

TRIP RAPPORT 2023

BIOVIGILANTIE

UITGEBREIDE VERSIE



TRIP RAPPORT 2023

BIOVIGILANTIE

UITGEBREIDE VERSIE



Het TRIP rapport 2023 Biovigilantie verschijnt onder redactie en verantwoordelijkheid van de Stichting TRIP
(Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten).

Dagelijks Bestuur

Stichting TRIP

Dr. P.A.W. te Boekhorst
Dr. K.M.K. de Vooght
Dr. D.H. van de Kerkhof

Functie

Voorzitter
Penningmeester
Secretaris

Advieskamer Biovigilantie

Prof. Dr. J.J.C. Arts	Nederlandse Orthopaedische 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
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 NVOG
Drs. C.S. Ootjers	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland – Werkgroep Kwaliteit en donorzaken (p.v.)
Dr. L.M. Putman	Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie
Dr. W.J. Rijnneveld	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
Dr. M.W.H. Roeven	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland – Werkgroep stamceltransplantatie
Dr. I. Schipper	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, voorzitter
Drs. J.C. Sinnige	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Drs. J.A.E. Somers	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland – Werkgroep Kwaliteit en donorzaken
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
Dr. J. Hopman	Nederlandse Federatie Universitair Medische Ziekenhuizen
Drs. Y.M.A.W. van Kooij	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (tot augustus 2023)
Dr. F.J.S. Baldée-Nieuwmeyer	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (vanaf augustus 2023)
Dr. D.C. Thijssen-Timmer	Executive Committee Sanquin (tot januari 2024)
Prof. dr. I.N. van Schaik	Stichting Sanquin Bloedvoorziening (vanaf januari 2024)

Beschermvrouwe

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

Bureau TRIP

Prof. dr. J.J. Zwaginga	Directeur
Drs. A.G. Bokhorst	Adviseur
Dr. J.C. Wiersum-Osselton	Adviseur (tot oktober 2023 Landelijk coördinator)
Drs. J.W.M. Heijnen	Arts veiligheid lichaamsmateriaal
Drs. S.E. Matlung	Arts veiligheid lichaamsmateriaal
Dr. L.L. de Jonge	Arts veiligheid lichaamsmateriaal
Dr. C.D. Richters	Staffunctionaris veiligheid lichaamsmateriaal
I.C. van Veen-Rottier	Office manager

INHOUD

1	Inleiding	5
2	Biovigilantie in 2023 en aanbevelingen	6
2.1	Biovigilantie in 2023	6
2.2	Aanbevelingen	6
2.3	Follow-up van voorgaande jaren	7
3	Reproductieve weefsels en cellen	8
3.1	Betrokken instellingen	8
3.2	Activiteiten 2023	8
3.3	Meldingen	11
3.4	Samenvatting reproductieve weefsels en cellen	15
4	Hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel	16
4.1	Betrokken instellingen	16
4.2	Activiteiten 2023	16
4.3	Meldingen	20
4.4	Samenvatting hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel	22
5	Overige weefsels en cellen	23
5.1	Bot en overige musculoskeletale weefsels en cellen	23
5.1.1	Betrokken instellingen	23
5.1.2	Activiteiten 2023	24
5.2	Cardiovasculaire weefsels	25
5.2.1	Betrokken instellingen	25
5.2.2	Activiteiten 2023	25
5.3	Huid	26
5.3.1	Betrokken instellingen	26
5.3.2	Activiteiten 2023	26
5.4	Oculaire weefsels	27
5.4.1	Betrokken instellingen	27
5.4.2	Activiteiten 2023	27
5.5	Andere overige weefsels en cellen	28
5.5.1	Betrokken instellingen	28
5.5.2	Activiteiten 2023	28
5.6	Meldingen overige weefsels en cellen	29
5.7	Samenvatting overige weefsels en cellen	30

Bijlagen

A	Over TRIP	32
B	Melden van voorvallen en bijwerkingen	34
C	Overzicht van de meldingen van ernstige voorvallen en bijwerkingen gemeld aan de EU	36
D	Lijst van begrippen en afkortingen	37

1 INLEIDING

Met het TRIP rapport 2023 Biovigilantie wordt verslag gedaan van de meldingen van bijwerkingen en voorvallen, die optreden in de keten van donatie tot en met de toepassing van menselijke weefsels en cellen. Daarnaast worden er activiteitscijfers weergegeven van de bewerking, distributie en toepassing van menselijke weefsels en cellen en het aantal ontvangers. Deze cijfers zijn ingediend door de weefsel- en zorginstellingen die participeren in het nationale biovigilantie netwerk.

Op 24 april 2024 is de [Europese verordening](#) over lichaamsmateriaal (Substances of human origin – SoHO) goedgekeurd door het Europees Parlement en de Europese Commissie heeft op 27 mei 2024 deze nieuwe verordening formeel aangenomen. Na vermelding in het Publicatieblad van de EU is een termijn van drie jaar tot inwerkingtreding ingegaan en zal de verordening 7 augustus 2027 rechtstreeks van toepassing zijn in alle Europese lidstaten. Deze verordening zal de huidige Europese Directives (2002/98 en 2004/23) vervangen.

Een belangrijke verandering is dat alle humane bloedproducten, weefsels en cellen en stoffen zoals moedermelk en fecale microbiota, onder dezelfde regelgeving gaan vallen en daarmee Substances of Human Origin (SoHO) zijn. Daarnaast bevat de verordening het nieuwe begrip van SoHO-entiteit, waar alle organisaties onder vallen die betrokken zijn in de keten van donatie tot en met de toepassing van humaan lichaamsmateriaal bij patiënten. Alle SoHO-entiteiten dienen zich te registreren en opgave te doen van hun activiteiten. Dit betekent dat instellingen die SoHO alleen toepassen en tot op heden niet verplicht waren zich te registreren, dit nu wel moeten en verplicht worden activiteitscijfers op te geven. Deze verplichting dient de traceerbaarheid van SoHO te verbeteren. Welke cijfers exact aangeleverd zullen moeten worden is nog niet bekend. Sinds 2007 ontvangt TRIP de activiteitscijfers van zowel weefselinstellingen als toepassende instellingen. De participatie van de weefselinstellingen in het aanleveren is hoog (> 95%), mogelijk vanwege het verplichte karakter dat er al is onder de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). In de gegevens over 2023 wordt net als voorgaande jaren en met name bij overige weefsels en cellen gezien dat toepassingscijfers niet compleet zijn of dat aangegeven wordt dat het aantal ontvangers niet te achterhalen is. Hier ligt een uitdaging voor een deel van de toekomstige SoHO-entiteiten en voor TRIP. Het melden van ernstige voorvallen en bijwerkingen is al verplicht en zal onder de nieuwe verordening van kracht blijven en breder worden. Ook deze gegevens ontvangt TRIP sinds 2007. Gemiddeld over de laatste tien jaar worden jaarlijks 104 meldingen ontvangen (2014-2023; range 83-121). De participatie van de weefselinstellingen en het overzicht van meldingen laten zien dat TRIP zich in de afgelopen jaren heeft ontwikkeld als een robuust systeem voor de biovigilantie. TRIP zal de meldingen uit de keten van SoHO conform de huidige systematiek blijven ontvangen, analyseren en rapporteren.

TRIP dankt alle professionals die bijgedragen hebben aan de totstandkoming van dit rapport.

2 BIOVIGILANTIE IN 2023 EN AANBEVELINGEN

2.1 Biovigilantie in 2023

Conform vorig jaar is van alle bij TRIP bekende weefselinstellingen, die actief zijn op het gebied van reproductieve weefsels en cellen, hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel over 2023 een opgave van activiteiten ontvangen. Van de 24 weefselinstellingen die overige weefsels en cellen bewerken, bewaren en/of distribueren hebben er 23 activiteit opgegeven over het jaar 2023. In totaal 115 van de 136 bij TRIP bekende toepassende instellingen hebben informatie over de toepassing van overige weefsels en cellen ingediend.

Over het jaar 2023 werden in totaal 94 (107 in 2022) meldingen bij TRIP ingediend voor de sluitingsdatum van het rapport, 1 maart 2024, waarvan vijf meldingen beoordeeld zijn als zeker niet gerelateerd aan de transplantatieketen; deze worden in het verdere rapport buiten beschouwing gelaten. Voorts zijn er zeven nagekomen meldingen uit een eerder meldjaar die in 2023 zijn afgerond. Van de 89 meldingen zijn 32 (+2 nagekomen) meldingen aan de hand van de EU-criteria als ernstig beoordeeld, vorig jaar waren dit er 44. De grootste afname van ernstige meldingen is in de categorie overige weefsels en cellen. De twee nagekomen meldingen die als ernstig zijn beoordeeld, worden in de desbetreffende hoofdstukken besproken.

- Het aantal ernstige voorvallen bij reproductieve weefsels en cellen betrof in 2023 acht. Tevens zijn 14 ernstige donatiecomplicaties in het kader van een fertiliteitstraject gemeld.
- In 2023 werden twee ernstige voorvallen geregistreerd met betrekking tot hematopoëtische stamcellen. Daarnaast zijn vier meldingen van ernstige bijwerkingen ontvangen.
- In de categorie overige weefsels en cellen zijn vier ernstige voorvallen geregistreerd, waarbij het tweemaal om botweefsel en tweemaal om oogweefsel gaat.

2.2 Aanbevelingen

Aanbeveling	Wie
1 Kennisnemen van de Europese verordening over lichaamsmateriaal voor toepassing op de mens (substances of human origin – SoHO) en in kaart brengen van de consequenties voor de toekomstige SoHO-entiteiten.	Raden van bestuur, weefselinstellingen, toepassende instellingen, TRIP
2 Benadrukken dat, met het definitief worden van de Europese verordening over lichaamsmateriaal voor toepassing op de mens (substances of human origin – SoHO), het waarborgen van de traceerbaarheid en rapporteren van activiteitscijfers verplicht wordt voor alle entiteiten in de SoHO-keten.	Raden van bestuur, weefselinstellingen, toepassende instellingen, TRIP

2.3 Follow-up van voorgaande jaren

- 1 Aandacht voor het ontstaan van volume overbelasting rondom stamceltransplantatie, zodat risicofactoren in kaart gebracht kunnen worden

Ontwikkeling:

In 2022 waren er vier meldingen van volumeoverbelasting rondom stamceltransplantaties, waarvan twee ernstige bijwerkingen. Afgelopen jaar is bij TRIP één melding van volume overbelasting ontvangen rondom stamceltransplantatie; deze is beoordeeld als niet ernstig volgens de EU-criteria. Follow-up de komende jaren zal uitwijzen of er een dalende trend is van volume overbelasting of dat extra aanbevelingen en eventuele tools ter preventie ontwikkeld moeten worden om deze bijwerking te voorkomen.

- 2 Aandacht voor het waarborgen van de traceerbaarheid van humaan lichaamsmateriaal in de toepassende instellingen

Ontwikkeling:

Met het definitief worden van de Europese verordening over SoHO is de aanbeveling van vorig jaar actueel. Het waarborgen van de traceerbaarheid zal toekomstige SoHO-entiteiten helpen in het verzamelen van de verplichte activiteitscijfers en staat opnieuw in de lijst van aanbevelingen.

- 3 Vooruitlopend op de aankomende Europese verordening: kennisnemen van de op handen zijnde wijzigingen in de wetgeving en de consequenties hiervan voor toekomstige SoHO-entiteiten

Ontwikkeling:

Ook deze aanbeveling is nog actueel met het definitief worden van de verordening over SoHO. TRIP wil de consequenties van de veranderingen in de wetgeving in kaart brengen en heeft een link naar de inmiddels gepubliceerde Europese verordening over SoHO op de website gezet. De komende tijd zal TRIP het veld op de hoogte houden van de gevolgen van deze Europese wet op de gebruikers van SoHO en kijken hoe TRIP de gebruikers kan ondersteunen tijdens de periode tot de inwerkingtreding.

3 REPRODUCTIEVE WEEFSELS EN CELLEN

3.1 Betrokken instellingen

In het jaar 2023 waren er in Nederland 16 IVF-laboratoria geregistreerd met een erkenning als orgaanbank. Eenenvijftig semenlaboratoria hadden een erkenning als weefselinstelling of orgaanbank. Instellingen met een erkenning als orgaanbank kunnen naast partnersemen ook donorsemen in ontvangst nemen na verkrijgen. Over het jaar 2023 zijn van alle IVF-laboratoria en semenlaboratoria cijfers aangeleverd inzake de bewerking, distributie en toepassing van reproductieve weefsels en cellen.

3.2 Activiteiten 2023

Tabel 1 en 2 geven de bewerkings-, distributie- en toepassingscijfers van reproductieve weefsels en cellen over het jaar 2023 weer, zoals deze middels de jaaropgaven zijn ingediend. Omdat reproductieve weefsels en cellen meerdere malen bewerkt kunnen worden, zowel na afname als op een later moment bij bewerking van gecryopreserveerd weefsel, kan het aantal bewerkingen hoger zijn dan het aantal gedistribueerde of toegepaste eenheden. Bewerkingscijfers zijn onderverdeeld naar herkomst van het bewerkte materiaal en geven aan of materiaal uit Nederland, uit de EU of van buiten de EU afkomstig is. De kolommen onder distributie geven aan of materiaal in Nederland of in de EU is gedistribueerd of buiten de EU is geëxporteerd.

Uitgaande van de Europese definitie in de huidige wetgeving, wordt transport tussen weefselinstellingen niet als distributie geregistreerd. Eenheden die zijn getransporteerd en afgeleverd voor gebruik in de eigen instelling worden wel onder distributie gevoegd.

Tabel 1a toont de bewerking en distributie van semen en testiculair weefsel. Er wordt in de afgelopen twee jaar een toename van de bewerking van donorsemen uit Nederland en in 2023 een daling van de bewerking van donorsemen uit Europa waargenomen. De toepassing van donorsemen blijft vrij constant over de jaren (figuur 1a). In de tabel 1c en figuur 1c is er een daling van de bewerking van ovarieel weefsel en is er geen opgave geweest van toepassing van ovarieel weefsel. De centra, die vorig jaar toepassing hebben opgegeven zijn (tijdelijk) gestopt met bewerken van ovarieel weefsel bij bepaalde indicaties of geven aan dat het bewerken en toepassen van ovarieel weefsel wisselt per jaar. Het verschil tussen toepassingen (tabel 2) versus distributies (tabel 1a) van donorsemen wordt verklaard door instellingen die donorsemen zonder tussenkomst van de weefselinstelling kunnen toepassen. In tabel 2 wordt een toename gezien van zowel de toepassing als het aantal ontvangers van embryo's van een donoröcyt en donorsemen. Dit wordt verklaard doordat er meer behandelingen hebben plaatsgevonden. Er worden niet meer embryo's toegepast per terugplaatsing.

Tabel 1a Bewerking en distributie van semen en testiculair weefsel 2023

Type semen of testiculair weefsel	Weefselinstellingen	Eenheid	Bewerking			Distributie		
			Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	In NL	In EU	Export buiten EU
Partnersemen vers en cryo	66	Monster/rietjes	39315	14	0	24936	0	0
Donorsemen vers en cryo	17	Monster/rietjes	10310	3752	0	8233	0	0
Partnersemen MESA/PESA/TESE	10	Punctie/biopt	1331	0	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Donorsemen MESA/PESA/TESE	0	Punctie/biopt	0	0	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Testiculair weefsel	2	Transplantaat	25	0	0	0	0	0

Tabel 1b Bewerking en distributie van oöcyten en ovarieel weefsel 2023

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	137939	16	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Donor oöcyt vers en cryo	12	Oöcyt	2380	0	0	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Ovarieel weefsel	4	Transplantaat	54	0	0	0	0	0

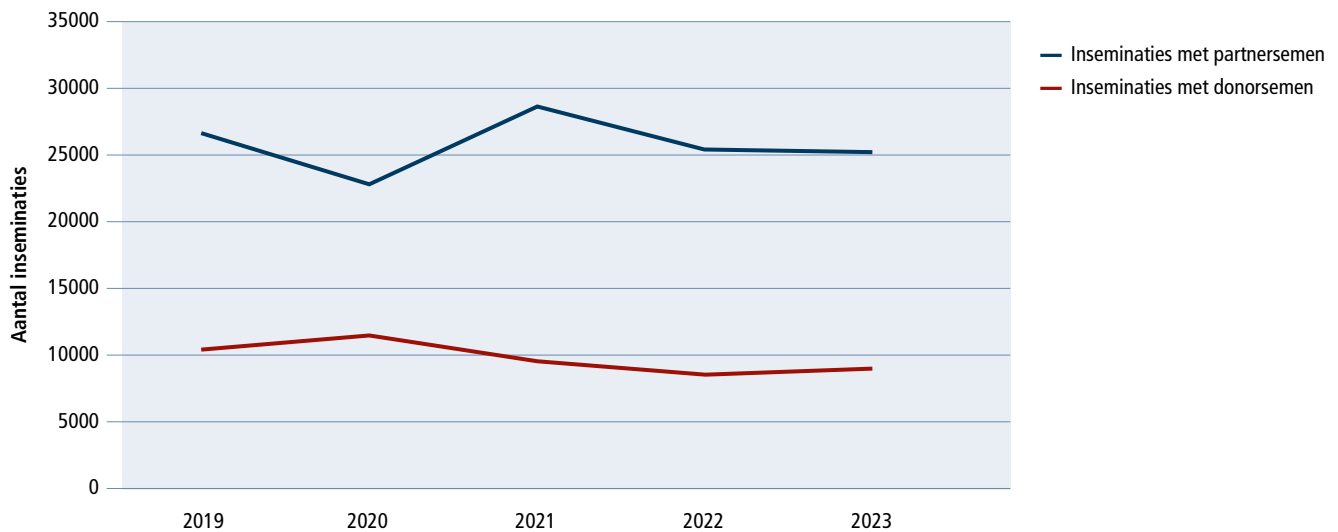
Tabel 1c Bewerking en distributie van embryo's 2023

Type embryo's	Weefselinstellingen	Eenheid	Bewerking			Distributie in NL
			Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
Embryo's eigen oöcyt en partnersemen	16	Embryo	63133	6	2	26801
Embryo's eigen oöcyt en donorsemen	14	Embryo	6268	0	0	2236
Embryo's donor oöcyt en partnersemen	12	Embryo	1143	0	0	475
Embryo's donor oöcyt en donorsemen of gedoneerd	6	Embryo	596	0	0	226

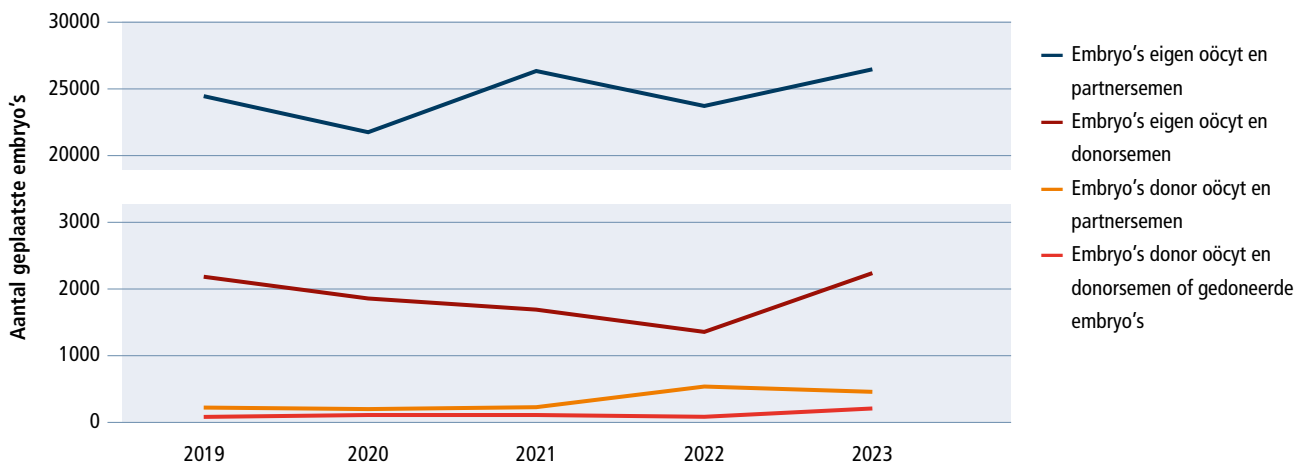
Tabel 2 Toepassing van reproductieve weefsels en cellen 2023

Type	Ontvangers	Eenheid	Toepassing
Partnersemen	9812	Inseminatie	25170
Donorsemen	2976	Inseminatie	9041
Embryo's eigen oöcyt en partnersemen	14444	Embryo	26801
Embryo's eigen oöcyt en donorsemen	1117	Embryo	2236
Embryo's donor oöcyt en partnersemen	226	Embryo	475
Embryo's donor oöcyt en donorsemen of gedoneerd	132	Embryo	226
Ovarieel weefsel	0	Transplantaat	0
Testiculair weefsel	0	Transplantaat	0

In figuur 1a en 1b worden de toepassingscijfers over de periode 2019-2023 weergegeven.



Figuur 1a Aantal inseminaties met partnersemen en donorsemen 2019-2023



Figuur 1b Aantal geplaatste embryo's 2019-2023

3.3 Meldingen

TRIP heeft 42 meldingen ontvangen over de bewerking en toepassing van gameten en embryo's binnen de medisch geassisteerde voortplanting over het jaar 2023. Vijf meldingen zijn beoordeeld als zeker niet gerelateerd aan het medisch geassisteerde voortplantingstraject en worden in het verdere rapport buiten beschouwing gelaten.

De 37 meldingen zijn onder te verdelen in 23 voorvallen, al dan niet in combinatie met bijwerking en 14 donatiecomplicaties (tabel 3). Tevens zijn vijf nagekomen meldingen ontvangen van voorvallen die zich hebben voorgedaan vóór 2023 (tabel 4). Deze meldingen zijn waar relevant in de figuren meegenomen in de jaren waarin zij zich hebben voorgedaan.

In figuur 2 wordt een overzicht gegeven van alle meldingen van voorvallen, bijwerkingen en donatiecomplicaties met een imputabiliteit van onwaarschijnlijk, mogelijk, waarschijnlijk of zeker, ingediend in de periode 2019-2023. De ernstgraad van voorvallen en de daarmee samenhangende meldplicht aan de EU wordt bepaald aan de hand van vooraf opgestelde EU-criteria (zie [TRIP website](#)).

Casus

Hoewel onderstaande casus niet om een TRIP melding gaat, wil TRIP deze presenteren met als doel om iedereen alert te maken op de mogelijkheid van het optreden van een dergelijke situatie. Tijdens een fertiliteitstraject verbreekt het wenspaar de relatie, maar brengt de weefselinstelling hier niet van op de hoogte. Er wordt een intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) behandeling met ingevroren TESE semen uitgevoerd en er wordt een embryo geplaatst, terwijl de ex-partner van de vrouw hiervan niet op de hoogte was. Hoewel in de bewaarovereenkomsten de verantwoordelijkheden van het wenspaar staan, is het wenselijk dat beide wensouders akkoord gaan met de behandeling en plaatsing voordat er embryo's gecreëerd of geplaatst worden. Hiermee wordt voorkomen dat er een kind uit de behandeling kan ontstaan waarbij één van de twee wensouders het kind in eerste instantie niet gewenst heeft.

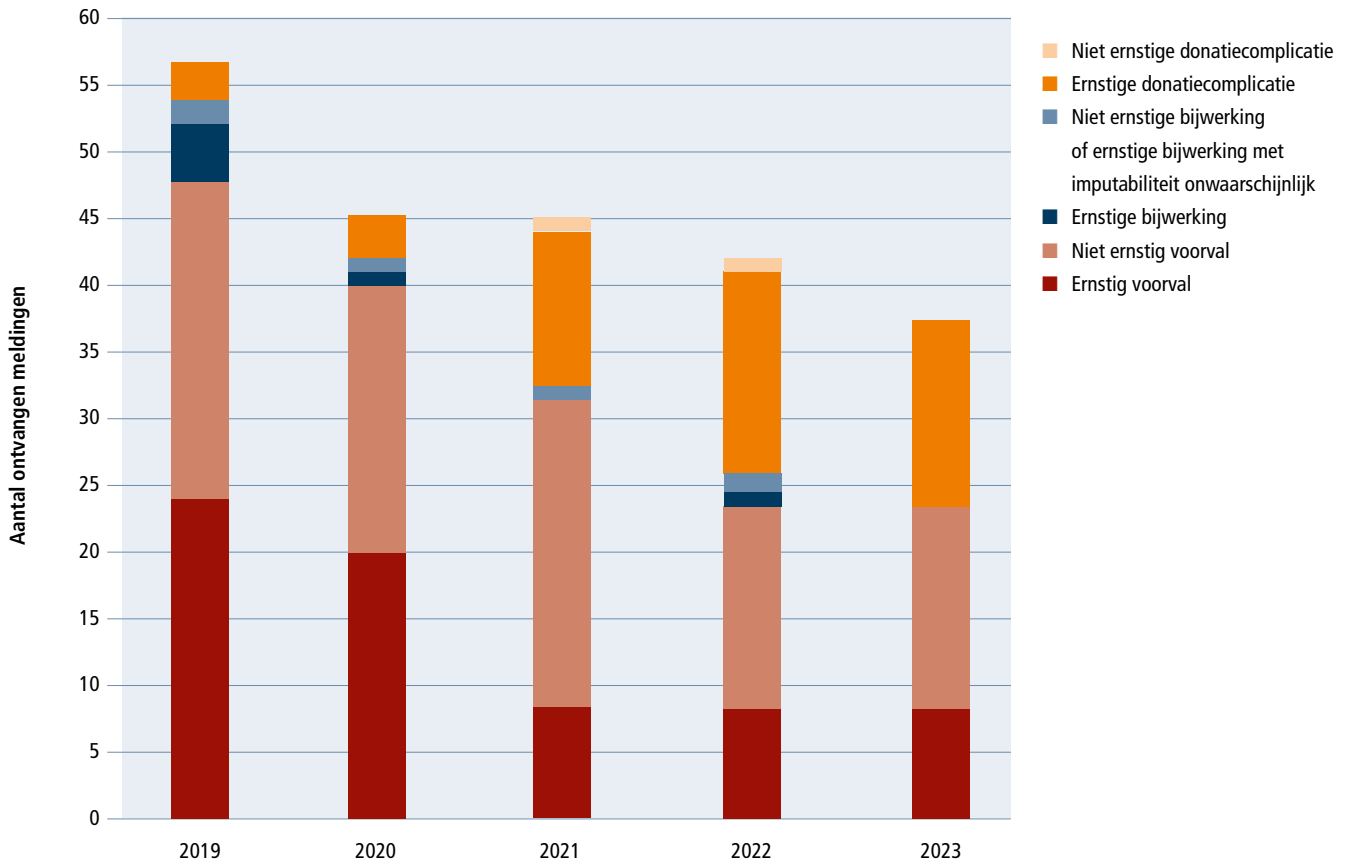
Tabel 3 Meldingen van voorvallen en van bijwerkingen* inzake reproductieve weefsels en cellen per type fertiliteitslaboratorium over het jaar 2023

Fertiliteitslaboratoria	Aantal instellingen	Instellingen met meldingen	Totaal aantal meldingen (ernstig EU)	Voorvallen (ernstig EU)	Bijwerkingen (ernstig EU)	Donatie complicaties (ernstig)
IVF-laboratoria	16	10	33 (22)	19 (8)	0	14 (14)
Semenlaboratoria	51	4	4 (0)	4 (0)	0	0
Totaal	67	14	37 (22)	23 (8)	0	14 (14)

* bijwerkingen met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk, mogelijk of onwaarschijnlijk

Tabel 4 Nagekomen meldingen van voorvallen inzake reproductieve weefsels en cellen per type fertiliteitslaboratorium

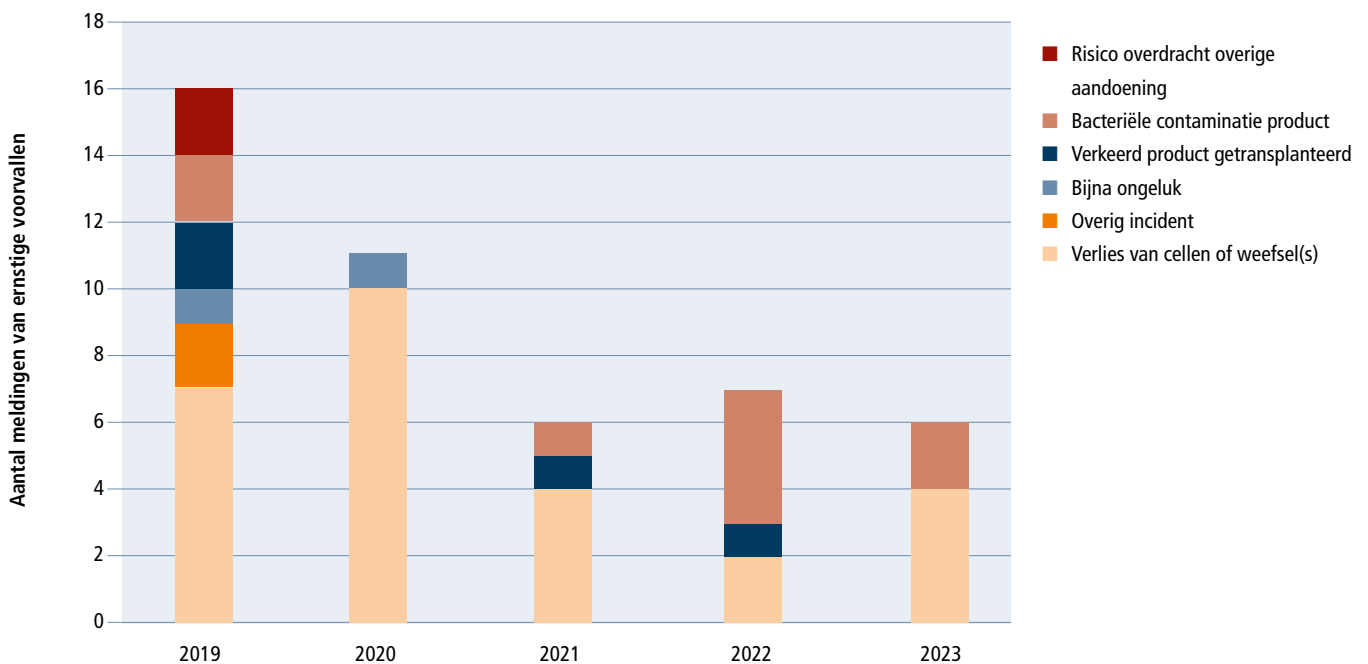
Jaar van voordoen	Weefseltype	Meldcategorie	Voorvallen (ernstig EU)	Beschrijving ernstig voorval
2019	Donorsemen	Risico overdracht aandoening	1 (1)	Donor meldt dat gebleken is dat hij drager is van een autosomaal dominante mutatie.
2020	Donorsemen	Congenitale afwijking	1 (0)	
2022	Donorsemen	Congenitale afwijking	2 (0)	
Totaal			4 (1)	



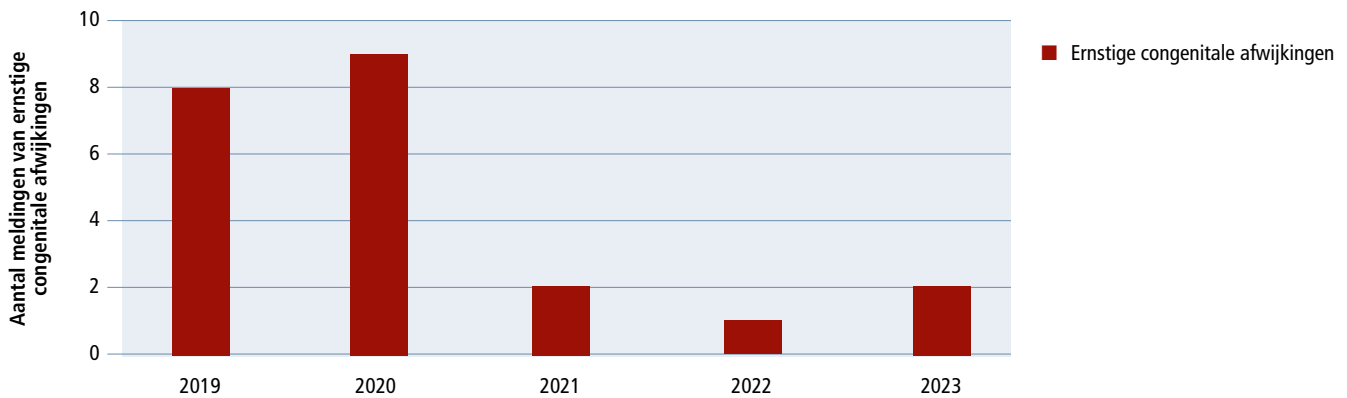
Figuur 2 Meldingen van voorvallen en van bijwerkingen met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk, mogelijk of onwaarschijnlijk inzake reproductieve weefsels en cellen ingedeeld naar EU ernstcategorie, 2019-2023

Voorvallen

Figuren 3a en 3b geven de verdeling van de ernstige voorvallen in de periode 2019-2023 weer. Tabel 5 geeft een overzicht van alle voorvallen die zijn gemeld per type weefsel of cellen. In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de ernstige voorvallen.



Figuur 3a Aantal meldingen van ernstige voorvallen per categorie voorval bij reproductieve weefsels en cellen, exclusief congenitale afwijkingen, 2019-2023



Figuur 3b Aantal meldingen van ernstige congenitale afwijkingen 2019-2023

Tabel 5 Overzicht voorvallen bij reproductieve weefsels en cellen in 2023 en nagekomen meldingen

Soort weefsel of cellen	Categorie voorval	Aantal meldingen van voorvallen (ernstig EU)	Nagekomen meldingen (ernstig EU)
Semen	Bacteriële contaminatie product	1 (1)	
	Congenitale afwijking	8 (2)	3 (0)
	Overig incident	4 (0)	
	Risico overdracht aandoening		1 (1)
Oöcyten	Verlies van weefsels of cellen	7 (4)	
Embryo's	Bacteriële contaminatie product	1 (1)	
	Congenitale afwijking	1 (0)	
	Overig incident	1 (0)	

Verlies van weefsels of cellen

In 2023 hebben zich vier ernstige voorvallen voorgedaan, die hebben geleid tot het verlies van oöcyten. Hierbij was sprake van het verloren gaan van een volledige voortplantingscyclus (tabel 6).

Tabel 6 Beschrijving ernstige meldingen van verlies van weefsels of cellen 2023

Type gameet of embryo	Fase in procedure	Omschrijving voorval
Oöcyt	Verkrijgen	Na isolatie van eicellen blijkt tussen de lege buizen van de pickup een buis te zitten met een verkeerde tenaamstelling. Er wordt afgezien van het gebruik van de oöcyten van desbetreffende ovum pickup.
Oöcyt	Bewerken	Bij het overzetten van de oöcyt na ovum pickup blijkt de pipet gebroken en is de oöcyt verloren gegaan.
Oöcyt	Bewerken	Na injecteren van oöcyten is het kweekschalpje per abuis weggegooid in de veronderstelling dat deze reeds door iemand anders in de incubator was gezet.
Oöcyt	Bewerken	Tijdens het bewerken van de oöcyten valt het schalpje om en zijn de oöcyten verloren gegaan.

Congenitale afwijkingen

In 2023 zijn twee meldingen geregistreerd als ernstige congenitale afwijking na gebruik van donorsemen. In de eerste casus wordt vastgesteld dat de nakomeling een ernstige aandoening heeft ten gevolge van een chromosomale deletie. Na onderzoek blijkt semendonor mozaïek te zijn voor dezelfde deletie. In de tweede melding wordt bij de nakomeling een afwijkende hielprik gevonden. De semendonor blijkt drager van deze autosomaal recessieve aandoening. In figuur 3b wordt vanaf 2021 een daling gezien van meldingen beoordeeld als ernstige congenitale afwijkingen. Een deel van de verklaring ligt in

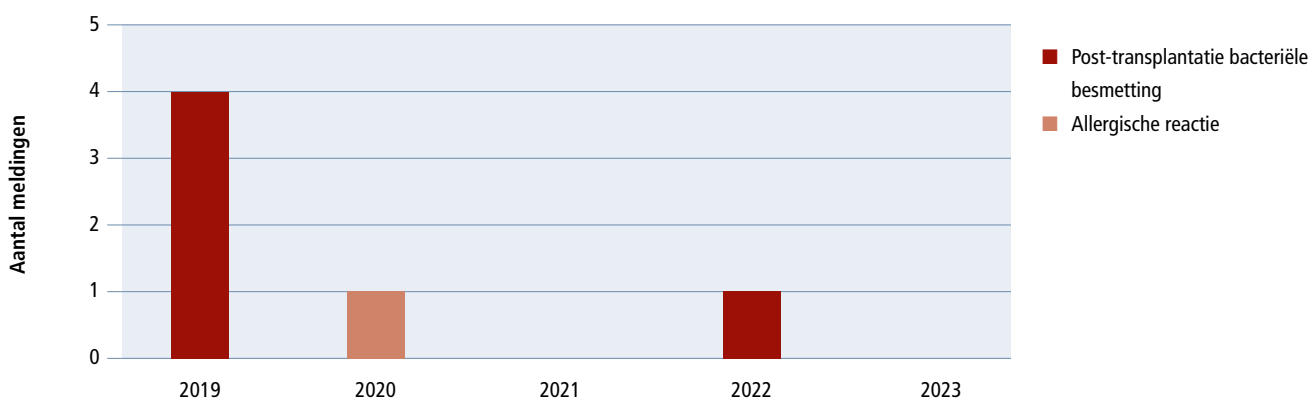
het feit dat de imputabiliteit in 2018 een rol is gaan spelen bij de beoordeling van de ernstgraad van congenitale afwijkingen, waarbij meldingen met een imputabiliteit van zeker niet of onwaarschijnlijk als niet ernstig zijn beoordeeld. Mogelijk wordt het aantal ook beïnvloed door de ontwikkeling/verbetering van genetische testen, omdat er beter bepaald kan worden in hoeverre het donorsemen een rol speelt bij de congenitale afwijking.

Bacteriële contaminatie product

In 2023 zijn twee ernstige meldingen van bacteriële contaminatie product ingediend door twee verschillende instellingen. Eén casus betreft bacteriële contaminatie van een embryo en één casus contaminatie van semen en uiteindelijk ook van de embryokweek. In één geval is de bron van de infectie terug te leiden naar het partnersemen. In het andere geval is de bron mogelijk de patiënte of de partner. De meldingen zijn als ernstig geclassificeerd vanwege een volledig verloren gegane voortplantingscyclus.

Bijwerkingen

In 2023 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 2019-2023.



Figuur 4 Meldingen van ernstige bijwerkingen in het kader van medisch geassisteerde voortplanting met imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk, 2019-2023

Donatiecomplicaties

Zoals in eerdere rapportages is gemeld, is er internationaal meer aandacht voor de gezondheidsbescherming van donoren en het melden van donorcomplicaties. De nieuwe verordening van het Europees Parlement en de Europese Commissie ([EU SoHO verordening 2024/1938](#)) is inmiddels gepubliceerd. In de nieuwe verordening worden personen bij wie lichaamsmateriaal wordt afgenomen met het oog op autologe toepassing of toepassing binnen een koppel niet meer als (autologe) donor beschouwd. Het beschermen van hun gezondheid in het kader van de verkrijging van het materiaal wordt als onderdeel gezien van hun bescherming als ontvanger van SoHO, o.a. middels informed consent voor de gehele procedure. In het kader van autologe en 'binnen een koppel' toepassing zal de registratie van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen alleen verplicht zijn, wanneer deze impact heeft op de veiligheid en kwaliteit van het materiaal, zoals opgenomen in de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). Voorbeeld is een voorval bij gezamenlijke materialen zoals een verzamelpotje voor gameten, waarbij het voorval leidt tot verlies van materiaal. Voor donatie voor een derde is het melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen verplicht onder de Wvkl en wordt het melden van ernstige ongewenste donatiecomplicaties verplicht onder de nieuwe verordening.

Door drie van de 67 instellingen worden donatiecomplicaties bij TRIP gemeld. Het is derhalve aannemelijk dat de 14 gemelde donatiecomplicaties een onderrapportage van donatiecomplicaties in Nederland zijn. Conform voorgaande jaren is de meest gemelde donatiecomplicatie het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Dertien van de 14 meldingen betreffend OHSS, leidend in 12 gevallen tot een ziekenhuisopname,

waarbij er eenmaal tevens sprake was van een torsie van het ovarium. Eén casus betreft pijn na punctie, waarbij er een verdenking was op een torsie. Dit bleek niet het geval en patiënte mocht, na één nacht ter observatie opgenomen te zijn geweest, naar huis.

3.4 Samenvatting reproductieve weefsels en cellen

TRIP heeft over het jaar 2023 van alle IVF- en semenlaboratoria cijfers aangeleverd gekregen inzake bewerking, distributie en toepassing van reproductieve weefsels en cellen. Nadat het aantal toepassingen van donorsemen uit Nederland de afgelopen jaren daalde, neemt dit de laatste twee jaar weer toe. De toepassing van donorsemen uit Europa buiten Nederland neemt af over de laatste vijf jaar (2019:6138; 2023: 3752). Dit jaar is er geen opgave geweest van toepassing van ovarieel weefsel.

Er zijn in 2023 door TRIP 37 (+ vier nagekomen) meldingen ontvangen over de bewerking en de toepassing van gameten en embryo's binnen de medisch geassisteerde voortplanting tegenover 45 vorig jaar. Tweeëntwintig meldingen zijn geclassificeerd als ernstig volgens de EU-criteria. Dit is vergelijkbaar met 2022 (24). In 2023 werden acht ernstige voorvallen en 14 ernstige donatiecomplicaties gemeld. Er werden in 2023 geen bijwerkingen gemeld. Er zijn vier nagekomen meldingen van voorvallen afgerond in 2023, waarvan één geclassificeerd is als ernstig volgens de EU-criteria.

4 HEMATOPOËTISCHE STAMCELLEN EN OVERIGE CELLEN VOOR THERAPEUTISCH DOEL

4.1 Betrokken instellingen

In 2023 zijn in Nederland 16 weefselinstellingen bevoegd voor het afnemen, bewerken, opslaan en/of distribueren van hematopoëtische stamcellen (HSC) en overige cellen voor therapeutisch doel. Hiervan hebben 12 instellingen naast de erkenning als weefselinstelling ook een erkenning als orgaanbank. Daarmee zijn zij tevens bevoegd om weefsels en cellen in ontvangst te nemen na verkrijgen elders. Drie van de 16 weefselinstellingen zijn uitsluitend actief op het gebied van het verwerken van cellen verkregen uit beenmerg, perifere bloed of navelstrengbloed met het doel tot verdere verwerking tot geneesmiddel. Van alle weefselinstellingen actief op het gebied van hematopoëtische stamcellen werd een opgave van activiteiten over 2023 ontvangen.

De stamceltransplantaten worden in 12 transplanterende centra in Nederland toegepast. In vier centra betreft dit alleen autologe stamceltransplantaten. Stamcelproducten van onverwante donoren worden na bemiddeling van Stichting Matchis geleverd aan acht academische transplantatiecentra, veelal via het stamcellaboratorium van het betreffende ziekenhuis. Perifere bloedstamcellen (PBSC), beenmerg en donorlymfocyten van onverwante Nederlandse donoren worden afgenomen in twee academische ziekenhuizen in Nederland. Er is één weefselinstelling die onverwante transplantaten van navelstrengbloed (Cord blood units) bewerkt, bewaart en distribueert.

4.2 Activiteiten 2023

Tabel 7 toont het aantal bewerkte hematopoëtische stamceltransplantaten verkregen uit perifere bloedstamcellen, beenmerg en navelstrengbloed en donorlymfocyten ten behoeve van DLI (Donor Lymfocyten Infusie). Bewerking van een transplantaat vindt plaats direct na de afname (bv. aferese of beenmergdonatie) en kan daarnaast een latere bewerking betreffen (bv. na ontvangst van het transplantaat in het toepassende centrum). Hierdoor kunnen transplantaten meerdere keren zijn meegeteld in de bewerkingscijfers. De distributie en toepassing van de stamceltransplantaten en donorlymfocyten worden weergegeven in tabel 8. Er zijn meer zakken gedistribueerd en toegepast dan vorig jaar, waarbij het aantal ontvangers minder is toegenomen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat één centrum gemeld heeft in aantal transplantaten in plaats van zakken. Dit in tegenstelling tot 2022 waar drie centra in transplantaten hadden gerekend.

Voor de overige cellen met therapeutisch doel geldt dat de cellen in veel gevallen worden verkregen t.b.v. de verwerking tot geneesmiddel: de productie van advanced therapy medicinal products (ATMP's). Het doneren, verkrijgen en testen van de humane weefsels en cellen die als startmateriaal dienen voor deze ATMP's valt onder de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). Het productieproces en het verkregen product valt onder de wetgeving Good Manufacturing Practices (GMP, Eudralex Volume 4) en de geneesmiddelenwet. De activiteiten met betrekking tot het verkrijgen van het startmateriaal wil TRIP de komende jaren in beeld krijgen wegens de verantwoordelijkheden die vallen onder de Wvkl, zie tabel 9. De opgave van distributie en uiteindelijke toepassing van ATMP's (geneesmiddel) is facultatief, omdat dit niet onder de Wvkl valt. Dit jaar hebben zeven centra de toepassing opgegeven, terwijl dit in 2022 negen centra waren, zie tabel 10. Het melden van ernstige voorvallen en complicaties met betrekking tot het verkrijgen van het lichaamsmateriaal, zonder dat dit consequenties heeft voor de veiligheid of kwaliteit van de weefsels of cellen, is nog niet in wetgeving geborgd. TRIP wil deze meldingen in ontvangst nemen in afwachting van aanvullende regelgeving. Meldingen van bijwerkingen bij de toepassing van het geneesmiddel vallen niet onder de verantwoordelijkheid van TRIP. TRIP heeft samen met Lareb gewerkt aan een model voor het melden, beoordelen en afhandelen van voorvallen en bijwerkingen in de keten van donatie tot en met toepassing van marktgerestreeerde ATMP's.

Tabel 7 Bewerking van hematopoëtische stamcellen en donorlymfocyten in 2023

Type cellen	Meldende weefselinstellingen	Bewerking transplantaten			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Van buiten EU	
PBSC					
autoloog	11	1459	0	2	1461
verwant	8	163	0	1	164
onverwant	8	311	229	40	580
Beenmerg					
autoloog	2	7	0	0	7
verwant	7	45	0	0	45
onverwant	5	103	17	3	123
Navelstrengbloed					
verwant	1	1	0	0	1
onverwant	5	32	19	25	76
Donorlymfocyten					
verwant	8	48	0	1	49
onverwant	8	102	89	18	209

Tabel 8 Distributie en toepassing van hematopoëtische stamcellen en donorlymfocyten in 2023

Type cellen	Meldende weefselinstellingen	Gedistribueerde/ afgeleverde zakken*	Meldende		Ontvangers
			transplantatiecentra	Getransplanteerde zakken*	
PBSC					
autoloog	11	4325	11	4332	1007
verwant	8	200	8	206	143
onverwant	8	558	8	541	392
Beenmerg					
autoloog	1	1	1	1	1
verwant	7	47	7	47	45
onverwant	5	66	5	63	55
Navelstrengbloed					
verwant	0	0	0	0	0
onverwant	5	39	3	36	30
Donorlymfocyten					
verwant	8	67	8	65	63
onverwant	7	233	8	233	206

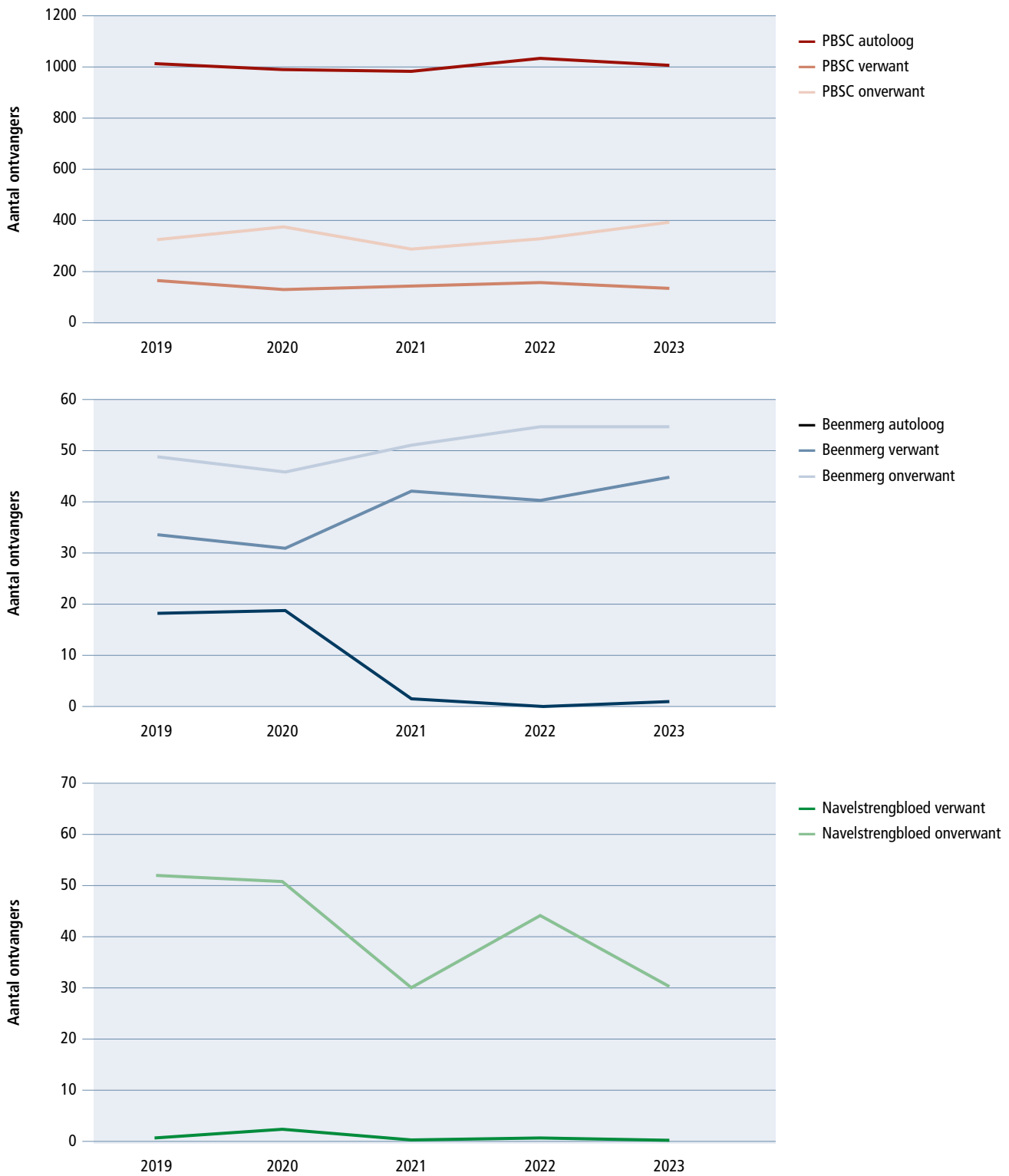
* Eén weefselinstelling deed de opgave in aantal transplantaten i.p.v. zakken, 1 transplantaat is als 1 zak geteld (in 2022 waren dit drie weefselinstellingen)

Tabel 9 Bewerking van overige cellen voor therapeutisch doel in 2023

Type cellen	Meldende weefselinstellingen	Bewerking afnames			Totaal
		Uit NL	Uit EU	Uit non EU	
Mesenchymale stamcellen allogeen	0	0	0	0	0
Mononucleaire cellen uit perifeer bloed	8	139	0	782	921
Cellen uit navelstrengbloed	2	5	0	11	16
CAR T-/TCR cellen, autoloog	2	26	0	0	26
Tumorweefsel/-cellen	2	39	0	0	39
Granulocyten	1	7	0	0	7
Virus-specifieke lymfocyten	1	1	0	0	1

Tabel 10 Distributie en toepassing van overige cellen voor therapeutisch doel in 2023

Type cellen	Meldende weefselinstellingen	Distributie (EH= zakken)	Meldende behandelcentra	Toegepaste eenheden	Aantal ontvangers
Mesenchymale stamcellen allogeen	2	5	2	5	4
Dendritische cellen, autoloog	3	11	2	9	7
Mononucleaire cellen	4	85	2	22	14
Tumor infiltrerende lymfocyten, autoloog	2	9	3	45	45
CAR T-/TCR cellen, autoloog	7	126	8	133	138
Geëxpandeerde Natural Killercellen uit navelstrengbloed	2	25	2	25	4
Granulocyten	1	7	1	7	3
Virus-specifieke lymfocyten	2	25	2	7	2



Figuur 5a-b-c. Aantal ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantaten per type transplantaat 2019-2023. Bij ontvangers PBSC en Beenmerg allogeen verwant ontbrak de opgave van één instelling in 2021.

4.3 Meldingen

In 2023 werden uit vier meldende instellingen in totaal 42 meldingen ontvangen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen of overige cellen voor therapeutisch doel. Voorts één nagekomen melding uit 2022. Alle meldingen hebben een imputabiliteit van onwaarschijnlijk, mogelijk, waarschijnlijk of zeker. De meldingen zijn voornamelijk bijwerkingen met een lage ernstgraad en voorvallen die niet ernstig zijn conform EU-criteria. Niet alle weefselinstellingen melden bijwerkingen en voorvallen die volgens de EU-criteria niet ernstig zijn aan TRIP. In 2023 zijn zes meldingen (vier bijwerkingen en twee voorvallen) beoordeeld als ernstig conform EU-criteria en daarmee verplicht om te melden aan de bevoegde autoriteit, de IGJ (figuur 10). Deze meldingen kunnen via het TRIP meldsysteem voor de IGJ inzichtelijk worden gemaakt. Het nagekomen voorval uit 2022 is eveneens beoordeeld als ernstig conform EU-criteria.

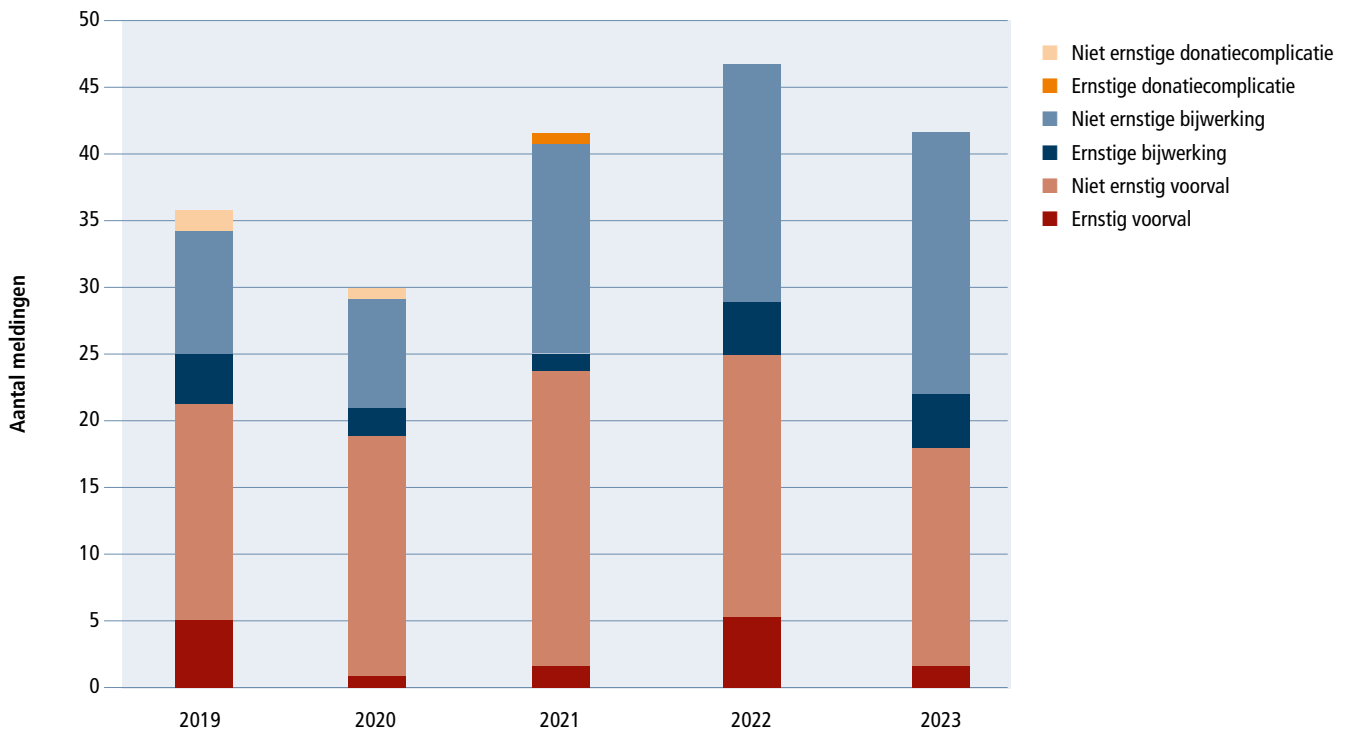
Zie tabel 11 voor de specificaties van de meldingen. In figuur 6 is een meerjarenoverzicht van de meldingen bij HSC en overige cellen voor therapeutisch doel weergegeven. De voorvallen die conform EU-criteria als ernstig zijn gedefinieerd (zie [TRIP website](#) voor criteria) en de bijwerkingen met een ernstgraad van 2 of hoger én imputabiliteit zeker, waarschijnlijk of mogelijk, worden in tabel 12 en 13 beschreven.

Tabel 11 Meldingen naar soort weefsel, meldcategorie en ernst (conform EU-criteria), 2023 en één nagekomen melding uit 2022

Soort weefsel of cellen	Categorie voorval	Aantal meldingen (ernstig)*
Perifere bloedstamcellen	Bacteriële contaminatie product	5 (0)
	Bijna ongeluk [#]	1 (1)
	Verlies van weefsels of cellen	2 (0)
	Overig incident	1 (1)
Beenmerg	Bacteriële contaminatie product	6 (0)
Donorlymfocyten	Bacteriële contaminatie product	2 (0)
	Overig incident	1 (0)
Lymfocyten uit tumorweefsel	Bacteriële contaminatie product	1 (1)
Soort weefsel of cellen	Categorie bijwerking	Aantal meldingen (ernstig)*
Perifere bloedstamcellen	Post-transplantatie koortsreactie	1 (0)
	Post-transplantatie bacteriële infectie	1 (0)
	Hemolytische reactie	1 (0)
	Overige reactie	9 (0)
Beenmerg	Post-transplantatie koortsreactie	1 (0)
	Hemolytische reactie	1 (0)
	Overige reactie	4 (1)
Navelstrengbloed	Volume overbelasting	1 (0)
	Overige reactie	5 (3)

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

[#] Nagekomen melding



Figuur 6 Meldingen bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel, 2019-2023

Verlies van weefsels of cellen: casus van een niet ernstig voorval

Tijdens de stamcelafereze van een allogene onverwante donor wordt op de eerste dag een stolsel aangetroffen in de zak (bij alarm van de machine). Het stolsel kon ontstaan omdat de connector van de citraatzak niet goed gebroken was, waardoor er te weinig citraat is meegelopen in het product. Het stolsel werd geïsoleerd, het afereseproduct gefiltreerd en extra citraat werd toegevoegd. In combinatie met een tweede aferese werden voldoende stamcellen verkregen voor toepassing.

Het breken van de connector wordt handmatig gedaan; een niet goed gebroken connector geeft niet altijd een alarm tijdens donatie. Door oplettendheid van personeel is snel gehandeld, is het product niet verloren gegaan en konden met een tweede aferesedag voldoende stamcellen verkregen worden. Bovenstaande casus laat zien dat ondanks automatisering en digitalisering medewerkers nog steeds alert moeten zijn. In deze casus is het volledig verloren gaan van een aferese voorkomen en zijn er (samen met de tweede aferesedag) genoeg stamcellen verkregen. Als de tweede aferesedag van te voren niet afgesproken was en de donor een 'extra' opnamedag zou hebben ondergaan, dan zou deze melding een ernstig voorval betreffen conform EU-criteria.

Tabel 12 Voorvallen (ernstig conform EU-criteria) bij hematopoëtische stamcellen en overige cellen voor therapeutisch doel in 2023 en één nagekomen melding uit 2022

Type HSC	Voorval (beschrijving)	Meldcategorie
PBSC, autoloog	Beoordelingsfout bij verkrijgen Initieel werd na één afereseprocedure beoordeeld dat het aantal stamcellen voldoende was. Na cryopreservatie bleek het aantal te laag. Patiënt onderging daarom een tweede stamcelmobilisatie en -afereze, waarna succesvolle transplantatie.	Overig incident
Tumor infiltrerende lymfocyten, autoloog	Bewerkingsfout na verkrijgen Tumorweefsel t.b.v. productie TIL ging naar de verkeerde afdeling waardoor het verkregen weefsel niet meer gebruikt kon worden voor de productie van de ATMP. Het beoogde behandelplan (in studieverband) werd geannuleerd.	Verlies van weefsels, of cellen + overig gevolg
PBSC,allogeen onverwant	Beoordelingsfout bij testen De tweede HLA typering van patiënt, die pas kort voor transplantatie gedaan werd, kwam niet overeen met de eerste typering. Hierdoor moest in een laat stadium een nieuwe onverwante stamceldonor gezocht worden.	Bijna ongeluk

Tabel 13 Bijwerkingen (ernst ≥ 2 , imputabiliteit zeker, waarschijnlijk, mogelijk) bij hematopoëtische stamcellen in 2023

Type HSC	Bijwerking (beschrijving)	Interval t.o.v. transplantatie	Imputabiliteit	Ernst
Beenmerg, allogeen onverwant	Overige reactie – Hypertensie Aanvullende medische behandeling met volledig herstel	Tijdens inlopen	Waarschijnlijk	2
Navelstrengbloed, allogeen, onverwant	Overige reactie – Hypertensie Aanvullende medische behandeling met volledig herstel	Tijdens inlopen	Waarschijnlijk	2
Navelstrengbloed, allogeen, onverwant	Overige reactie – Hypertensie Aanvullende medische behandeling met volledig herstel	Tijdens inlopen	Waarschijnlijk	2
Navelstrengbloed, allogeen, onverwant	Overige reactie – Hypertensie Aanvullende medische behandeling en IC-opname ter observatie met volledig herstel	Tijdens inlopen	Waarschijnlijk	2

4.4 Samenvatting hematopoëtische stamcellen en cellen voor therapeutisch doel

Over 2023 heeft TRIP van alle weefselinstellingen actief op het gebied van hematopoëtische stamcellen activiteitscijfers ontvangen. Dit jaar heeft één weefselinstelling de eenheden opgegeven in aantal transplantaten in plaats van aantal zakken. Er zijn dit jaar geen bewerkingen opgegeven van mesenchymale stromale cellen (vorig jaar twee weefselinstellingen) en hierbij is ook minder gedistribueerd en toegepast.

In 2023 werden twee ernstige voorvallen gemeld ten opzichte van gemiddeld bijna vier meldingen in de afgelopen vijf jaar (2018-2022: range 1-5). Er is één ernstig voorval uit 2022 gemeld, waarbij het aantal ernstige voorvallen in 2022 op vijf komt. Er zijn vier ernstige bijwerkingen gemeld ten opzichte van gemiddeld 2,6 per jaar in de laatste vijf jaar (2018-2022: range 1-4). Er werden in 2023 geen donatiecomplicaties gemeld.

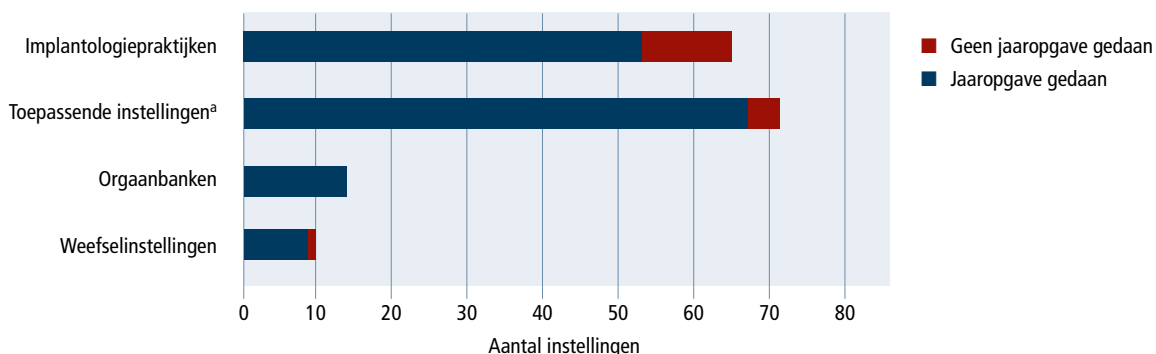
De vier ernstige bijwerkingen betroffen eenmaal een hypertensieve reactie tijdens transplantatie van beenmerg en driemaal een hypertensieve reactie tijdens transplantatie van navelstrengbloed. In alle gevallen was aanvullende medische behandeling nodig om de bloeddruk te normaliseren, waarbij één patiënt kort werd opgenomen op de IC ter observatie. Alle ontvangers herstelden volledig van de bijwerking.

5 OVERIGE WEEFSELS EN CELLEN

Betrokken instellingen

In totaal zijn er bij TRIP 71 ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra geregistreerd, daarnaast nog 65 implantologiepraktijken welke overige humane weefsels en cellen toepassen in Nederland. In 2023 hebben 65 ziekenhuizen opgave gedaan van toepassingscijfers en hebben twee ziekenhuizen deels opgave gedaan van toepassingscijfers. Van de bij TRIP bekende implantologiepraktijken (65) hebben 53 opgave gedaan van de toepassingscijfers en hebben vier aangegeven geen humaan materiaal toe te hebben gepast in 2023. Het opgeven van toepassingscijfers door de instellingen is niet verplicht omdat het toepassen van overige weefsels en cellen momenteel niet een handeling is waarvoor volgens de Wvkl een erkenning vereist is. In het eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 staat wel vermeld dat een toepassende instelling 'alle relevante informatie doorgeeft aan het orgaancentrum of de weefselinstelling, waarvan het materiaal afkomstig is, teneinde de traceerbaarheid te vergemakkelijken en de kwaliteitsbewaking en de veiligheid te waarborgen'. De instellingen die informatie aanleveren over eventuele meldingen en toepassingscijfers inleveren ontvangen van TRIP een participatieverklaring, waarnaar gevraagd kan worden bij een inspectie van de IGJ.

In Nederland zijn 24 weefselinstellingen bevoegd voor het afnemen, bewerken, opslaan en/of distribueren van overige weefsels en cellen, 23 hiervan hebben de jaarcijfers opgegeven. Er zijn 14 instellingen geregistreerd die naast de erkenning als weefselinstelling ook een erkenning als orgaanbank hebben, daarmee zijn zij tevens bevoegd om weefsels en cellen in ontvangst te nemen direct na verkrijgen. Alle hebben activiteit opgegeven in 2023 (figuur 7).



Figuur 7 Participatie overige weefsels en cellen 2023

^a Twee toepassende instellingen hebben deels opgave gedaan

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-bot verbindingen, fascia, kraakbeen, (autologe) chondrocyten en menisci.

Bij TRIP zijn 122 instellingen geregistreerd, welke hebben aangegeven dat ze musculoskeletale weefsels toepassen. Twee ziekenhuizen hebben gedeeltelijk cijfers aangeleverd en twee ziekenhuizen en 12 implantologiepraktijken hebben geen informatie aangeleverd.

5.1.2 Activiteiten 2023

Tabel 14 toont de bewerking van bot en overige musculoskeletale weefsels in 2023. In Tabel 15 is de distributie en de toepassing van de verschillende weefsels na bewerking weergegeven.

Er vindt veel minder bewerking van bot tot vulmiddel (gedemineraliseerd) plaats door weefselinstellingen in Nederland in vergelijking met vorig jaar. Mogelijk is er nog veel voorraad of vindt er meer distributie plaats van botweefsel dat in de EU bewerkt of geïmporteerd is.

Waar in 2022 een opvallende toename in de bewerking van kraakbeen te zien was, is dit nu gedaald met meer dan 50%. Het aantal ontvangers is dit jaar wel gestegen (van 17 naar 24), mogelijk behandeld met weefsel dat in voorraad was of met weefsel van een andere leverancier, buiten Nederland.

In 2023 zijn veel minder fascia toegepast (negen), in 2022 waren dit er 49. Uit nagekomen informatie van de leverende weefselinstelling is gebleken dat in één groot centrum nog minstens 40 fascia zijn toegepast. Bij heupkoppen, botvulmiddel, gemineraliseerd en gedemineraliseerd, en pezen werd tweemaal niet het aantal ontvangers opgegeven. Er is een groot verschil tussen het aantal gedistribueerde botproducten en het aantal ontvangers, mogelijk omdat bij sommige ontvangers meerdere transplantaten/eenheden toegepast worden. Een andere oorzaak is dat een deel van de instellingen niet of maar deels in staat is om overzicht te krijgen van de voorraad en het gebruik van deze producten, de cijfers zijn mogelijk incompleet. Verder zijn mogelijk niet alle gebruikers bekend bij TRIP.

Het bewaren en bewerken van autologe schedelbotlappen is afgenomen (157 in 2022) en wordt nog door drie weefselinstellingen uitgevoerd.

Autologe chondrocyten worden opgekweekt en verwerkt tot advanced therapy medicinal product (ATMP). Alleen de afname van het kraakbeenbiopt en de eerste bewerking valt onder de Wvkl. Toepassing wordt niet door alle instellingen opgegeven bij TRIP, vanwege het niet verplichte karakter.

Tabel 14 Bewerking van bot en overige musculoskeletale weefsels en cellen in 2023

Type weefsel/cellen	Meldende weefselinstellingen	Bewerking weefsel van donoren uit:			Totaal
		NL	EU	buiten EU	
Heupkoppen, levende donor	7	3266	270	0	3536
Heupkoppen, postmortale donor	1	29	0	0	29
Botvulmiddel, gemineraliseerd	1	2307	0	0	2307
Botvulmiddel, gedemineraliseerd	1	0	16	0	16
Hele botstukken	2	183	6	0	189
Schedelbotlappen (autoloog)	3	107	1	1	109
Pezen	1	509	0	0	509
Bot-pees-bot verbindingen	1	27	0	0	27
Fascia	2	115	0	0	115
Kraakbeen	1	12	0	0	12
Kraakbeen voor chondrocyten, autoloog, voor ATMP	1	94	0	0	94
Menisci	1	37	0	0	37

Tabel 15 Distributie en toepassing van bot en overige musculoskeletale weefsels en cellen in 2023

Type weefsel/cellen	Meldende weefsel-instellingen	Meldende toepassende instellingen	Distributie eenheden				Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export buiten EU	Totaal		
Heupkoppen, levende donor	7	48	1686	615	7	2308	1201 (1200)	1129
Heupkoppen, postmortaal	1		35	0	0	35		
Botvulmiddel, gemeneraliseerd	7	70	9723	4583	2617	16923	2993 (2667)	2700
Botvulmiddel, gedemeneraliseerd	7	21	667	10417	11232	22316	643 (476)	616
Hele botstukken	2	15	156	0	0	156	61 (61)	61
Schedelbotlappen, autoloog	3	10	59	1	0	53	42 (42)	42
Pezen	1	33	649	22	0	671	348 (348)	351
Bot-pees-bot verbindingen	1	6	15	2	0	17	12 (12)	12
Fascia	2	4	101	0	0	101	14 (14)	9
Kraakbeen	1	6	12	0	0	12	24 (24)	24
Chondrocyten (ATMP)	1	1	89	0	0	89	37 (37)	37
Menisci	1	3	19	1	0	20	19 (19)	19

5.2 Cardiovasculaire weefsels

5.2.1 Betrokken instellingen

Onder cardiovasculair weefsel vallen aorta- en pulmonaalkleppen, vaten, patches en pericard. Er is één Nederlandse instelling bekend bij TRIP, die zich bezighoudt 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, in 2023 hebben zij allemaal opgave gedaan van het aantal toepassingen. In ieder geval één instelling gebruikt pericard van een andere leverancier, deze was nog niet bekend met TRIP.

5.2.2 Activiteiten 2023

In vergelijking met 2022 zijn er geen opvallende veranderingen in de cijfers met betrekking tot de cardiovasculaire weefsels (tabel 16 en 17). Er waren 242 postmortale hartklepdonoren in 2023, dat is iets meer dan 2022 (215). Het aantal aorta- dan wel pulmonaalkleppen wat na bewerking geschikt is voor klinische toepassingen ligt veel lager dan het aantal donoren dat een hart heeft gedoneerd ten behoeve van hartklepdonatie. Dit wordt veroorzaakt door noodzakelijke strikte kwaliteitseisen (structuur weefsel en microbiologische status). De distributiecijfers zijn daarom veel lager voor de pulmonaalkleppen. Er zijn 84 pulmonaalkleppen gedistribueerd en 78 toegepast uit Nederland. Echter in 2023 werd meer gedistribueerd dan toegepast (tabel 17). Aangezien de bewaarcondities zeer strikt zijn, is de vraag of enkele kleppen die "in voorraad" zijn bij toepassende instellingen, omdat bijvoorbeeld een operatie toch anders wordt en het weefsel niet gebruikt kan worden, als verlies van weefsel beschouwd moet worden. Bij zowel de toepassing van patches als pericard werd door één instelling het aantal ontvangers niet opgegeven.

Tabel 16 Bewerking van cardiovasculaire weefsels in 2023

Type weefsel	Meldende weefselinstellingen	Bewerking weefsel van donoren uit			Totaal
		NL	EU	niet EU	
Aortakleppen	1	242	0	0	242
Pulmonaal kleppen	1	242	0	0	242
Vaten	1	12	0	0	12
Patches	1	103	0	0	103

Tabel 17 Distributie en toepassing van cardiovasculaire weefsels in 2023

Type weefsels	Meldende weefselinstellingen	Meldende Toepassende instellingen	Distributie eenheden				Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export	Totaal		
Aortakleppen	1	3	6	4	0	10	6 (4)	6
Pulmonaal kleppen	1	4	84	26	0	110	79 (76)	78
Vaten	1	1	1	0	0	1	1	1
Patches	1	4	32	9	0	41	36 (36)	35
Pericard*	1	6					90 (40)	89

* Pericard wordt bij distributeurs in of buiten NL besteld door de toepassende instellingen

5.3 Huid

5.3.1 Betrokken instellingen

Onder huid vallen donorhuid, acellulaire dermis, autologe huid en gekweekte huid.

In Nederland zijn er vier instellingen, die zich bezighouden met het bewerken, bewaren en/of distribueren van huidweefsel, die allemaal hun jaaropgaven hebben gedaan bij TRIP.

Bij TRIP zijn tien instellingen bekend die donorhuid toepassen, waarvan negen ziekenhuizen en één implantologiepraktijk. Verder zijn er vier ziekenhuizen bekend die acellulaire dermis gebruiken, drie hebben dit in 2023 toegepast bij patiënten.

Er zijn geen ziekenhuizen meer die de toepassing van autologe huid of gekweekte huid vermelden.

5.3.2 Activiteiten 2023

Het aantal postmortale huiddonoren uit NL is toegenomen (in 2022 was dit 389). Er zijn minder huidtransplantaten bewerkt van donoren uit de EU (157 in 2022). Er zijn minder verpakkingen huid gedistribueerd in Nederland in vergelijking met 2022 (2364). Ook dit jaar is er verschil tussen het aantal eenheden wat gedistribueerd is en wat toegepast is, dit wordt deels veroorzaakt door de wijze van rapportage door de weefselinstelling versus de toepassers. De weefselinstelling gaat voor de jaarcijfers uit van een gemiddeld aantal cm² per container, in werkelijkheid worden minder containers met meer cm² gedistribueerd; vandaar de discrepantie jaar op jaar. De distributie in Europa is wat afgenomen, de export is juist wat meer ten opzichte van vorig jaar (tabel 18 en 19). Er is een stijging in distributie van het aantal verpakkingen acellulaire dermis, waarbij het toepassingscijfer sterk verschilt, dit ligt veel lager. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat er geen opgave gedaan wordt van de toepassing van stukjes acellulaire dermis door implantologen bij TRIP.

Tabel 18 Bewerking/import van huid in 2023

Type weefsel	Meldende weefselinstellingen	Bewerking van huid van donoren uit ^a			Totaal
		NL	EU	Niet EU	
Donorhuid	1	420	140	0	560
Acellulaire dermis	4	54	1	100 ^b	155

^a Bewerking van donorhuid en acellulaire dermis wordt opgegeven als het aantal postmortale huiddonoren

^b Alleen import, verpakking voorzien van SEC

Tabel 19 Distributie en toepassing van huid in 2023

Type weefsel	Meldende weefsel-instellingen	Meldende toepassende instellingen	Distributie eenheden				Eenheden toegepast (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export	Totaal		
Donorhuid	1	8	1711	10.545	1615	13.871	1439 (1405)	120
Acellulaire dermis	4	4	143	0	388	531	6 ^a (6)	6

^a De toepassing van een groot aantal gedistribueerde acellulaire dermis transplantaten is niet gemeld

5.4 Oculaire weefsels

5.4.1 Betrokken instellingen

Onder oculair weefsel vallen cornea, sclera en limbale stamcellen. De limbale stamcellen zijn startmateriaal voor verdere verwerking tot ATMP. Jaarcijfers met betrekking tot de processen in een weefselinstelling ten behoeve van startmateriaal voor ATMP's hoeven momenteel niet opgegeven te worden bij TRIP, aangezien hier nog geen sluitende wetgeving over is. In Nederland zijn er vier instellingen, die zich bezighouden met het bewerken, bewaren en/of distribueren van oculair weefsel, die allemaal hun jaaropgaven hebben gedaan bij TRIP. Bij TRIP zijn 22 instellingen bekend, die oculair weefsel toepassen, waarvan één instelling aangaf dit jaar geen cijfers te kunnen aanleveren.

5.4.2 Activiteiten 2023

Er is een discrepantie tussen het aantal gedistribueerde cornea en sclera en de toepassingen hiervan. Volgens de jaarcijfers 2023 van de [Nederlandse Transplantatie Stichting](#) zijn er 1947 cornea gealloceerd in Nederland. Bij TRIP zijn 1798 toepassingen van cornea bij patiënten opgegeven door 13 instellingen. Deze discrepantie tussen distributie en toepassing wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat één toepassende instelling tot nu toe geen opgave heeft gedaan en omdat de toepassingscijfers van sommige instellingen mogelijk onvolledig zijn. Ook voor de sclera is er een groot verschil tussen distributie en toepassing, bij een aantal toepassende instellingen is er geen inzicht in bestelling en toepassing. Blijkbaar is nog weinig gebruik gemaakt van het advies om bij de weefselinstelling deze gegevens na te vragen.

Tabel 20 Bewerking van oculaire weefsels en cellen in 2023

Type weefsel/cellen	Meldende weefselinstellingen	Bewerking oogweefsel van donoren uit			Totaal
		NL	EU	buiten EU	
Cornea	2	4642	0	0	4642
Sclera	1	566	0	0	566
Limbale stamcellen	2	18	0	0	18

Tabel 21 Distributie en toepassing van oculaire weefsels en cellen in 2023

Type weefsel/cellen	Meldende weefsel-instellingen	Meldende toepassende instellingen	Distributie transplantaten				Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export	Totaal		
Cornea	2	13	1944	588	117 ^a	2649	1798 (1789)	1792
Sclera	1	13	2077	82	0	2159	1203 (1203)	1124
Limbale stamcellen	2	2	18	0	0	0	18	18

^a Het aantal cornea dat geëxporteerd is, is veel hoger in vergelijking met 2022 (47)

5.5 Andere overige weefsels en cellen

5.5.1 Betrokken instellingen

Onder de andere overige weefsels en cellen vallen amnionmembranen, eilandjes van Langerhans en zenuwweefsel. In Nederland zijn drie orgaanbanken en één weefselinstelling, die zich bezighouden met het bewerken, bewaren en/of distribueren van overige weefsels en cellen. Bij TRIP zijn 10 instellingen bekend die overige weefsels en cellen toepassen, waarvan acht toepassende instellingen hun activiteit hebben opgegeven; twee instellingen hebben in 2023 de cijfers niet kunnen achterhalen.

5.5.2 Activiteiten 2023

In tabel 22 worden de aantallen bewerkingen van de andere overige weefsels en cellen weergegeven. Een deel wordt toegepast als startmateriaal voor verdere verwerking tot ATMP. Tabel 23 geeft de distributie weer, een deel van de weefsels en cellen is gedistribueerd naar een instelling buiten NL. Er zijn geen andere overige weefsels en cellen toegepast die niet van Nederlandse donoren afkomstig waren, behalve zenuwweefsel.

Voor het eerst heeft een instelling de toepassing van gedoneerde allogene moedermelk doorgegeven. Allogene moedermelk valt nu nog niet onder de lichaamsmaterialen, onder de nieuwe SoHO-regelgeving is dit wel het geval.

Tabel 22 Bewerking van andere overige weefsels in 2023

Type weefsel	Meldende weefselinstellingen	Bewerking weefsel donoren uit			Totaal
		NL	EU	Buiten EU	
Amnionmembranen ^a	2	2	11	0	13
Eilandjes van Langerhans ^b	1	28	0	0	28
Speekselklieren voor ATMP	1	5	0	0	5

^a Verkregen uit placenta

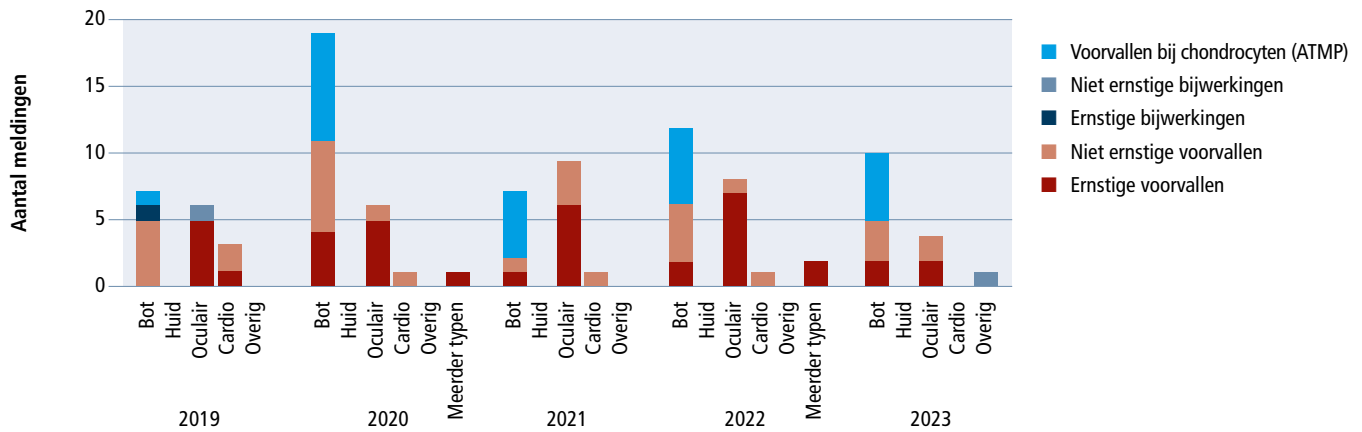
^b Verkregen uit pancreas

Tabel 23 Distributie en toepassing van andere overige weefsels en cellen in 2023

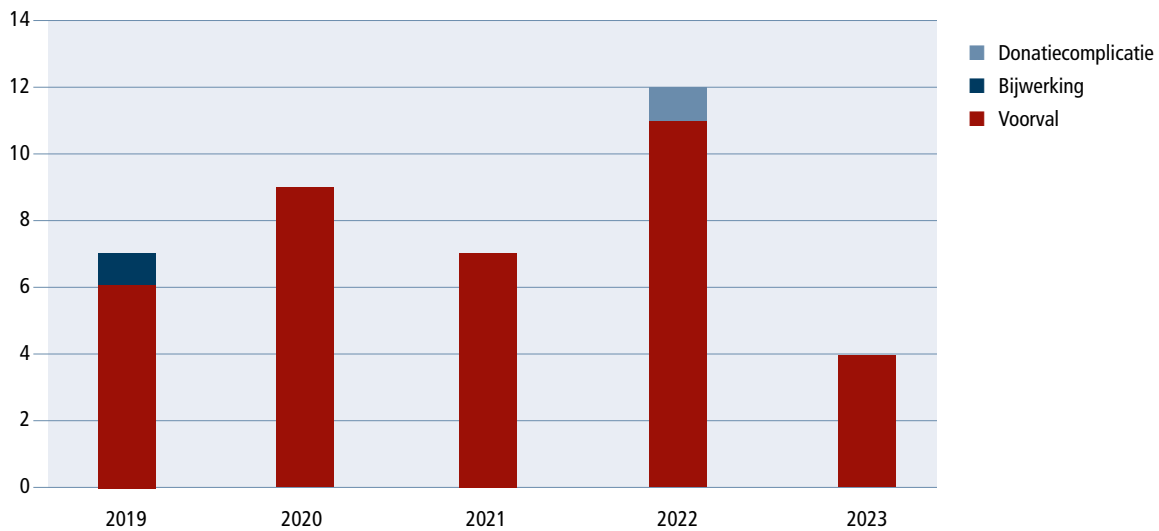
Type weefsel/cellen	Meldende weefselinstellingen	Meldende toepassende instellingen	Distributie transplantaten				Toegepaste eenheden (uit NL)	Ontvangers
			In NL	In EU	Export	Totaal		
Amnionmembranen	2	7	266	32	0	298	112 (112)	110
Eilandjes van Langerhans	1	1	14	0	0	14	14 (14)	14
Speekselklierstamcellen (ATMP)	1	1	5	0	0	5	5	5
Zenuwweefsel	1	1	0	26	0	26	6 (0)	5
Moedermelk ^a		1					300	41

^a Valt nu nog niet onder wetgeving lichaamsmaterialen

5.6 Meldingen overige weefsels en cellen



Figuur 8 Meldingen totaal bij overige weefsels en cellen, 2019-2023



Figuur 9 Aantal meldingen (ernstig conform EU-criteria) per jaar, 2019-2023

In 2023 zijn 15 meldingen ontvangen betreffende overige weefsels en cellen en twee nagekomen meldingen uit 2022. De meldingen betreffen vijfmaal bot, vijfmaal overige musculoskeletale weefsels (kraakbeen). Vier meldingen betreffende cornea (figuur 8) en één melding eilandjes van Langerhans. Naast de vier cornea meldingen in 2023 is er één nagekomen melding uit 2022, waarbij een cornea verloren is gegaan. De visus van de patiënt was toch nog te goed; de donorcornea bleek niet meer nodig te zijn. De container met de cornea is te koud bewaard waardoor deze uiteindelijk verloren is gegaan. De andere nagekomen melding betref het verlies van een pulmonale klep door een onverwachte situatie, tijdens de operatie kon de klep niet gebruikt worden bij de patiënt.

Bij de vijf meldingen betreffende kraakbeen gaat het om het kweken van chondrocyten voor het maken van een ATMP. Bij deze voorvallen ging het kraakbeenbiopt verloren door onvoldoende groei van de juiste cellen tijdens de kweekperiode, waardoor bereiding van ATMP (chondrocyten) niet mogelijk was. Het gevolg voor de patiënt was opnieuw een bioptafname of starten met een ander type behandeling. Zoals eerder vermeld is er geen sluitende regelgeving over het melden van voorvallen bij het produceren van ATMP, waarbij er gebruik wordt gemaakt van humane weefsels en cellen. De meldingen met betrekking op ATMP's zijn opgenomen in figuur 8.

De meldingen zijn allemaal voorvallen, één voorval met gevolg voor de patiënt, de operatie moest worden uitgesteld omdat niet kon worden uitgesloten dat er een verontreiniging was opgetreden bij de bewerking van het weefsel. Van de 17 meldingen zijn er vier als ernstig beoordeeld volgens de EU-criteria (figuur 9). Ze worden samengevat in tabel 24.

Tabel 24 Ernstige voorvallen (conform EU-definitie, zie bijlage C) bij overige weefsels en cellen in 2023

Type weefsel	Voorval (categorie en omschrijving)
Botchips	Overig voorval. Door een fout bij het verpakken was er voor een groot aantal producten kans dat deze niet meer steriel zouden zijn op moment van toepassing. Er moest een significant aantal producten worden teruggehaald, veel weefsel verloren gegaan.
Bot, heupkoppen	Verlies van weefsels en cellen. De containers voor het bewaren van de heupkoppen bleken verontreinigd te zijn. Alle heupkoppen die in een verontreinigde pot opgeslagen waren zijn uit de voorraad gehaald en vernietigd.
Cornea	Bijna ongeluk Tijdens operatie bleek de DMEK verkeerd gemarkeerd te zijn en is deze peroperatief opnieuw georiënteerd en getransplanteerd.
Cornea	Risico overdracht aandoening Na ontvangst resultaten van het definitieve obductieverslag donor kan een contra-indicatie (neurodegeneratieve aandoening) voor weefseldonatie niet uitgesloten worden, maar cornea's zijn reeds getransplanteerd

Naar aanleiding van de melding over de verkeerde markering van een DMEK is als aanbeveling vanuit de Advieskamer voorgesteld om een foto mee te sturen van de cornea, om verwarring over oriëntatie te voorkomen.

5.7 Samenvatting overige weefsels en cellen

Evenals vorig jaar blijkt na beoordeling van de volledigheid van de jaarcijfers dat de toepassingscijfers niet geheel compleet zijn, met name voor de musculoskeletale weefsels en cornea/sclera, maar ook voor acellulaire dermis. Van een aantal ziekenhuizen is geen informatie ontvangen, van twee ziekenhuizen deels en een deel is bij nader onderzoek niet volledig. Net als vorig jaar is in het jaarcijferformulier een extra 'vakje' toegevoegd, waarbij instellingen kunnen aangeven dat ze geen humaan materiaal hebben toegepast. Hier hebben vier implantologiepraktijken gebruik van gemaakt. Verder heeft een aanzienlijk deel (24%) van de bij TRIP bekende implantologen in het geheel niet gereageerd op het verzoek van TRIP om jaarcijfers aan te leveren.

In enkele opgaven was het aantal ontvangers niet vermeld. Een aantal toepassende instellingen van overige weefsels en cellen heeft aangegeven dat het lastig is om de toepassingscijfers te verkrijgen, bijvoorbeeld van het aantal patiënten. Tijdens het biovigilantie symposium 2024 is een workshop gehouden met toelichting en tips, zoals informatie opvragen bij de leverende weefselinstelling.

Met de Europese verordening over SoHO worden registratie als SoHO-entiteit en het aanleveren van jaarcijfers verplicht. De toepassende instellingen hebben nog tot medio 2027 de tijd om het verzamelen van de cijfers te optimaliseren. TRIP zal hierbij ondersteuning verlenen (lezingen, workshops, informatie op de TRIP website).

Het aantal meldingen bij overige weefsels en cellen is lager ten opzichte van voorgaande jaren. Er waren in 2023 minder ernstige meldingen, namelijk vier (12 in 2022). Er waren geen meldingen van fouten bij uitname bij de donor waardoor weefsel verloren kan gaan, in 2022 waren er vijf meldingen.

Vijf van de meldingen overige weefsels en cellen hadden betrekking op het opkweken van chondrocyten tot ATMP. Voorvallen tijdens verkrijging of tijdens bewerking kunnen gevolgen hebben voor de donor, in dit geval autoloog, omdat er opnieuw een biopt genomen moet worden. De afgelopen tijd heeft TRIP samen met Lareb een model voor het melden, beoordelen en afhandelen van voorvallen en bijwerkingen in de keten van donatie tot en met toepassing van markt geregistreerde ATMP's ontwikkeld.

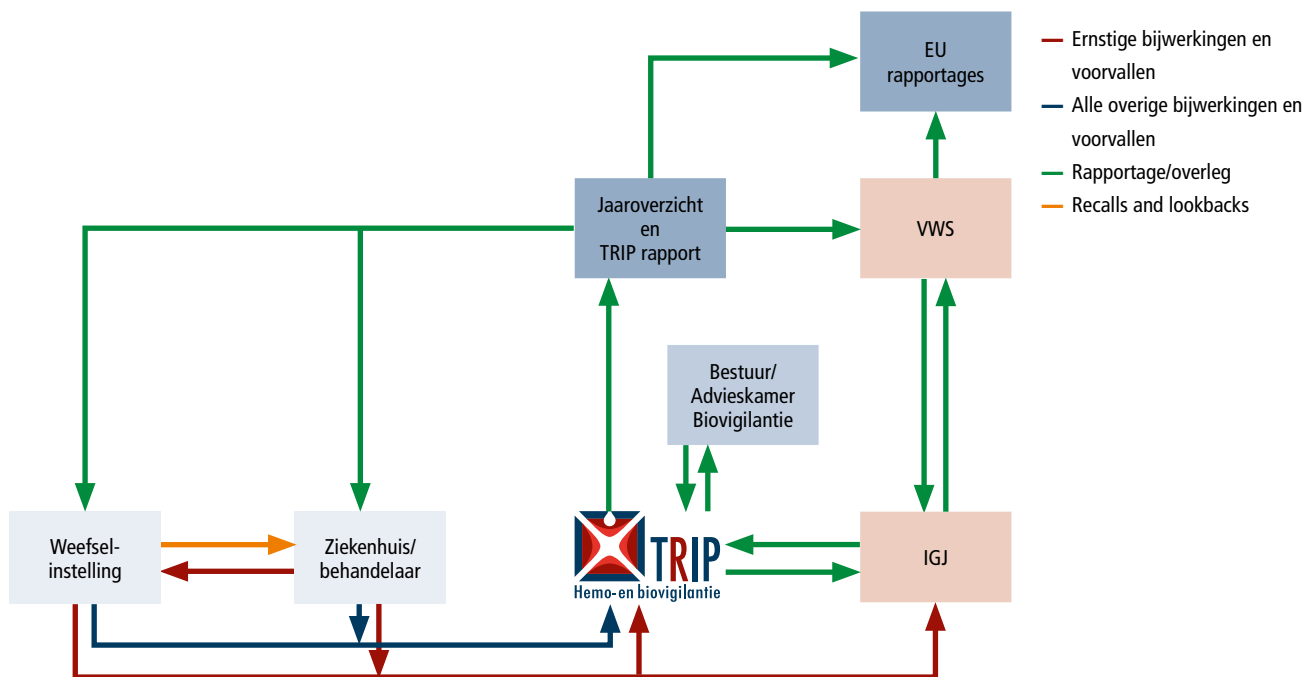
BIJLAGEN

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 10 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 10 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) 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 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 11 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

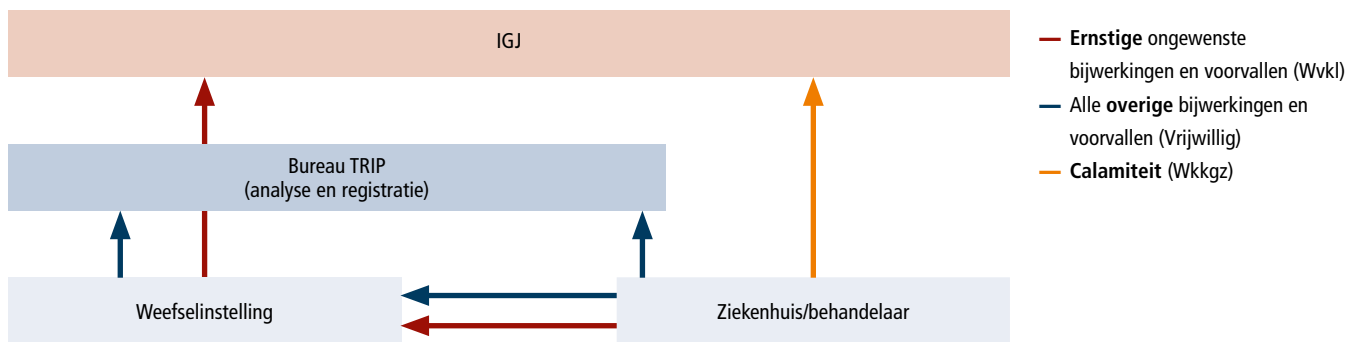
Bij de productie van ATMP's uitgaande van humaan lichaamsmateriaal worden humane weefsels of cellen gebruikt als startmateriaal. De kwaliteit van dit materiaal kan van invloed zijn op bijwerkingen bij ontvangers van dit type geneesmiddelen. Voorvallen kunnen consequenties hebben voor zowel patiënt als donor, bijvoorbeeld bij verlies van weefsels en cellen.

De huidige vigilantiesystemen voorzien een deel van de keten van weefseldonatie, ATMP productie en toediening, echter bepaalde ongewenste gebeurtenissen worden nog niet ondervangen in de bestaande regelgeving. Om de veiligheids- en kwaliteitsbewaking van ATMP's te bevorderen, is het noodzakelijk een helder vigilantiesysteem te ontwerpen wat de gehele ATMP keten van donatie tot en met follow-up na toediening beslaat.

Aan de hand van internationale en nationale wetgeving heeft TRIP in samenwerking met Lareb, de aangewezen instantie waar onder de Geneesmiddelenwet ernstige en niet ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen worden gemeld, een dekkend vigilentie framework ontworpen voor ATMP's op basis van humaan lichaamsmateriaal. Hierbij wordt een aaneenschakeling van de biovigilantie en farmacovigilantie gerealiseerd. Na veldraadpleging en vaststelling kan het voorstel de samenwerking tussen beide vigilantiesystemen formaliseren om de vigilentie te borgen en de kennis inzake voorvallen en bijwerkingen in de ATMP keten te vergroten.

Definities categorieën voorvallen en bijwerkingen en meldcriteria

De definitie 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 11 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 in 2023 gemeld of afgerond zijn en betrekking hebben op menselijke weefsels of cellen. In totaal zijn 32 (+ twee in 2023 afgeronde) meldingen beoordeeld als ernstig. Dit zijn ernstige bijwerkingen, ernstige voorvallen en ernstige donatiecomplicaties.

Tabel 25 Overzicht van ernstige voorvallen en bijwerkingen die zich hebben voorgedaan of afgerond zijn in 2023, gemeld aan de EU

Type	Ernstige bijwerking	Ernstig voorval*	Ernstige donatiecomplicatie	Totaal ernstige meldingen
Semen	0	4	0	4
Oöcyten	0	4	14	18
Embryo's	0	1	0	1
HSC en therapeutische cellen	4	3	0	7
Oculair weefsel	0	2	0	2
Musculoskeletale weefsels	0	2	0	2
Totaal	4	16	14	34

* 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
CAR T-cellen	Chimere Antigen Receptor T-cellen
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	Donorlymfocyten infusie
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
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	Landelijke registratie evaluatie bijwerkingen; 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
SoHO	Substances of Human Origin
TIL	Tumor infiltrerende lymfocyten
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