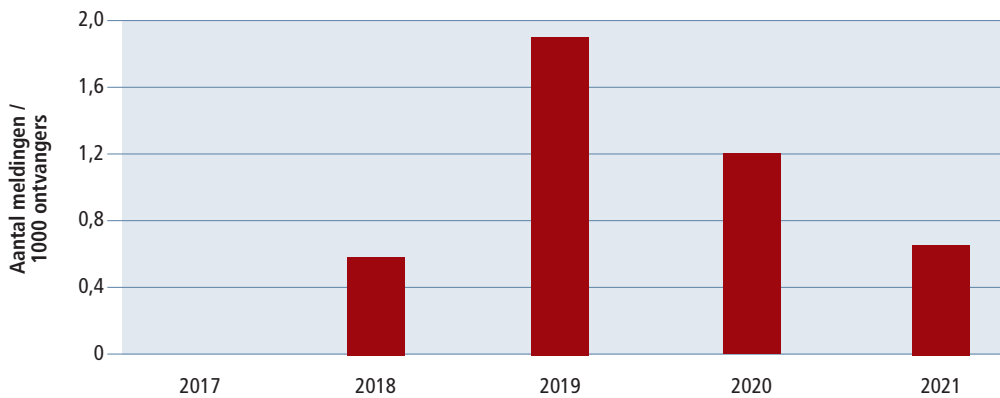
Type HSC	Bijwerking (beschrijving)	Interval t.o.v. transplantatie	Imputabiliteit	Ernst
Navelstrengbloed, allogeen, onverwant	Kind met acute lymfatische leukemie. Tijdens transplantatie ernstige hypertensie met hoofdpijn waarvoor behandeling middels twee antihypertensiva. Overige reactie - Volledig herstel	Tijdens inlopen	Mogelijk	2

**Tabel 13** Donatiecomplicatie (ernst  $\geq 2$ , imputabiliteit z,w,m) bij hematopoëtische stamcellen in 2021

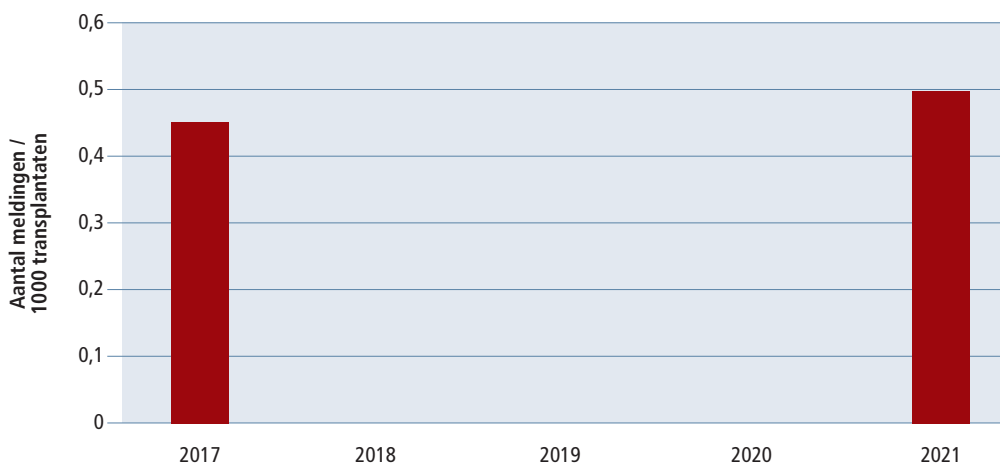
Type HSC	Donatiecomplicatie (beschrijving)	Interval t.o.v. donatie	Imputabiliteit	Ernst
PBSC, autoloog	Myocardinfarct de avond na ongecompliceerde stamcelafereze. Hartcatheterisatie toont coronairstenose bij patiënt met vasculaire voorgeschiedenis (CVA).	Avond na aferese	mogelijk	2



**Figuur 8** Aantal voorvallen (ernstig conform EU-criteria) per 1000 bewerkte transplantaten, 2017-2021



**Figuur 9** Aantal ernstige bijwerkingen ( $\geq$ graad 2 en imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk) per 1000 ontvangers, 2017-2021



**Figuur 10** Aantal ernstige donatiecomplicaties ( $\geq$ graad 2 en imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk) per 1000 bewerkte transplantaten (PBSC en BM afgenomen in NL, als maat voor aantal donaties), 2017-2021

#### 4.4 Conclusie

In 2021 is er voor het eerst sinds 2014 sprake van een onvolledige participatie voor wat betreft de opgave van jaarcijfers met betrekking tot het bewerken, distribueren en toepassen van stamcellen. Ten aanzien van de cijfers met betrekking tot distributie is dit jaar strikter de Europese definitie gevolgd (zie hoofdstuk 1), hierdoor vallen de opgegeven distributiecijfers lager uit. Door de wijziging zullen de cijfers echter meer consistent worden en hopelijk over toekomstige jaren beter vergelijkbaar. Er is echter nog een discrepantie in opgave voor wat betreft gedistribueerde en toegepaste eenheden, aantal transplantaten vs. zakken. Verwacht wordt dat met de herziening van de Europese richtlijn er meer eenduidige definiëring beschikbaar komt, waardoor duidelijker instructies te geven zullen zijn voor de opgave van de activiteiten van weefselinstellingen. Dit kan in de toekomst leiden tot een internationaal vergelijkbare noemer voor de voorvallen en bijwerkingen in de weefsel- en celtransplantatieketen.

Voor wat betreft de ontvangen meldingen is het aantal toegenomen tot het niveau van voor 2019. Het betreffen echter voor het overgrote deel niet ernstige meldingen, die niet door alle weefselinstellingen worden gemeld. In 2021 werden de meldingen ontvangen uit drie weefselinstellingen (spreiding 1-32 meldingen per weefselinstelling).

Het totaal aantal ontvangers van stamceltransplantaten laat over de afgelopen vijf jaar een stabiel niveau zien en de transplantatie van stamcellen is veilig te noemen. Er werden gemiddeld 0,8 ernstige bijwerkingen per 1000 ontvangers in de afgelopen vijf jaar gemeld. Twee meldingen van een ernstige donatiecomplicatie werden in de laatste vijf jaar ontvangen, dat komt neer op 0,2 per 1000 bewerkte transplantaten (PBSC + beenmerg in NL). Mogelijk toont het aantal donatiecomplicaties niet een

volledig beeld van wat zich in Nederland voordoet. Het melden van ernstige donatiecomplicaties is (nog) niet verankerd in de Wvkl en het melden is vrijwillig. Voor wat betreft de gemelde voorvallen zien we een incidentie van 0,7 per 1000 bewerkte transplantaten.

Ten aanzien van de vigilantie van nieuwe geavanceerde behandelmethoden met geneesmiddelen vervaardigd uit humane cellen en weefsels zijn er nog grijze gebieden. Voorvallen bij het verkrijgen van startmateriaal voor deze geneesmiddelen, maar ook voorvallen later in het GMP-proces die consequenties hebben voor de donor, worden door TRIP belangrijk geacht om zicht op te houden. Zoals bijvoorbeeld de melding van een bacteriële contaminatie van het verkregen autologe celproduct waardoor de donor een nieuwe afereseprocedure moest ondergaan. Als noemer voor deze voorvallen en bijwerkingen en daarnaast als onderdeel van de Wvkl verzoekt TRIP de verkregen startmaterialen in aantal op te geven, vermoedelijk is deze opgave aan TRIP echter nog niet compleet. Bekende bijwerkingen bij geregistreerde geneesmiddelen vervaardigd uit humaan lichaamsmateriaal vallen verder niet onder het aandachtsgebied van TRIP en hoeven derhalve niet aan TRIP gemeld te worden. Lareb is in Nederland de instantie die bijwerkingen en voorvallen bij geneesmiddelen registreert. TRIP is in gesprek met Lareb en VWS om tot een eenduidige meldroute te komen voor de instellingen die te maken hebben met voorvallen en bijwerkingen bij het verkrijgen van humaan materiaal en de vervaardiging van medicatie voor deze geavanceerde behandelingen (ATMP's).

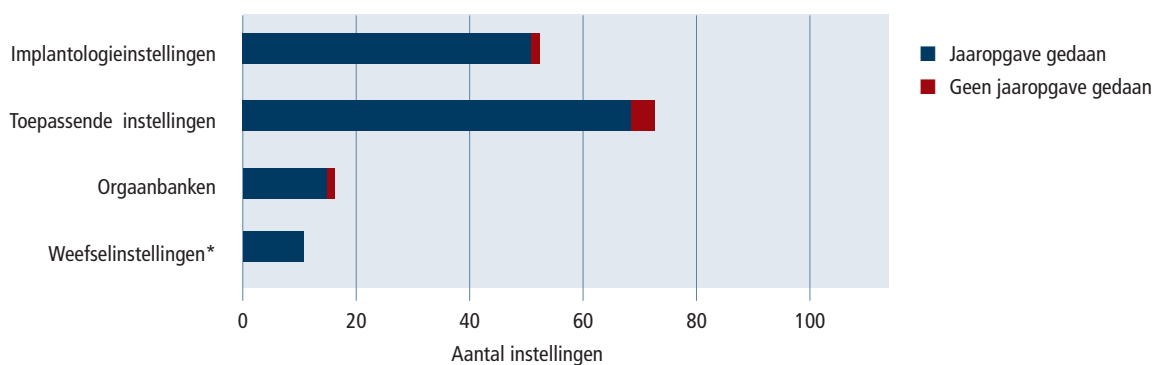


# 5 OVERIGE WEEFSELS EN CELLEN

## Betrokken instellingen

In totaal zijn er 71 ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra en 51 implantologiepraktijken die overige humane weefsels en cellen toepassen in Nederland, bekend bij TRIP. Drie ziekenhuizen hebben dit jaar geen opgave gedaan van toepassingscijfers en één ziekenhuis heeft deels opgave gedaan van toepassingscijfers. Van de bij TRIP bekende implantologiepraktijken hebben 50 opgave gedaan van de toepassingscijfers.

In totaal zijn er 26 weefselinstellingen, waarvan 15 orgaanbanken, die overige weefsels en cellen bewerken, bewaren en/of distribueren. Eén orgaanbank heeft geen opgave gedaan van activiteit in 2021 (figuur 11).



**Figuur 11** Participatie overige weefsels en cellen 2021

\* Weefselinstellingen zonder erkenning als orgaanbank

## 5.1 Bot en overige musculoskeletale weefsels en cellen

### 5.1.1 Betrokken instellingen

Onder bot en andere musculoskeletale weefsels vallen heupkoppen van levende en postmortale donoren, gemineraliseerd en gedemineraliseerd botvulmiddel, hele botstukken, schedelbotlappen (autoloog), pezen, bot-pees-botverbindingen, fascia, kraakbeen, (autologe) chondrocyten en menisci. Autologe chondrocyten worden opgekweekt en verwerkt tot advanced therapy medicinal product (ATMP). Toepassing wordt door sommige instellingen opgegeven bij TRIP, maar dit is niet verplicht.

In Nederland hebben d.d. juli 2022, 20 instellingen een erkenning als weefselinstelling of orgaanbank voor het bewerken, bewaren en/of distribueren van bot en andere musculoskeletale weefsels. Allen hebben opgave gedaan van activiteit in 2021.

Bij TRIP zijn 120 instellingen bekend, die hebben aangegeven dat ze musculoskeletale weefsels toepassen, waarvan vier ziekenhuizen en een implantologiepraktijk geen cijfers hebben aangeleverd.

### 5.1.2 Activiteiten 2021

Tabel 14 toont de bewerking van bot en overige musculoskeletale weefsels in 2021. Een daling ten opzichte van 2020 is te zien van 80% in de bewerking van gedemineraliseerd botvulmiddel en een halvering van het aantal bewerkte hele botstukken. Dit wordt grotendeels verklaard doordat er genoeg op voorraad was om in 2021 te distribueren en hierdoor niet meer bijgemaakt hoefde te worden. Er is een verdubbeling van het aantal bewerkte bot-pees-botverbindingen en fascia ten opzichte van 2020.

Er is een verdubbeling van de distributie van gemineraliseerd botvulmiddel met een minimale toename van de toepassing hiervan. Er is een daling in het aantal ontvangers van een heupkop, hele botstukken, bot-pees-botverbindingen en pezen, doordat het aantal ontvangers niet door alle toepassende instanties is ingevuld in het formulier van TRIP en omdat vijf toepassende instellingen geen opgave hebben gedaan (tabel 15).

**Tabel 14** Bewerking van bot en overige musculoskeletale weefsels en cellen in 2021

Type weefsel/cellen	Weefsel-instellingen	Bewerking transplantaten			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Heupkoppen, levende donor	6	2609	136	0	2745
Heupkoppen, postmortale donor	1	11	0	0	11
Botvulmiddel, gemineraliseerd	1	2057	0	0	2057
Botvulmiddel, gedemineraliseerd	1	50	0	0	50
Hele botstukken	1	89	91	0	180
Schedelbotlappen, autoloog	3	139	0	0	139
Pezen	1	769	0	0	769
Bot-pees-bot verbindingen	1	83	0	0	83
Fascia	1	471	0	0	471
Kraakbeen	2	40	0	0	40
Chondrocyten, autoloog	1	69	0	0	69
Menisci	1	53	0	0	53

**Tabel 15** Distributie en toepassing van bot en overige musculoskeletale weefsels en cellen in 2021

Type weefsel/cellen	Weefsel-instellingen	Ziekenhuizen/ klinieken	Distributie transplantaten				Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export buiten EU	Totaal		
<b>Bot</b>								
Heupkoppen, levende donor	7	49	1742	636	5	2383	1343 (1317)	838
Heupkoppen, postmortale donor	2		24	34	0	58		
Botvulmiddel, gemineraliseerd	8	70	14504	8135	4223	26862	3037 (2375)	2730
Botvulmiddel, gedemineraliseerd	8	26	1732	12849	15104	29685	433 (294)	396
Hele botstukken	2	18	161	30	11	202	92 (91)	56
Schedelbotlappen, autoloog	3	4	82	0	0	82	40 (40)	30
<b>Overige musculoskeletale weefsels en cellen</b>								
Pezen	1	32	454	32	0	486	305 (304)	226
Bot-pees-bot verbindingen	1	10	33	2	0	35	24 (24)	16
Fascia	1	2	105	0	0	105	97	97
Kraakbeen	1	4	36	0	0	36	9	9
Chondrocyten, autoloog	1	1	76	0	0	76	24	22
Menisci	1	1	19	7	0	26	7	?

## 5.2 Cardiovasculaire weefsels

### 5.2.1 Betrokken instellingen

Onder cardiovasculair weefsel vallen aorta- en pulmonaalkleppen, vaten, patches en pericard. In Nederland is er één instelling, die zich bezig houdt met het bewerken, bewaren en/of distribueren van cardiovasculair weefsel en deze heeft jaaropgave gedaan bij TRIP.

Bij TRIP zijn tien instellingen bekend, die cardiovasculair weefsel toepassen, waarvan negen opgave hebben gedaan van het aantal toepassingen.

### 5.2.2 Activiteiten 2021

Er is geen opvallende verandering met betrekking tot de bewerking van cardiovasculaire weefsels (tabel 16). Evenals vorig jaar wordt geen pericard bewerkt of gedistribueerd vanuit Nederlandse weefselinstellingen. In 2021 zijn 18 vaten bewerkt maar geen vaten gedistribueerd of toegepast. Er zijn geen opvallende verschuivingen binnen de distributie en toepassing van cardiovasculaire weefsels (tabel 16 en 17). Er zijn 16 aortakleppen gedistribueerd in Nederland en 21 aortakleppen toegepast uit Nederland.

Tabel 16 Bewerking van cardiovasculaire weefsels en cellen in 2021

Type cellen	Weefsel- instellingen	Bewerking transplantaten			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Aortakleppen	1	252	0	0	252
Pulmonaalkleppen	1	252	0	0	252
Vaten	1	18	0	0	18
Patches	1	142	0	0	142
Pericard	0				

Tabel 17 Distributie en toepassing van cardiovasculaire weefsels en cellen in 2021

Type weefsel/cellen	Weefsel- instellingen	Ziekenhuizen/ klinieken	Distributie transplantaten				Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export buiten EU	Totaal		
Aortakleppen	1	4	16	4	0	20	29 (21)	29
Pulmonaalkleppen	1	4	94	15	0	109	90 (78)	90
Vaten	0	0	0	0	0	0	0	0
Patches	1	4	35	33	0	68	37 (36)	37
Pericard	0	5	0	0	0	0	183 (0)	129

## 5.3 Huid

### 5.3.1 Betrokken instellingen

Onder huid vallen donorhuid, a-cellulaire dermis, autologe huid en gekweekte huid. In Nederland zijn er drie instellingen, die zich bezighouden met het bewerken, bewaren en/of distribueren van huidweefsel, die allen hun jaaropgaven hebben gedaan bij TRIP.

Bij TRIP zijn 14 instellingen bekend, die huid toepassen, waarvan 10 ziekenhuizen en vier implantologiepraktijken. Eén ziekenhuis heeft (nog niet) opgegeven, maar heeft sinds 2019 geen gebruik van donorhuid opgegeven.

### 5.3.2 Activiteiten 2021

Er is minder huid gedistribueerd in Europa (daling van 34%) en toename van export (37%) (tabel 18 en 19). Er is een halvering in de toepassingen van donorhuid in Nederland en een daling van 90% in toepassing van acellulaire dermis, waarbij er dit jaar vijf ziekenhuizen/klinieken hebben aangegeven dat ze acellulaire dermis hebben toegepast ten opzichte van acht in 2020. Mogelijk hadden ziekenhuizen acellulaire dermis op voorraad uit 2020 en is minder toegepast vanwege COVID (lock-down en minder sociale bijeenkomsten).

Tabel 18 Bewerking van huid in 2021

Type weefsels/cellen	Weefsel- instellingen	Bewerking transplantaten			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Donorhuid	1	441	46	0	487
A-cellulaire dermis	3	46	0	0	46
Autologe huid	0	0	0	0	0
Gekweekte huid	0	0	0	0	0

Tabel 19 Distributie en toepassing van huid in 2021

Type weefsel/cellen	Weefsel- instellingen	Ziekenhuizen/ klinieken	Distributie transplantaten			Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers	
			In NL	In EU	Export buiten EU			
Donorhuid	1	8	1328	9536	1768	12632	1011 (994)	92
A-cellulaire dermis	3	5	228	0	425	653	15 (14)	11
Autologe huid	0	1				0	1 (1)	1
Gekweekte huid	0	0				0	0	0

## 5.4 Oculaire weefsels

### 5.4.1 Betrokken instellingen

Onder oculair weefsel vallen cornea, sclera en limbale stamcellen. In Nederland zijn er vier instellingen die zich bezighouden met het bewerken, bewaren en/of distribueren van oculair weefsel, die allen hun jaarpogaven hebben gedaan bij TRIP. Bij TRIP zijn tien instellingen bekend die oculair weefsel toepassen, waarvan negen opgave hebben gedaan van het aantal toepassingen.

### 5.4.2 Activiteiten 2021

Er zijn opvallend meer oculaire weefsels bewerkt; toename van respectievelijk 125%, 184% en 175%. Hiermee is het aantal bewerkingen op het niveau van voor de COVID-pandemie met een stijging van het aantal sclera bewerkingen (tabel 20).

De distributie van oculair weefsel is minimaal toegenomen ten opzichte van vorig jaar, waarbij er een afname is van de toepassing van oculair weefsel (tabel 21). Er is een discrepantie tussen het aantal gedistribueerde cornea's en sclerae en de toepassingen hiervan. Volgens de jaarcijfers van de [Nederlandse Transplantatie Stichting \(NTS\)](#) hebben 1831 cornea transplantaties plaatsgevonden (afkomstig van zowel Nederlandse en buitenlandse donoren). Deze discrepantie van ontvangen jaarcijfers wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat één toepassende instelling niet heeft opgegeven en de toepassingscijfers onvolledig zijn.

Tabel 20 Bewerking van oculaire weefsels en cellen in 2021

Type cellen	Weefsel-instellingen	Bewerking transplantaten			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Cornea	3	4436	0	10	4446
Sclera	1	619	0	0	619
Limbale stamcellen	1	7	0	0	7

Tabel 21 Distributie en toepassing van oculaire weefsels en cellen in 2021

Type weefsel/cellen	Weefsel-instellingen	Ziekenhuizen/klinieken	Distributie transplantaten				Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export buiten EU	Totaal		
Cornea	3	13	1819	552	45	2416	1620 (1578)	1591
Sclera	1	17	1951	23	0	1974	1277 (1251)	952
Limbale stamcellen	0		0	0	0	0	6 (0)	6

## 5.5 Overige cellen en weefsels

### 5.5.1 Betrokken instellingen

Onder overige cellen en weefsels worden onder andere gevat amnionmembranen, eilandjes van Langerhans en leukocyten voor diagnostiek.

In Nederland zijn er vier orgaanbanken die zich bezighouden met het bewerken, bewaren en/of distribueren van overige cellen en weefsels, waarvan van één orgaanbank geen opgave is ontvangen. Bij TRIP zijn 15 instellingen bekend die overige cellen en weefsels toepassen, waarvan 11 toepassende instellingen hun activiteit hebben opgegeven; twee instellingen hebben aangegeven in 2021 geen overige cellen en weefsels toegepast te hebben en één instelling gaf aan de exacte cijfers niet te kunnen achterhalen. Eén ziekenhuis heeft geen opgave gedaan.

### 5.5.2 Activiteiten 2021

In tabel 22 staan de bewerkingen van overige cellen en weefsels beschreven. In tabel 23 wordt de distributie getoond. Een deel van de overige cellen en weefsels wordt bewerkt tot ATMP. De bewerking, distributie en toepassing van lichaamsmateriaal tot ATMP hoeft niet opgegeven te worden bij TRIP, aangezien hier geen sluitende wetgeving over is.

Tabel 22 Bewerking van overige cellen en weefsels in 2021

Type weefsels/cellen	Weefsel- instellingen	Bewerking transplantaten			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Amnionmembranen*	3	10	7	0	17
Eilandjes van Langerhans <sup>&amp;</sup>	1	11	0	0	11
Leukocyten voor diagnostiek	1	7	0	0	7
Tumorweefsel	2	10	0	0	10

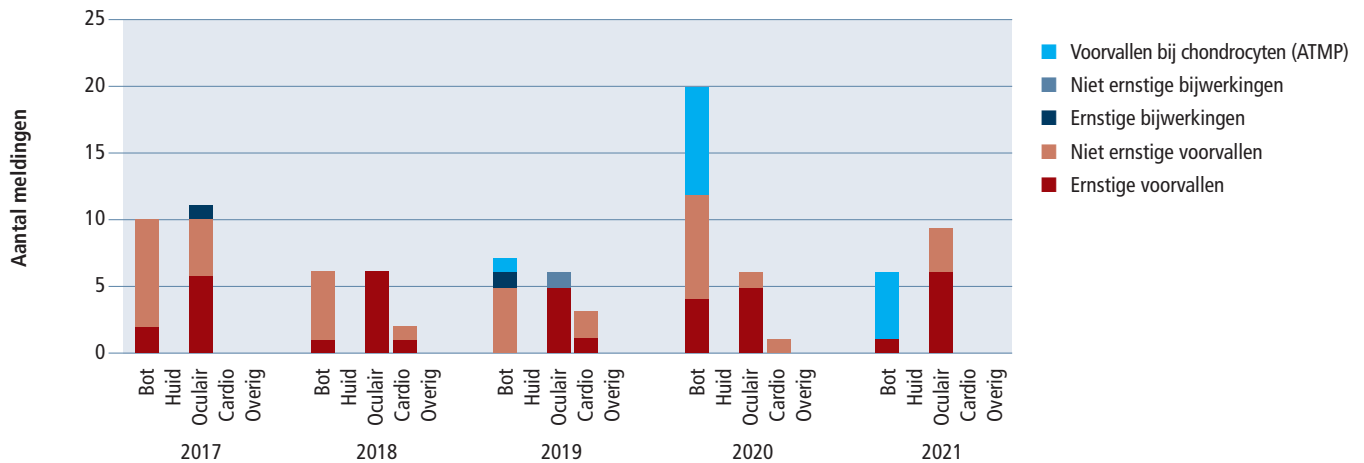
\* placentae

& pancreas

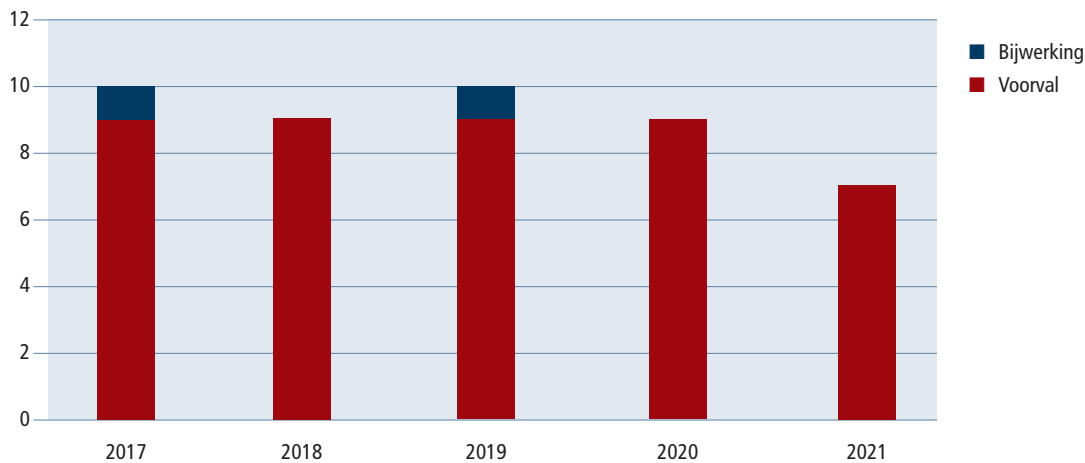
Tabel 23 Distributie en toepassing van overige cellen en weefsels in 2021

Type weefsel/cellen	Weefsel- instellingen	Ziekenhuizen/ klinieken	Distributie transplantaten			Totaal	Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export buiten EU			
Amnionmembranen	3	8	206	43	0	249	128 (128)	119
Eilandjes van Langerhans	1	1	11	0	0	11	11 (11)	11
Leukocyten voor diagnostiek	1		6			6	0	0
Tumorweefsel	2	0	10	0	0	10	0	0

## 5.6 Meldingen weefsels en cellen



**Figuur 12** Meldingen totaal bij overige weefsels en cellen, 2017-2021  
Onder bot chondrocyten meldingen bij productie ATMP en onder oculair 3x nagekomen obductieverslag met een contra-indicatie voor donatie (zie hieronder)



**Figuur 13** Aantal voorvallen (ernstig conform EU criteria) per weefseltype overige weefsels en cellen, 2017-2021  
2021: 1x oculair voorval met bijwerking; 3x nagekomen obductieverslag met een contra-indicatie voor donatie

In 2021 zijn 15 meldingen ontvangen betreffende overige weefsels en cellen waarvan zes bot en overige musculoskeletale weefsels en negen meldingen betreffende cornea's, waarvan drie meldingen, waarbij de cornea's reeds waren uitgegeven maar bij nagekomen informatie een contra-indicatie voor donatie aan het licht kwam (figuur 12).

Van de 15 meldingen hebben vijf meldingen betrekking op het kweken van chondrocyten voor het maken van een ATMP. Zoals vorig jaar in het TRIP biovigilantie rapport reeds vermeld, is er geen sluitende regelgeving over het melden (en de ernst) van voorvallen bij het produceren van ATMP, waarbij er gebruik wordt gemaakt van humane weefsels en cellen. Derhalve worden deze buiten beschouwing gelaten. Deze worden los benoemd in figuur 12.

De overige tien meldingen zijn allen voorvallen, waarvan één voorval met bijwerking. Zeven meldingen zijn als ernstig beoordeeld (figuur 13). Ze worden samengevat in tabel 24.

Om de veiligheid van overige weefsels en cellen te concretiseren worden de voorvallen uitgezet tegen het aantal bewerkingen. Er is één voorval van een heupkop ten opzichte van 2620 bewerkte heupkoppen (0,4 casus per 1000 gedistribueerde eenheden) en er zijn drie voorvallen bij cornea's ten opzichte van 4446 gedistribueerde cornea's (0,7 casus per 1000 bewerkte eenheden).

Drie voorvallen bij cornea's betreffen meldingen van risico overdracht aandoening. Bij deze meldingen waren er bij de screening van de potentiële donor en bij de resultaten van het macroscopische obductierapport geen aanwijzingen voor een contra-indicatie voor donatie. Vanwege de beperkte houdbaarheid ( $\leq 28$  dagen) van cornea's is het niet mogelijk om te wachten op de uitslagen van het microscopische obductierapport en zijn de cornea's vrijgegeven voor toepassing. Echter in het microscopische obductierapport blijkt dat er mogelijke aanwijzingen zijn voor (beginnende) dementie/cerebrale amyloïd angiopathie. Ondanks dat het risico in deze casus op dit moment een theoretisch risico betreft is het een contra-indicatie voor weefseldonatie. Vanwege de houdbaarheid zijn cornea's reeds toegepast, die ten gevolge van het microscopische obductierapport (achteraf) niet voldoen aan de vereisten, waardoor deze meldingen worden meegenomen in de ernstige voorvallen. De casus worden beschreven in tabel 24.

Doordat in voorgaande jaren het soms voorkomt dat de voorvallen of bijwerkingen een onbekende hoeveelheid weefsels betreft of weefseltype-overstijgend zijn, is het niet mogelijk om het te visualiseren in een figuur.

**Tabel 24** Voorvallen (ernstig conform EU definitie, zie hoofdstuk C) bij overige weefsels en cellen in 2021, inclusief één bijwerking bij voorval.

Type weefsel	Voorval (categorie en omschrijving)	Aantal
Bot	Bijna ongeluk Een heupkop waarvan alle testen nog niet zijn afgerond zijn (vanwege niet genoeg testmateriaal), wordt klaargezet voor uitgifte. Bij het klaarzetten van uitgifte wordt de foutnotificatie verworpen. Bij uitgifte wordt de notificatie opgemerkt en de heupkop wordt afgekeurd en in quarantaine geplaatst. Per ongeluk wordt de heupkop alsnog uitgegeven bij een andere serie. Bij het fysiek uitboeken van afgekeurde weefsel wordt de missende heupkop opgemerkt, teruggehaald en vernietigd. Ontdekt voor transplantatie	1
Cornea	Verlies van cellen of weefsels Cornea was niet 'pre-cut', ondanks verzoek op aanvraag. Hierdoor kon de cornea niet gebruikt worden bij operatie	1
Cornea	Overige contaminatie product en Post-transplantatie overige infectie Postoperatief wordt een gist infectie ( <i>Candida glabrata</i> ) aangetoond bij ontvanger en in het transportmedium. Het transplantaat moest worden verwijderd	1
Cornea	Verlies van cellen of weefsels Bij bewerken is vergeten de DMEK te 'pre-strippen', waardoor deze niet gebruikt kon worden bij operatie	1
Cornea	Risico overdracht aandoening Op basis van de resultaten van het definitief obductieverslag donor kan een contra-indicatie voor weefseldonatie niet uitgesloten worden, cornea's zijn dan al getransplanteerd	3

## 5.7 Conclusie overige weefsels en cellen

Na beoordeling van de volledigheid en juistheid van de jaarcijfers (zie aanbeveling 1 van rapport biovigilantie 2020) kwam naar voren dat drie ziekenhuizen en één implantologiepraktijk hun toepassingscijfers niet hadden opgegeven en één ziekenhuis geen volledige opgave had gedaan. In een paar opgaven waren de aantallen ontvangers niet opgegeven. Een enkele opgave gaf aan dat de aantallen niet achterhaald konden worden en derhalve deze niet werden ingediend.

Bij bestudering van de jaaropgaven bleek dat er bij enkele weefseltypen een grote discrepantie was tussen het aantal gedistribueerde eenheden en het aantal toegepaste eenheden. Mogelijke oorzaak is dat een deel van de weefsels en cellen wordt opgeslagen in de toepassende instelling. Echter, dit zou niet alles kunnen verklaren. Andere opties zouden kunnen zijn dat de aantallen die worden opgegeven niet juist zijn door de weefselinstelling, omdat het niet duidelijk is welke gegevens TRIP wil ontvangen; dat de aantallen, die worden opgegeven door de toepassende instellingen niet juist zijn, omdat deze lastig te achterhalen zijn voor een biovigilantie medewerker of dat TRIP ziekenhuizen en klinieken mist, die wel humaan materiaal gebruiken.



De meldingen bij overige weefsels en cellen tonen geen opvallende verschuivingen ten opzichte van voorgaande jaren. In 2021 is het doel om de meldingen uit te zetten tegen een noemer als distributie of toepassing. Er waren in 2021 zeven ernstige meldingen, allen voorvallen, waarvan één bij botweefsel, drie bij oculaire weefsels en drie voorvallen vanwege risico overdracht aandoening. Eén voorval had een bijwerking, waarbij een ontvanger een infectie kreeg met *Candida glabrata*, die later ook werd gevonden in het transportmedium.

Een derde van alle meldingen overige weefsels en cellen had betrekking op het opkweken van chondrocyten tot ATMP. Voorvallen tijdens verkrijging of tijdens bewerking kunnen gevolgen hebben voor de donor, in dit geval autoloog. TRIP vindt het belangrijk om hier zicht op te houden. Voor meer informatie over ATMP lees hoofdstuk 4.4.

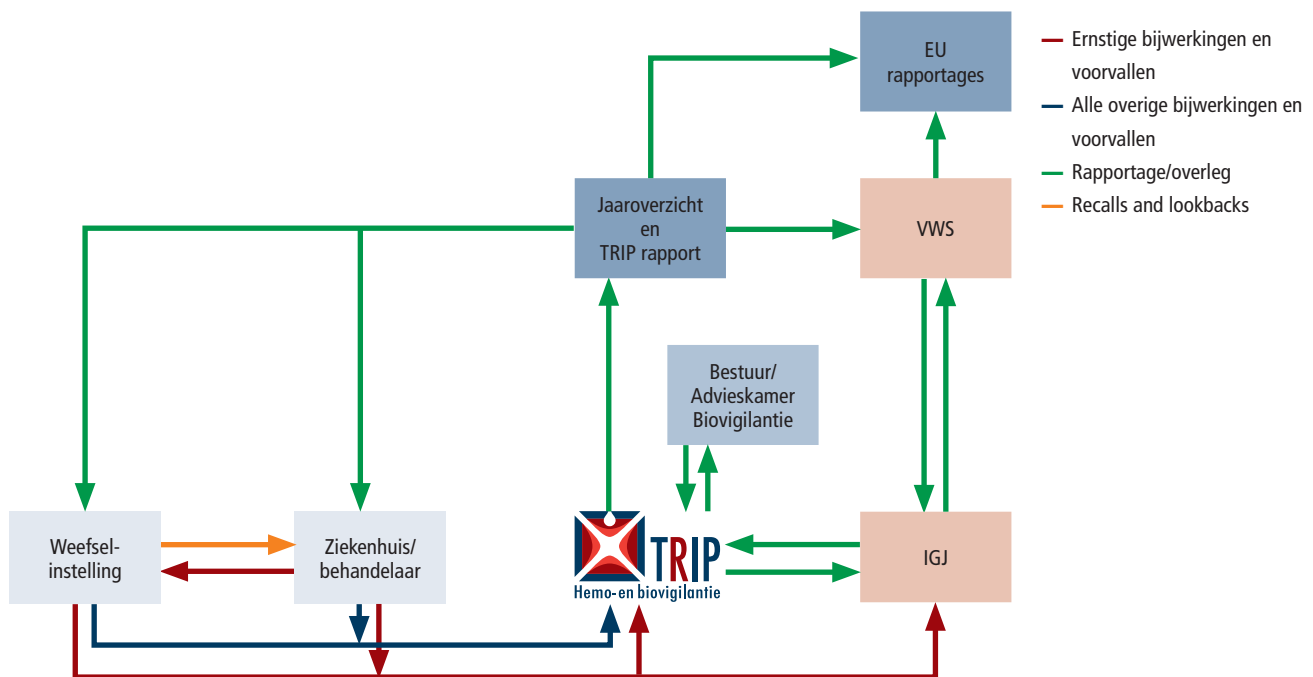
# BIJLAGEN

# 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 in het kader van de biovigilantie. Met ingang van 2012 is de biovigilantie een structurele taak van TRIP geworden.

Biovigilantie betreft het systematisch monitoren van voorvallen en bijwerkingen in de gehele transplantatieketen van humaan lichaamsmateriaal, met als uiteindelijk doel te komen tot een veiliger en effectiever gebruik van weefsels en cellen. Onder de bepalingen van de Europese richtlijn 2004/23/EG bestaat er een verplichting tot het melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen die mogelijk te maken hebben met de kwaliteit en/of veiligheid van deze lichaamsmaterialen. Dit is voor Nederland geïmplementeerd in 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.

Het TRIP meldsysteem geeft ruimte voor 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 Europese en Nederlandse wetgeving. Figuur 14 toont het stroomschema van zowel ernstige als niet ernstige biovigilantie meldingen in de Nederlandse gezondheidszorg. Het is aannemelijk dat het aantal niet ernstige voorvallen en bijwerkingen 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 onder de meldingen aan TRIP past hierbij.



**Figuur 14** Stroomschema t.a.v. meldingen en rapportages met betrekking tot humane weefsels en cellen

Alle typen menselijk lichaamsmateriaal van zowel levende als postmortale donoren, vallen 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 materiaal wordt bewaard of bewerkt in een andere ruimte dan waar de patiënt verblijft, valt dit wel onder de bepalingen van de Wvkl. Allogene toepassingen van weefsels vallen in alle gevallen onder de reikwijdte van de Wvkl.

### **Werkwijze**

TRIP is een onafhankelijke stichting die opereert in samenwerking met gebruikers van humane lichaamsmaterialen en weefselinstellingen. Alle ingezonden meldingen worden geregistreerd, geanalyseerd en voorgelegd aan 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 voorvallen en bijwerkingen en voor de jaarlijkse verplichte opgave aan de Europese Commissie. TRIP verzorgt de verplichte jaaroverzichten van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen, 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 informatie over eventuele voorvallen en/of bijwerkingen verstrekken, 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 van ziekenhuizen. Tevens kan bij een inspectie in het kader van het verkrijgen, verlengen of wijzigen van een erkenning als weefselinstelling of orgaanbank naar deze participatieverklaring gevraagd worden.

TRIP wordt ondersteund door een Advieskamer voor het werkkterrein biovigilantie, waarin verschillende 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 de biovigilantie. De Advieskamer beoordeelt anoniem de binnengekomen meldingen en adviseert ten aanzien van de jaarrapportages.

# B 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. 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 worden aan TRIP gemeld, en in geval van ernstige ongewenste voorvallen of bijwerkingen ook aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Indien een melding door TRIP als ernstig wordt beoordeeld en deze niet aan de IGJ is gemeld, wordt de melder op de verplichtingen ten aanzien van het melden aan de IGJ gewezen.

## Ziekenhuizen, klinieken en praktijken

Zorginstellingen moeten (mogelijk) productgerelateerde 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 ook conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) 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. Een calamiteit heeft een andere definitie en bij de afhandeling van een calamiteit hanteert de IGJ een specifieke procedure. In Figuur 15 wordt schematisch de meldingsroute weergegeven.

Ernstige voorvallen of bijwerkingen in het kader van de 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.

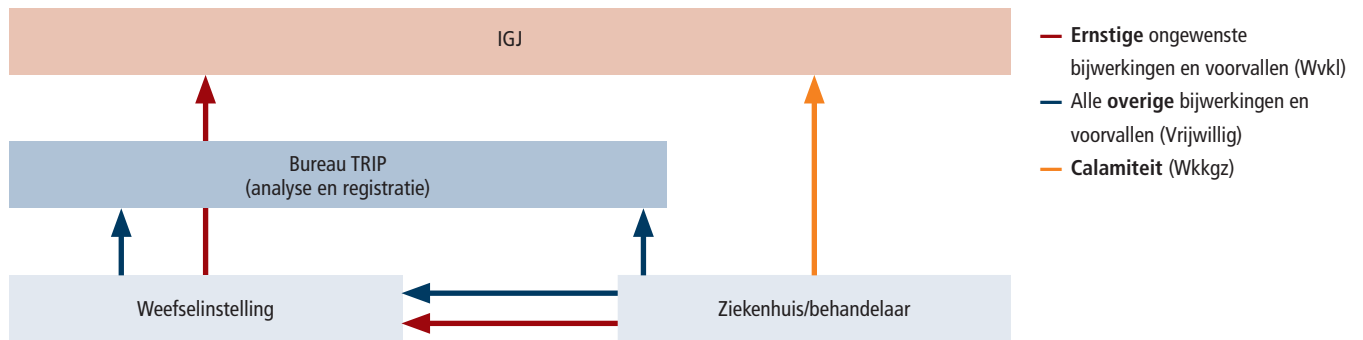
## Meldingen met betrekking tot ATMP's

Ten aanzien van de vigilantie van nieuwe geavanceerde behandelmethoden met geneesmiddelen vervaardigd uit humane cellen en weefsels zijn er nog grijze gebieden. Voorvallen bij het verkrijgen van startmateriaal voor deze geneesmiddelen, maar ook voorvallen later in het GMP-proces die consequenties hebben voor de donor, worden door TRIP belangrijk geacht om zicht op te houden. Het doneren, verkrijgen en testen van humane weefsels en cellen die als grondstof dienen voor deze advanced therapy medicinal products (ATMP's) valt onder de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). Het productieproces valt onder Good Manufacturing Practices (GMP) wetgeving en het product na registratie onder de geneesmiddelenwet. Meldingen van ernstige voorvallen en complicaties met

betrekking tot het verkrijgen van het lichaamsmateriaal en die geen invloed hebben op de veiligheid of kwaliteit van het materiaal, zijn nog niet in wetgeving geborgd, maar wil TRIP in ontvangst nemen in afwachting van aanvullende regelgeving. Bekende bijwerkingen bij geregistreerde geneesmiddelen vervaardigd uit humaan lichaamsmateriaal vallen niet onder het aandachtsgebied van TRIP en hoeven derhalve niet aan TRIP gemeld te worden. Lareb is in Nederland de instantie die bijwerkingen en voorvallen bij geneesmiddelen registreert. TRIP is in gesprek met Lareb en VWS om tot een eenduidige meldroute te komen voor de instellingen die te maken hebben met voorvallen en reacties bij het verkrijgen van humaan materiaal voor en de vervaardiging van medicatie voor deze geavanceerde behandelingen.

### Definities categorieën voorvallen en bijwerkingen en meldcriteria

De definities van categorieën voorvallen en bijwerkingen en de meldcriteria voor het melden van een ernstig voorval of reactie zijn te raadplegen op de website van TRIP.



**Figuur 15** Stroomschema meldingen humaan lichaamsmateriaal

# C OVERZICHT VAN DE MELDINGEN VAN ERNSTIGE VOORVALLEN EN BIJWERKINGEN GEMELD AAN DE EU

In tabel 25 wordt een overzicht gegeven van het aantal ernstige voorvallen en bijwerkingen die over 2021 gemeld zijn, inclusief één nagekomen melding uit 2020, en betrekking hebben op menselijke weefsels of cellen. In totaal zijn 27 meldingen beoordeeld als ernstig. Dit zijn twee ernstige bijwerkingen, 13 ernstige voorvallen en 12 ernstige donatiecomplicaties.

Tabel 25 Overzicht van ernstige voorvallen en bijwerkingen in 2021, gemeld aan de EU

Type	Ernstige bijwerking	Ernstig voorval*	Ernstige donatiecomplicatie	Totaal ernstige meldingen
Semen	0	0	0	0
Oöcyten	0	3	11	14
Embryo's	0	1	0	1
HSC en therapeutische cellen	1	3	1	5
Oculair weefsel	1	5	0	6
Musculoskeletale weefsels	0	1	0	1
<b>Totaal</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>27</b>

\* De informatie van twee ernstige meldingen was niet volledig op moment van sluiten van EU-registratie, deze meldingen zullen volgend jaar meegenomen worden.

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.

# D LIJST VAN BEGRIPPEN EN AFKORTINGEN

Aferese	Bloedafnametechniek waarbij één of meer bloedbestanddelen machinaal uit het bloed worden verwijderd en de overige bloedbestanddelen teruggegeven worden aan de donor/patiënt
Allogeen	Afkomstig van een donor
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product
Autoloog	Lichaamseigen of bij een en dezelfde persoon verwijderd en toegepast
BM	Beenmerg
CAR T-cellen	Chimere Antigeen Receptor T-cellen
CBU	Cord blood unit, eenheid navelstrengbloed
Chondrocyten	Kraakbeencellen
Cryopreservatie	Invriezen en vervolgens bewaren van weefsels en cellen
Distribueren	Het transporteren en de aflevering van lichaamsmateriaal bedoeld voor toepassing op de mens
DLI	Donor lymfocyten infusie
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
EH	Eenheid
EPD	Elektronisch patiëntendossier
EU	Europese Unie
GMP	Good manufacturing practices
HSC	Hematopoëtische stamcellen
IC	Intensive Care afdeling
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Imputabiliteit	Toeschrijfbaarheid
IUI	Intra-uteriene inseminatie
IVF	In vitro fertilisatie
Lareb	Meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en andere gezondheidsproducten
Matchis	Het Nederlandse centrum voor stamceldonoren
MESA	Microchirurgische epididymale sperma aspiratie
NL	Nederland
NTS	Nederlandse Transplantatie Stichting
Oöcyten	Eicellen
Orgaanbank	Een erkende weefselinstelling die lichaamsmaterialen in ontvangst neemt na het verkrijgen
PBSC	Perifere bloedstamcellen
PESA	Percutane epididymale sperma aspiratie
Semen	Sperma of zaadcellen
TCR	T-cel receptor (gentherapie)
TESE	Testiculaire sperma-extractie
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
Wvkl	Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal