



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Incidentenonderzoek rondom Hyacorp- fillers

**Niet eenduidige informatie, in combinatie met
specifieke producteigenschappen, heeft geleid tot
klachten over bijwerkingen na cosmetische
behandeling**

Utrecht, februari 2015

Inhoud

Samenvatting - 5

1 Inleiding - 7

- 1.1 Aanleiding en belang - 7
- 1.2 Beschrijving gebeurtenis - 7
 - 1.2.1 Achtergrond *fillers*, hyaluronzuur, afbreekbaarheid en bijwerkingen - 7
 - 1.2.2 Hyacorp H1000 en Hyacorp H-S aanleiding onderzoek - 8
 - 1.2.3 Initiatieven Nederlandse distributeur en NVCG startsein van onderzoek - 8
- 1.3 Onderzoeksvragen - 9
- 1.4 Onderzoeksmethode en periode - 9
 - 1.4.1 Productinformatie en gebruiksinstructies verzameld - 9
 - 1.4.2 Verzamelen informatie over toepassing in praktijk door de NVCG - 10
 - 1.4.3 Beoordeling toepassing en aard en ernst van klachten uit patiëntendossiers - 11
- 1.5 Toetsingskader - 11

2 Conclusies - 13

- 2.1 Niet eenduidige documentatie, in combinatie met specifieke producteigenschappen, heeft geleid tot klachten over bijwerkingen na cosmetische behandeling - 13
- 2.2 Documenten en procedures fabrikant niet in orde - 13
 - 2.2.1 Fabrikant gaf geen bewijs van goede opvolging klachten - 13
 - 2.2.2 Gebruiksaanwijzing niet in overeenstemming met gestelde correcte toepassing - 13
 - 2.2.3 Klinische evaluatie onterecht gebaseerd op gelijkwaardigheid - 14
 - 2.2.4 Sterk gecrosslinkte *fillers* kunnen aanleiding geven tot afweerreacties - 14
- 2.3 Toepassing Hyacorp conform verstrekt informatie - 14
- 2.4 Producteigenschappen mogelijke oorzaak bijwerkingen - 14
- 2.5 Geconstateerde tekortkomingen toepassers beleidsmatig aangepakt - 14

3 Handhaving - 17

- 3.1 Maatregelen - 17
- 3.2 Aanbevelingen - 17
- 3.3 Vervolgacties inspectie en Duitse bevoegde autoriteit - 18

4 Resultaten van het inspectieonderzoek - 20

- 4.1 Informatie product en toepassing niet eenduidig - 20
 - 4.1.1 Fabrikant legt verantwoordelijkheid informeren toepassers bij Duitse distributeur - 20
 - 4.1.2 Hyacorp H1000 beter bestand tegen biologische afbraak - 20
 - 4.1.3 Klinische evaluatie volgens RIVM niet correct uitgevoerd - 21
 - 4.1.4 Nederlandse distributeur: informatievoorziening oorzaak onjuiste toepassing - 21
 - 4.1.5 Duitse bevoegde autoriteit bekend met meldingen in Duitsland - 22
- 4.2 Beperkt beeld toepassing Hyacorp uit NVCG survey - 23
- 4.3 Bijwerkingen in verzamelde patiëntendossiers suggereerden productfout - 24
 - 4.3.1 Analyse patiëntendossiers leidde tot vermoeden productfout - 24
 - 4.3.2 Nederlandse klinische experts komen tot eenzelfde conclusie als de inspectie - 25

Bijlage 1 Wettelijk kader en relevante artikelen - 27

Samenvatting

Klachten na toepassing van specifieke *fillers* waren de aanleiding voor het starten van dit onderzoek. Deze klachten werden door de beroepsvereniging van cosmetisch artsen aan de inspectie gemeld. *Fillers* zijn producten die veel toegepast worden in de cosmetische sector om rimpels te verminderen. De klachten betroffen twee *fillers* op basis van hyaluronzuur, van het merk Hyacorp: H1000 en H-S.

Het doel van het onderzoek was de vraag te beantwoorden of de klachten werden veroorzaakt door producteigenschappen, of dat het product verkeerd werd toegepast, of een combinatie van beide. Om daar achter te komen zocht de inspectie informatie over de wijze waarop Hyacorp op de markt is gebracht, welke informatie door de fabrikant en/of leverancier daarbij werd verstrekt aan toepassers en hoe deze het product vervolgens hebben toegepast. Daarnaast is er een evaluatie geweest van klachten die zich hebben voorgedaan en wat de oorzaak van die klachten geweest kan zijn.

De inspectie concludeert dat de informatie die de Duitse fabrikant en de Duitse distributeur per e-mail en via promotiemateriaal uitdroegen, niet overeen kwam met hetgeen was beschreven in de formele gebruiksaanwijzing. De informatieverstrekking was niet eenduidig. Uit de onderzochte patiëntendossiers bleek dat toepassing van de producten overeenkwam met de informatie die door de fabrikant of de belangrijkste (Duitse) distributeur was verstrekt.

Toepassing in het gezicht heeft tot klachten geleid. Het product Hyacorp H1000 is volgens de fabrikant langer in het weefsel aanwezig dan concurrerende producten. De klachten die bij patiënten zijn gezien, waren in sommige gevallen vergelijkbaar met die van permanente *fillers*, waarbij de langzame afbraak van het product een rol gespeeld kan hebben. Er werd door de fabrikant in eerste instantie niet adequaat gereageerd op de meldingen van klachten. De inspectie ontving geen documenten waaruit het bestaan blijkt van een systematische procedure (surveillance) om klachten en gebruikerservaringen te volgen.

De producten van de lijn Hyacorp hadden een CE-certificaat gekregen terwijl de onderzochte klinische evaluatie voor Hyacorp H1000 en Hyacorp H-S niet op orde was. De verantwoordelijke aangemelde instantie heeft het afgegeven certificaat ingetrokken. De aankomende nieuwe Europese Verordening voor medische hulpmiddelen moet het Europese systeem voor markttoelating verstevigen, om te voorkomen dat een aangemelde instantie een product toe laat dat niet aan de wettelijke eisen voldoet.

Hyacorp H1000 en H-S zijn, op geleide van de Duitse toezichthoudende collega's, door de fabrikant terug geroepen van de Europese markt. De kans op nieuwe klachten ten gevolge van (toepassing van) dit product in Nederland was, ten tijde van de afronding van het onderzoek, daardoor klein.

Tenslotte viel op dat er van de ongeveer 100 klachten, niet één via patiënten bij de inspectie terecht is gekomen voordat de beroepsvereniging de melding deed. Het is een belangrijke constatering dat patiënten de weg naar de inspectie in dit soort gevallen niet wilden of konden vinden.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding en belang

Een melding van de beroepsgroep van cosmetisch artsen in oktober 2012, aan de Inspectie van de Gezondheidszorg (de inspectie), vormde de aanleiding voor dit onderzoek naar de rimpelvuller (*filler*) Hyacorp. De Nederlandse Vereniging voor Cosmetische Geneeskunde (NVCG) informeerde de inspectie dat zij, in de periode van mei 2011 tot september 2012, 24 verschillende meldingen binnen kregen van klachten bij mensen die een cosmetische behandeling met Hyacorp-producten in hun gezicht hadden ondergaan. Deze meldingen waren voor de Nederlandse distributeur van Hyacorp (Dalton Medicare BV, hierna: de Nederlandse distributeur) en voor de NVCG aanleiding om per oktober 2012 de distributie en toepassing van twee Hyacorp producten (H1000 en H-S) stil te leggen. De inspectie besloot naar aanleiding van de melding van de NVCG meer informatie over de hoeveelheid, aard en ernst van de klachten te verzamelen. Gedurende dit onderzoek is er geregeld contact geweest met de Duitse bevoegde autoriteiten, in verband met mogelijke te nemen handhavende maatregelen tegen de in Duitsland gevestigde betrokken partijen. Dit onderzoek verlengde de doorlooptijd van het onderzoek ook in Nederland, maar heeft tevens geleid tot het terugroepen van deze producten van de Europese markt.

De inspectie houdt toezicht op de naleving van de wet- en regelgeving op het gebied van medische hulpmiddelen en op de toepassing medische hulpmiddelen welke risico's op gezondheidsschade met zich mee brengen. Het belang van dit onderzoek was het beschermen van consumenten die overwegen zich met *fillers* te laten behandelen. Zij moeten erop kunnen vertrouwen dat producten en toepassingen veilig zijn en het risico op onverwachte bijwerkingen minimaal.

1.2 Beschrijving gebeurtenis

1.2.1 *Achtergrond fillers*

Fillers zijn producten die in de cosmetische sector met name toegepast worden om rimpels in het aangezicht te verminderen. Het werkingsmechanisme is dat door vocht aan te trekken en vast te houden, een zwelling wordt veroorzaakt waardoor de rimpels minder zichtbaar zijn. Wettelijk gezien zijn zij te classificeren als medische hulpmiddel in de hoogste risico-klasse III.¹ Oorspronkelijk waren *fillers* bedoeld om patiënten te behandelen die om medische redenen volume verloren in het gezicht, of die - bijvoorbeeld vanwege ongelukken - reconstructie van het gelaat nodig hadden. Tegenwoordig zijn cosmetische behandelingen echter verreweg de voornaamste toepassing van *fillers*.

Hyaluronzuur is hoofdbestanddeel in groot aantal cosmetische fillers.

Het molecuul hyaluronzuur komt ook van nature voor in het menselijk lichaam en heeft als belangrijkste doel het aantrekken en vasthouden van water. Wanneer hyaluronzuur in de huid onder rimpels gespoten wordt, zorgt deze functie ervoor dat het weefsel zwelt en zo de rimpel als het ware naar boven duwt en de huid gladder wordt. In zijn natuurlijke vorm wordt hyaluronzuur door het lichaam continu afgebroken en (soms in mindere mate) weer opnieuw aangemaakt. Deze natuurlijke

¹ Fillers zijn ook te scharen onder de noemer "injectables", waartoe bijvoorbeeld ook Botox behoort. Echter, Botox valt wettelijk gezien onder de geneesmiddelen en reduceert rimpels op een andere wijze als de fillers. Spierverslappende middelen als Botox vallen dus buiten het onderwerp van dit rapport.

afbraak zorgt ervoor dat ook ingespoten hyaluronzuur naar verloop van tijd weer afgebroken wordt.

Aanpassing hyaluronzuur beschermt tegen afbraak.

Onder andere de grootte van het hyaluronzuurdeeltje ("partikel") bepaalt hoe vatbaar het molecuul is tegen afbraak. Ook is het mogelijk ketens van deeltjes chemisch aan elkaar te verbinden ("crosslinken") waardoor afbreken langzamer gaat. De mate waarin ketens met elkaar zijn verbonden wordt uitgedrukt in het percentage crosslinking. Hoe hoger het percentage crosslinking, hoe moeilijker het deeltje biologisch wordt afgebroken. De duur en mate waarmee *fillers* in het weefsel aanwezig blijven, hebben op hun beurt invloed op de wijze waarop het lichaam op de producten reageert.

Permanente fillers

De zogenaamde permanente *fillers* worden door het lichaam ingekapseld en niet of nauwelijks meer afgebroken, waardoor de zwelling of vulling - en dus het cosmetisch effect - permanent is. Vanwege een groot aantal zeer ernstige en moeilijk te behandelen complicaties, heeft de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC) op 1 november 2005 een standpunt ingenomen dat deze permanente *fillers*/producten alleen onder strikte voorwaarden voor cosmetische doeleinden toegepast mogen worden. De inspectie heeft dit standpunt tot IGZ-handhavingsnorm verklaard. Deze permanente *fillers* hadden niet hyaluronzuur als hoofdbestanddeel. Lichaamsreacties op gemodificeerde hyaluronzuur-*fillers* die maar moeilijk biologisch afbreekbaar zijn, kunnen mogelijk gelijkenissen vertonen met de reacties op permanente *fillers*.

1.2.2

Hyacorp H1000 en Hyacorp H-S aanleiding onderzoek

Hyacorp is de verzamelnaam van een vijftal producten, met elk een ander doel. De lijn bestaat uit Hyacorp H1000, Hyacorp H-S (voorheen Hyacorp H), Hyacorp L, Hyacorp Face en Hyacorp Lips. Deze producten variëren in partikel-grootte, percentage crosslinking en ook de indicatie waarmee ze op de markt zijn gebracht. De meldingen die bij de inspectie zijn binnen gekomen, betroffen uitsluitend de producten Hyacorp H1000 en Hyacorp H-S. Deze twee Hyacorp-producten beschikten over de grootste partikel-grootte en het hoogste crosslinking percentage van de vijf Hyacorp-producten.

Betrokken fabrikant en distributeurs

De fabrikant van deze lijn producten is BioScience GmbH in Duitsland (hierna: de fabrikant). Voor de distributie van deze producten sloot de fabrikant een overeenkomst met Duitse distributeur Aesthetic Visions GmbH (hierna: de Duitse distributeur). Volgens dit contract kreeg de Duitse distributeur het alleenrecht om de Hyacorp producten te verkopen in Nederland, België, Luxemburg en India. Voor verdere distributie in Nederland sloot de Duitse distributeur op haar beurt een overeenkomst met Dalton Medicare BV in Nederland. De Nederlandse distributeur kreeg het alleenrecht voor verkoop in Nederland.

1.2.3

Initiatieven Nederlandse distributeur en NVCG startsein van onderzoek

Binnen de NVCG ontstond, naar aanleiding van binnen deze vereniging besproken klachten, discussie over toepassing van dit product. Uit het onderzoek onder de leden van de NVCG, bleek dat op 12 september 2012 er 24 klachten bekend waren. De klachten beperkten zich op dat moment nog vooral tot harde plekken op de plaats van injectie, roodheid en excessieve zwelling. Nadat deze gegevens in september 2012 in aanwezigheid van de Nederlandse distributeur op de algemene leden vergadering van de NVCG werden gepresenteerd, besloot de Nederlandse distributeur de distributie onmiddellijk stop te zetten. De inspectie werd in oktober

2012 door de Nederlandse distributeur en de NVCG ingelicht en na overleg met deze partijen, besloot de Nederlandse distributeur tot een terugroepactie. Tevens zocht de inspectie in oktober 2012 contact met de fabrikant met het verzoek om informatie. De Nederlandse distributeur informeerde de fabrikant over de terugroepactie. De Nederlandse distributeur en de NVCG stuurden een persbericht uit. De inspectie plaatste naar aanleiding van de ontwikkelingen rond de Hyacorp H1000 en H-S - en het persbericht van de Nederlandse distributeur en de NVCG - zelf ook berichten op haar site. Tenslotte stuurde de inspectie in december 2012 een zogeheten NCAR (National Competent Authority Report) aan de Europese lidstaten om hen te informeren dat de inspectie een onderzoek zou starten naar deze zaak. Hierna volgden de stappen ² in het onderzoek die uiteindelijk hebben geleid tot dit rapport.

1.3 Onderzoeksvragen

De hoofdvraag was of de klachten, die zich voordeden bij behandelde mensen, het gevolg waren van een productfout, van toepassingsfouten, of misschien een combinatie van beide.

Om een antwoord te krijgen op deze vraag, achtte de inspectie het noodzakelijk om tevens inzicht te krijgen in de wijze waarop de producten op de markt waren gebracht en vervolgens waren toegepast. Daaruit voortkomende deelvragen waren:

- wat was de aard en ernst van de voorgevallen klachten?;
- welke informatie en voorlichting was in Nederland beschikbaar op het moment dat de producten op de markt werden gebracht?;
- in welke mate was de toepassing van de producten in Nederland in overeenstemming met de beschikbare informatie?

Doel van beantwoording van deze vragen was tevens inzichtelijk te maken of alle betrokken partijen zorgvuldig hadden gehandeld en of zij risico's voor consumenten zoveel mogelijk hadden beperkt.

1.4 Onderzoeksmethode en periode

1.4.1 *Productinformatie en gebruiksinstructies verzameld*

Fabrikant gevraagd om PMS-gegevens

De inspectie voerde een gesprek met de fabrikant. Tevens heeft de inspectie vanaf oktober 2012 herhaaldelijk contact gehad met de fabrikant, of diens wettelijk vertegenwoordiger, om informatie te verkrijgen. Hierbij werd gevraagd om het technisch dossier van de Hyacorp-producten en het Post-Market Surveillance (PMS) systeem van de fabrikant, oftewel de systematische procedure van de fabrikant waarmee opgedane ervaring met haar hulpmiddel wordt onderzocht. Dit PMS systeem is een vereiste volgens de wet. Het opvragen van deze informatie had als doel de inspectie inzicht te geven in de wijze waarop de fabrikant invulling gaf aan dit wettelijke vereiste en wat de resultaten ervan waren.

Nederlandse distributeur bevraagd over marketing en klachten.

De Nederlandse distributeur is tweemaal op gesprek geweest bij de inspectie. De inspectie vroeg de distributeur welke waarborgen hij had, dat het een product betrof dat aan de wettelijke eisen voldeed op het moment dat hij Hyacorp producten in Nederland op de markt bracht. Daarnaast is gevraagd welke informatie de distributeur kreeg over het product en welke informatie de distributeur aan

² Leidraad meldingen – Onderzoek door de Inspectie voor de Gezondheidszorg naar aanleiding van meldingen (maart 2010).

afnemers verstrekte met betrekking tot de juiste toepassing. Tenslotte vroeg de inspectie naar acties die waren ondernomen naar aanleiding van klachten. Daarbij zijn ook e-mails opgevraagd en bekeken, ter verificatie van de door de Nederlandse distributeur gegeven informatie.

Beoordeling klinische evaluatie door RIVM

Europese wetgeving vereist de klinische evaluatie van een product voordat het op de markt gebracht mag worden door de fabrikant. Deze klinische evaluatie kan enerzijds bestaan uit klinisch onderzoek dat in opdracht van de fabrikant is uitgevoerd. Anderzijds kan het bestaan uit steekhoudende klinische gegevens van een vergelijkbaar product dat al op de Europese markt is en waaruit de veiligheid voor patiënten van het nieuwe product ook voldoende blijkt. De fabrikant van Hyacorp had van deze laatste mogelijkheid gebruik gemaakt. In dat geval moet de fabrikant aantonen dat haar product op relevante vlakken gelijkwaardig is aan het bestaande product. Een aangemelde instantie (notified body) beoordeelt of de fabrikant dat voldoende heeft gedaan. De inspectie heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gevraagd het technisch dossier te bekijken en te evalueren of de klinische evaluatie op de juiste wijze had plaatsgevonden.

Effect crosslinking op afbreekbaarheid door RIVM onderzocht

In het verleden is gebleken dat permanente *fillers* zeer ernstige complicaties tot gevolg kunnen hebben, zoals granulomen en ernstige, terugkerende ontstekingen. Gedurende het onderzoek kwam er informatie naar voren, die suggereerde dat Hyacorp vergelijkbare bijwerkingen zou hebben veroorzaakt. Daarom heeft de inspectie het RIVM laten onderzoeken of volgens beschikbare literatuur sterk gecrosslinkte *fillers* in het algemeen nog biologisch afbreekbaar zijn.

Duitse bevoegde autoriteit startte eigen onderzoek

Doordat de fabrikant gevestigd is in Duitsland, valt zij wettelijk gezien niet onder het toezicht van de Nederlandse inspectie. In april 2013 informeerde de inspectie de Duitse bevoegde autoriteit over het onderzoek dat zij op dat moment verrichtte. De Duitse bevoegde autoriteit startte op haar beurt ook een onderzoek. Uit het Duitse onderzoek is informatie aan de inspectie verstrekt.

1.4.2

Verzamelen informatie over toepassing in praktijk door de NVCG

NVCG onderzocht toepassing in praktijk middels survey

In voorkomende gevallen kan de inspectie bij een melding door een zorgaanbieder de betreffende zorgaanbieder vragen eerst zelf onderzoek te doen. De inspectie heeft in dit geval de NVCG gevraagd eerst zelf onderzoek te doen. De NVCG zette een web-based survey uit onder de leden. Deze had als doel te achterhalen hoe het product werd toegepast en welk percentage van de behandelingen uiteindelijk resulteerde in klachten. Voorbeelden van vragen waren:

- welke Hyacorp-producten zijn er precies toegepast?;
- in welke gebieden van het gezicht zijn de producten toegepast?;
- hoe diep zijn de producten ingespoten?;
- hoeveel van het product is er ingespoten?;
- hoe is het product gehanteerd en bewaard?;
- hoeveel mensen zijn er behandeld met Hyacorp producten?;
- hoeveel klachten zijn er binnen gekomen na behandeling met Hyacorp?

Vergelijking van de survey-resultaten met de formele gebruiksinstructies van de fabrikant door de inspectie moest uitwijzen of het product op de juiste wijze was toegepast.

1.4.3 *Beoordeling toepassing en aard en ernst van klachten uit patiëntendossiers*

Inspectie analyseerde 80 patiëntendossiers

De distributiegegevens van de Nederlandse distributeur toonden aan dat één specifieke kliniek een relatief groot aantal behandelingen met Hyacorp had verricht. Navraag bij deze kliniek door de inspectie resulteerde in een extra aantal van ongeveer 80 klachten. De inspectie heeft de geanonimiseerde dossiers van deze patiënten gekregen. De inspectie beoordeelde hoe en waar verschillende Hyacorp producten zijn toegepast en wat de aard en ernst van de klachten was.

Extra klinische expertise ingeschakeld voor beoordeling klachten

Mede op basis van de analyse van de patiëntendossiers en de productinformatie, meende de inspectie een uitspraak te kunnen doen met betrekking tot de vraag of de klachten werden veroorzaakt door producteigenschappen of door toepassing van het product. Vanuit het oogpunt van zorgvuldig en objectief onderzoek, werd echter besloten om informatie uit de patiëntendossiers tevens voor te leggen aan klinische experts die in het verleden niet met Hyacorp hadden gewerkt. Daarvoor heeft de inspectie advies gevraagd aan de NVPC. Vanuit de NVPC zijn de gegevens beoordeeld door twee medisch specialisten met ervaring in de cosmetische sector, die in het verleden medisch-wetenschappelijk onderzoek hebben gedaan naar toepassing van *fillers*. De conclusies van de experts zijn vastgelegd in een gespreksverslag, wat aan de experts is voorgelegd en door de experts is geaccordeerd.

1.5 **Toetsingskader**

De Hyacorp-producten zijn een medisch hulpmiddel met risico-klasse III (hoog risico). De Nederlandse regelgeving omtrent medische hulpmiddelen staat beschreven in de Wet op de medische hulpmiddelen (Wmh) en het bijbehorende Besluit medische hulpmiddelen (Bmh). Meer informatie over die wetgeving en de relevante artikelen is beschreven in bijlage I.

Daarnaast moeten artsen die dit medisch hulpmiddel toepassen voldoen aan bekwaamheidseisen en voldoen aan de voorwaarden voor verantwoorde zorg, zoals gesteld in de Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (wet BIG) of – waar sprake is van instellingen – aan de Kwaliteitswet zorginstellingen. De eisen voor voorlichting aan een patiënt over een behandeling, de te verwachten gevolgen en risico's daarvan voor de gezondheid, mogelijke uitkomsten en alternatieven zijn vastgelegd in de privaatrechtelijke Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO).

De inspectie stelde met behulp van haar handhavingskader³ vast welke maatregelen zij kon nemen met betrekking tot mogelijke geconstateerde overtredingen. Voor wat betreft de productkant speelde daarbij een belangrijke rol dat de fabrikant, haar belangrijkste distributeur en de aangemelde instantie gevestigd zijn in Duitsland. Strafrechtelijk en bestuursrechtelijke maatregelen zijn daardoor niet of zeer lastig door de Nederlandse bevoegde autoriteit te effectueren. Eventuele maatregelen jegens de Duitse betrokken partijen zullen door de Duitse bevoegde autoriteiten en in overeenstemming met de Duitse wet moeten worden genomen.

³ Dit handhavingskader is te downloaden van www.igz.nl en bevat beoordelingsvariabelen en wegingsfactoren om op een transparante manier te bepalen welke handhavingsmaatregelen toegepast kunnen worden. Het gaat om criteria als de ernst van de tekortkomingen uitgedrukt in de 5 D's: death, disability, disease, discomfort, dissatisfaction; omvang van de betrokken (patiënten)populatie, houding van de onder toezichtstaanden, de mate van organisatie van de zorg(verleners) en de kans op herhaling.

2 Conclusies

2.1 **Niet eenduidige documentatie, in combinatie met specifieke producteigenschappen, heeft geleid tot klachten over bijwerkingen na cosmetische behandeling**

De hoofdvraag van het onderzoek was of de klachten het gevolg waren van productfouten, toepassingsfouten of een combinatie van beide. De inspectie concludeert in haar onderzoek dat er niet eenduidige informatie over het juiste gebruik is verstrekt door de Duitse fabrikant en de Duitse distributeur. De toepassing van het product in het gezicht is door de gebruiksaanwijzing danwel door promotiemateriaal actief uitgedragen. Hoewel het product achteraf mogelijk bestempeld moet worden als ongeschikt voor toepassing in het gezicht, kan door de niet eenduidige verstrekking van deze informatie en gebruiksaanwijzingen niet van "onjuiste toepassing door Nederlandse artsen" gesproken worden.

Het onderzoek toont tevens aan dat de klachten mogelijk te wijten zijn aan de eigenschappen van deze producten. De bijwerkingen die zijn gerapporteerd, vertoonden in enkele gevallen veel gelijkenissen met bijwerkingen die gezien worden bij permanente *fillers*. Het ontwerp van het product, wat ervoor zorgde dat het product langer aanwezig bleef in het lichaam, heeft naar alle waarschijnlijkheid bijgedragen aan het optreden van deze bijwerkingen. Hiermee kan niet worden uitgesloten dat in een enkel geval een andere oorzaak mede ten grondslag heeft gelegen aan het gevolg.

2.2 **Documenten en procedures van fabrikant niet in orde**

2.2.1 *Fabrikant gaf geen bewijs van goede opvolging klachten*

De inspectie verzocht de fabrikant herhaaldelijk gegevens of documenten ter beschikking te stellen waaruit zou blijken hoe de fabrikant invulling gaf aan het vereiste van post-market surveillance. Uiteindelijk bleven de gevraagde gegevens grotendeels uit. De inspectie kon hierdoor niet afdoende vast stellen hoe de fabrikant de toepassing en de prestaties van haar product op de markt volgde. De informatie die de inspectie wel verzamelde, wekte de indruk dat het systeem om gebruikerservaringen te volgen onvoldoende was. Hoewel de fabrikant stelde dat in Nederland producten onjuist en off-label werden toegepast, is door de fabrikant niet adequaat gereageerd op deze signalen en klachten zijn niet onderzocht.

2.2.2 *Gebruiksaanwijzing niet in overeenstemming met gestelde correcte toepassing*

De formele gebruiksinstructies die gedurende het onderzoek door de inspectie zijn verzameld, lieten het gebruik van Hyacorp H1000 en H-S in (een specifieke regio van) het gezicht toe en bevatte onduidelijke informatie over behandeling van eventuele bijwerkingen. De informatie die de inspectie in het kader van haar onderzoek kreeg, wees uit dat de fabrikant in reactie op klachten informatie verstrekte die niet in de gebruiksinstructies stond. Het wijzigen van de formele gebruiksinstructies vond niet voldoende en niet tijdig plaats.

De Duitse distributeur heeft door middel van presentaties en het verspreiden van vakliteratuur nadere invulling gegeven aan de gebruiksaanwijzing met betrekking tot toepassing van Hyacorp-producten. Deze invulling is latere instantie door de fabrikant als onjuist en off-label bestempeld.

De inspectie is van mening, dat de fabrikant verantwoordelijk is voor de informatie waarmee zijn product op de markt gebracht wordt.

2.3

Klinische evaluatie onterecht gebaseerd op gelijkwaardigheid

Het technisch dossier van de fabrikant beschreef dat de klinische evaluatie was gebaseerd op een ander gelijkwaardig product dat reeds op de Europese markt was. Dat is een toegestane werkwijze binnen de huidige wet- en regelgeving maar de fabrikant dient in dat geval op duidelijke wijze te beargumenteren op basis van welke gegevens haar product gelijkwaardig was aan dat reeds bestaande product. Het RIVM concludeerde in de evaluatie van het technisch dossier, dat de argumentatie van de fabrikant niet voldoende was onderbouwd. De aangemelde instantie die dit product een CE-certificaat heeft verleend, had dit bij de uitoefening van haar taak kunnen vaststellen, maar dat is niet gebeurd.

2.3.1

Sterk gecrosslinkte fillers kunnen aanleiding geven tot afweerreacties

Het RIVM onderzocht of hyaluronzuur *fillers* met een hoge mate van crosslinking - zoals met name het geval is bij Hyacorp H1000 - nog afbreekbaar zijn in het lichaam. Zij concludeerde dat dit uiteindelijk mogelijk is, maar dat het zeer lang kan duren. Tevens merkte het RIVM op dat literatuur beschrijft dat dit type product afweerreacties door het lichaam kan induceren, waarvan inkapseling en ontstekingsreacties deel uit kunnen maken. Dit zijn ook reacties die waargenomen zijn bij permanente *fillers*.⁴

2.4

Toepassing Hyacorp conform verstrekte informatie

Uit de analyse van gegevens in Nederland concludeert de inspectie dat de toepassing van Hyacorp producten overeenkwam met de niet eenduidige informatie die werd verstrekt door de fabrikant of de Duitse distributeur. De inspectie heeft - onder andere - geconstateerd dat het product niet uitsluitend in de regio zygomaticum is toegepast en dat het met hulpstukken is overgezet van spuiten met een relatief groot volume, naar spuiten met een kleiner volume. Ongeacht of deze handelingen afwijkingen zijn van gangbare toepassing van *fillers*, zijn deze handelingen actief uitgedragen door de fabrikant en distributeurs via gebruiksaanwijzingen of promotiemateriaal. De inspectie kan daardoor, op basis van de beschikbare informatie, niet concluderen dat het product structureel bewust onjuist en off-label is toegepast door Nederlandse artsen.

2.5

Producteigenschappen mogelijk oorzaak bijwerkingen

Uit het technisch rapport en verklaringen van de fabrikant en Nederlandse distributeur bleek dat Hyacorp H1000 langer in het lichaam kon blijven dan vergelijkbare producten. In de overgelegde gegevens werd gesproken over hoge percentages crosslinking en een grotere partikelgrootte om afbraak te vertragen. Die gegevens, gecombineerd met de uitkomsten van het RIVM-onderzoek met betrekking tot de effecten van dit type fillers en de mening van de geconsulteerde medische experts, maakt een verband tussen de langzame afbraak en de ontstane klachten zeer waarschijnlijk.

Het product Hyacorp H-S zou volgens het technische dossier een minder grote partikelgrootte hebben en een lager percentage crosslinking hebben. Die gegevens leken echter niet te corresponderen met de klinische praktijk en de bijwerkingen die optraden.

2.6

Geconstateerde tekortkomingen toepassers beleidsmatig aangepakt

In totaal ontving de inspectie informatie waaruit bleek dat ongeveer 100 mensen klachten hebben gehad na behandeling met Hyacorp. Van geen van deze mensen heeft de inspectie rechtstreeks een melding ontvangen voorafgaand aan het signaal van de NVCG. Ook individuele toepassers hebben klachten die zij hadden over dit

⁴ De inspectie heeft het RIVM rapport op 9 augustus 2013 gezonden aan de Nederlandse advocaat van de fabrikant.

product niet gemeld bij de inspectie. Toepassers zijn overigens niet verplicht melding te doen van de klachten, indien het niet gaat om calamiteiten zoals beschreven in de Kwaliteitswet zorginstellingen.

In twee gevallen waren de complicaties mogelijk als calamiteit te duiden, omdat er sprake was van een niet-beoogde of onverwachte gebeurtenis die betrekking heeft op de kwaliteit van zorg. De zorgaanbieder waar deze complicaties plaatsvonden was reeds aan een intensief toezichtstraject onderworpen, wat er mede de oorzaak van was dat de complicaties aan het licht kwamen. De zorgaanbieder is gedwongen tot een grondige reorganisatie, waarin verantwoordelijkheden duidelijk zijn afgebakend en geformaliseerd en een structureel kwaliteit en veiligheidsbeleid is geïmplementeerd.

Andere structureel geconstateerde tekortkomingen als onvoldoende dossiervoering en onzorgvuldige toepassing van *fillers*, zijn op beleidsmatige wijze door de inspectie opgepakt met de relevante wetenschappelijke verenigingen.

3 Handhaving

3.1 Maatregelen

3.1.1 *De inspectie informeert lidstaten over bevindingen*

De inspectie brengt de overige lidstaten op de hoogte van dit rapport en de daaruit voortvloeiende maatregelen. Dit gebeurt via de Europese werkgroepen voor vigilantie en zogenaamde COEN-formulieren. Deze formulieren, waarvan de naam is samengesteld uit de woorden Compliance en Enforcement, worden gebruikt door Europese lidstaten om elkaar te informeren en andere lidstaten te vragen bepaalde maatregelen te treffen of handhavend op te treden. Het doel hiervan is enerzijds om andere landen alert te maken op de bijwerkingen van deze producten en de bevindingen van de inspectie hieromtrent. Anderzijds is het doel te zorgen dat burgers in andere Europese lidstaten worden beschermd tegen mogelijk schadelijke producten die op de markt zijn of (opnieuw) op de markt komen.

3.1.2 *De inspectie vraagt de Duitse bevoegde autoriteiten verder onderzoek te doen en zo nodig te handhaven conform Duitse wetgeving*

De inspectie heeft de fabrikant, van wie het technisch dossier is beoordeeld, en de betrokken aangemelde instantie geïnformeerd over de door het RIVM gevonden tekortkomingen. Gezien de tekortkomingen rijst de vraag of de aangemelde instantie haar taken voldoende heeft uitgevoerd. De inspectie heeft de betrokken buitenlandse toezichthouder, die toezicht houdt op deze aangemelde instantie, hierover geïnformeerd: strafrechtelijke en bestuursrechtelijke maatregelen zijn niet door de Nederlandse bevoegde autoriteit op te leggen buiten Nederland.

3.1.3 *De inspectie zet zich in voor aanpassing eisen PMS*

Wanneer de inspectie bij fabrikanten technische documentatie opvraagt, voor onderzoek door het RIVM, zal dit ook de procedures voor *post market surveillance* (PMS) en vigilantie (meldingen) omvatten. Hoewel de huidige regelgeving de aanwezigheid van een systeem voor PMS vereist, zijn er geen expliciete eisen gesteld aan de manier van invulling daarvan. Bij de lopende herziening van de Europese wetgeving voor medische hulpmiddelen heeft Nederland als lidstaat een voorstel ingediend waarin meer explicietere en daarmee beter toetsbare eisen worden gesteld aan de invulling van PMS door fabrikanten.

3.2 Aanbevelingen

3.2.1 *Aanscherping voor Europese regelgeving*

In de Europese Richtlijn voor medische hulpmiddelen is een aanscherping vereist van:

- de eisen aan de klinische evaluatie die plaatsvindt voorafgaand aan de marktintroductie van producten met een hoog risico, zoals *fillers*;
- de eisen aan de *post market surveillance* door fabrikanten van medische hulpmiddelen;
- de taken van en kwaliteitseisen voor aangemelde instanties.

Binnen het herzieningsproces van de Europese wetgeving heeft Nederland als lidstaat hiertoe concrete voorstellen gedaan.

De inspectie wijst daarnaast op het actuele voorstel van de Europese Commissie voor de herziening van de Europese wetgeving. Dit voorstel beperkt onder andere de mogelijkheid voor het toepassen van het gelijkwaardigheidsprincipe voor medische hulpmiddelen uit de hogere of hoogste risicoklassen, zoals *fillers*. Nederland zal deze wijzigingsvoorstellen ondersteunen. Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is daar intensief bij betrokken en maakt zich sterk voor scherpere eisen aan voornamelijk de *post market surveillance* door fabrikanten. Aanpassing van de Europese wetgeving voor medische hulpmiddelen vindt momenteel plaats. Naar verwachting worden de nieuwe regels binnen 3 tot 5 jaar van kracht.

3.2.2

Scherp veldnormen en wetgeving voor toepassing fillers aan

De inspectie adviseert de NVCG richtlijnen op te stellen voor haar leden, met betrekking tot de keuze van te gebruiken *fillers*, de juiste toepassing ervan en hoe deze toepassing vastgelegd dient te worden in patiëntendossiers. De eerste gesprekken hierover hebben plaatsgevonden en de eerste stappen zijn gezet. Zo werkt de NVCG aan criteria die men in acht dient te nemen alvorens *fillers*, die nieuw zijn op de markt, worden toegepast. De inspectie deze onderwerpen blijven agenderen in de bestaande overleg structuur met deze vereniging. Daarnaast is de wetgeving aangepast om toepassing van permanente *fillers* voor cosmetische toepassing te verbieden.

3.2.3

Informeel burgers en belangenorganisaties over de werkwijze van de inspectie

De inspectie gaat het gesprek aan met belangenorganisaties voor zowel patiënten als beroepsbeoefenaren, om zo het belang van meldingen voor het toezicht op de cosmetische sector beter uit te dragen. De inspectie gaat in gesprek met patiëntenorganisaties om te bevorderen dat patiënten incidenten en klachten melden bij de behandelaar en/of de betreffende instelling en dat zij bij 'geen gehoor' de inspectie daarover informeren.

3.3

Vervolgacties inspectie en Duitse bevoegde autoriteiten

3.3.1

Duitse betrokken instanties treden handelend op

Na overleg tussen de Duitse bevoegde autoriteiten en aangemelde instantie, heeft de Duitse aangemelde instantie het CE-certificaat van Hyacorp ingetrokken. Zonder dat certificaat mogen de producten niet langer op de markt worden gebracht in Europa. De producten die nog op de markt waren ten gevolge van dat CE-certificaat, zijn door de fabrikant door middel van een terugroepactie teruggehaald van de Europese markt. Effectief zorgen deze acties ervoor dat de Hyacorp-producten niet meer op de markt gebracht kunnen worden, totdat de producten en bijbehorende documenten opnieuw zijn beoordeeld door een aangemelde instantie.⁵

3.3.2

Extra onderzoek naar eigenschappen van fillers die voor hogere risico's zorgen

De inspectie heeft onderzoek uitgezet bij het RIVM om producteigenschappen van *fillers*, toegepast op de Nederlandse markt, in kaart te brengen. Het doel van dit onderzoek is meer inzicht te krijgen in de wijze waarop specifieke eigenschappen van producten verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontstaan van bijwerkingen. Met behulp van dit onderzoek krijgt de inspectie meer zicht op de chemisch-fysische

⁵ De inspectie is zich ervan bewust dat deze producten op online marktplaatsen, zoals Alibaba.com worden aangeboden. Mits hierin niet verwezen wordt naar ingetrokken CE-certificaten is hierbij geen sprake van een overtreding: handel van producten zonder CE-markering buiten Europa valt immers niet onder Europese regelgeving. Het is in Europa niet toegestaan producten zonder geldig CE-certificaat op de markt te brengen.

kwaliteit van deze producten. Ook zal zij beoordelen of de gegevens van de productkenmerken volgens het ontwerpdossier overeen komt met de analyseresultaten.

4 Resultaten van het inspectieonderzoek

4.1 Verzamelde informatie product en toepassing niet eenduidig

4.1.1

Fabrikant legt verantwoordelijkheid informeren toepassers bij Duitse distributeur

De fabrikant werd in november 2012 door de inspectie op gesprek gevraagd. Van dit gesprek zijn notulen gemaakt, die naar de fabrikant zijn gestuurd om de fabrikant in staat te stellen feitelijke onjuistheden te corrigeren. Na de reactie van de fabrikant op het verslag, is het aangepast en vastgesteld.

De fabrikant zei in het gesprek dat de problemen met Hyacorp H1000 en H-S zijn veroorzaakt door off-label use. De artsen passen deze producten volgens de fabrikant onjuist toe. De fabrikant zei dat Hyacorp in een grote spuit van 10 ml werd geleverd met een 18G naald, die volgens de fabrikant duidelijk niet bedoeld was voor toepassing in het gezicht.

De gebruiksaanwijzing die naar de inspectie was gestuurd door de fabrikant bevatte geen waarschuwing dat Hyacorp H1000 niet buiten de regio zygomatico in het gezicht toegepast mocht worden. De meest recente versie die de fabrikant stuurde, bevatte die waarschuwing wel. In de versie die de Nederlandse distributeur had, ontbrak deze waarschuwing. De fabrikant zei dat zij de Duitse distributeur verantwoordelijk had gemaakt voor het informeren van haar klanten over de juiste toepassing. Volgens de fabrikant stond dit in de overeenkomst die zij met de Duitse distributeur sloot.

In de laatst gewijzigde gebruiksaanwijzingen van augustus 2012, die de fabrikant in oktober 2012 naar de inspectie stuurde, stond opgenomen dat "granuloma/noduli" met hyaluronidase behandeld diende te worden. In gesprek met de inspectie stelde de fabrikant dat toepassing van hyaluronidase ter behandeling van noduli als bijwerking mogelijk kon leiden tot granuloma en dat noduli volgens haar beter behandeld zouden kunnen worden met zoutoplossing.

Per e-mail werd de fabrikant gevraagd om de post-market surveillanceprocedure die de fabrikant heeft gehanteerd, inclusief de resultaten die daaruit waren voortgekomen. Deze gegevens ontbraken in de informatie die door de inspectie was opgevraagd. Uiteindelijk werd beperkte informatie door de fabrikant aangeleverd.

De fabrikant gaf tijdens het gesprek aan dat het moeilijk is een goede afweging te maken met betrekking tot de opvolging van klachten, wanneer deze niet bij haar werden gemeld conform de procedure die met Duitse distributeur zou zijn afgestemd.

4.1.2

Hyacorp H1000 blijft langer aanwezig in weefsel

Volgens het technische dossier van de fabrikant moest de partikelgrootte van Hyacorp H1000 tussen de [REDACTED] liggen. Metingen in opdracht van de fabrikant – beschreven in het technisch dossier – bepaalden dat deze grootte [REDACTED] was. In een Duitstalig artikel in *Ästhetische Dermatologie* (2010) werd de partikelgrootte van "de Hyacorp-familie" van 300-1000 µm als "zeer groot" bestempeld.

10.1.c

Het percentage crosslinking van Hyacorp H1000 bleef onduidelijk. Volgens het technisch dossier was Hyacorp H1000 gebaseerd op [REDACTED], met een beschreven crosslinking percentage van [REDACTED]. In gesprek met de inspectie en in

10.1.c

een e-mail naar de Nederlandse distributeur sprak de fabrikant zelf echter over [REDACTED]. In een publicatie over Hyacorp sprak een Duitse arts over 45% en volgens de Nederlandse distributeur moest de waarde tussen de [REDACTED] liggen. In het technisch dossier werd de werkelijke mate van crosslinking per product echter niet proefondervindelijk vastgesteld. 10.1.c

Fabrikant noemt percentage crosslinking "heel hoog"

De fabrikant schreef per e-mail aan de Nederlandse distributeur dat de mate van crosslinking voor de productlijn Hyacorp H1000 heel hoog was en dat Hyacorp daardoor langer aanwezig bleef dan alle concurrerende producten. Deze uitspraken van de fabrikant, en de grootte van het partikel van Hyacorp H1000, toonden aan dat dit product langer aanwezig bleef dan concurrerende producten.

Percentage crosslinking Hyacorp H-S onduidelijk

Voor het product Hyacorp H-S moest de partikelgrootte volgens het technisch dossier [REDACTED] zijn. Volgens de metingen in opdracht van de fabrikant was dat [REDACTED]. Ook voor Hyacorp H-S moest de crosslinking tussen de [REDACTED] liggen volgens het technisch dossier. Per e-mail zei de fabrikant tegen de Nederlandse distributeur dat de crosslinking voor dit product op [REDACTED] zou liggen. Het was niet mogelijk deze waarden van Hyacorp H-S in perspectief van concurrerende producten te plaatsen. 10.1.c

4.1.3

Klinische evaluatie niet correct uitgevoerd

Het RIVM constateerde dat het product en het technisch dossier beiden niet voldeden aan de richtlijnen.

- 1) Naar het gestelde in Bijlage X, lid 1.1 bis van de Europese Richtlijn 93/42/EEG werd geen verwijzing gemaakt. De fabrikant legde niet uit waarom voor dit product gebruik gemaakt kon worden van een vergelijking met een ander product op basis van gelijkwaardigheid, in plaats van eigen klinisch onderzoek.
- 2) De geïndiceerde toepassing van de Hyacorp-productlijn was slechts in het geval van één van die producten (Hyacorp Face) gelijk aan het referentieproduct. Voor de overige vier Hyacorp producten mocht de vergelijking dus niet gemaakt worden.
- 3) De vergelijking tussen Hyacorp en de referentie was onvoldoende. Belangrijke productkenmerken, zoals hoeveelheid gecrosslinkt hyaluronzuur gel en de mate van crosslinking waren niet gespecificeerd voor het referentieproduct en Hyacorp. Zonder deze informatie was er geen sprake van voldoende invulling van de gelijkwaardigheidsclaim.

Uit deze analyse bleek dat de klinische evaluatie niet is uitgevoerd conform bijlage X van de Richtlijn. De verantwoordelijkheid voor beoordeling van deze gegevens lag bij de aangemelde instantie.

4.1.4

Onjuiste toepassing volgens Nederlandse distributeur uitgedragen

De Nederlandse distributeur werd door de inspectie in maart 2013 uitgenodigd op gesprek. Van dit gesprek zijn notulen gemaakt, die naar de Nederlandse distributeur zijn gestuurd om hen in staat te stellen feitelijke onjuistheden te corrigeren. Vervolgens zijn de notulen definitief vastgesteld.

Arts betrokken bij introductie Hyacorp op Nederlandse markt

De Nederlandse distributeur gaf aan dat een van haar medewerkers in het verleden (toen nog niet werkzaam bij de Nederlandse distributeur), op aanvraag van een Nederlandse arts de distributeur van Hyacorp had achterhaald. Diezelfde arts was een van de twee artsen die namens de Nederlandse distributeur ook een workshop voor collega artsen heeft verzorgd. Ten tijde van het voorvallen van de klachten

rond Hyacorp was deze arts werkzaam in een kliniek waar veel klachten waren geweest over Hyacorp, die pas door navraag bij de inspectie waren aangeleverd. Deze arts vervulde op het moment van de klachten een belangrijke rol binnen de NVCG.

Geen Nederlandse handleiding ten tijde van introductie op Nederlandse markt

De Nederlandse distributeur voegde - nadat zij het product al op de Nederlandse markt had verkocht - zelf een Nederlandse vertaling van de gebruiksinstructie toe.

Onjuiste toepassing in gezicht uitgedragen door Duitse distributeur

Volgens de Nederlandse distributeur zou de Duitse distributeur het onjuiste gebruik in het gezicht hebben uitgedragen op een cosmeticabeurs in Cannes. Tijdens die demonstratie zou tevens getoond zijn hoe het product Hyacorp H1000 van de grote 10 ml spuit overgezet kon worden naar de kleinere spuit. Vervolgens zou de video getoond hebben hoe Hyacorp H1000 in de mondhoeken en naast de neus werd geïnjecteerd. De video is onderdeel van de informatie die door de inspectie is beoordeeld. De video bevestigde de beweringen van de Nederlandse distributeur; gedurende de video was de naam "Aesthetic Visions" in beeld en werd regelmatig de naam "Hyacorp" getoond. De Duitse distributeur stuurde de Nederlandse distributeur bovendien per e-mail nog twee publicaties waarin het overzetten van het product in kleinere spuiten en de toepassing buiten de regio zygomaticum beschreven werden.

Volgens Nederlandse distributeur geen klachtenformulieren

De Nederlandse distributeur verklaarde begin 2012 op de hoogte te zijn geweest van 6 klachten na toepassing van Hyacorp. Uit de door de Nederlandse distributeur aangeleverde e-mails bleek dat er in september 2011 al sprake is geweest van 10 gevallen van verharding na toepassing van Hyacorp. Hierover zocht de Nederlandse distributeur contact met de fabrikant. Hierna volgden tot juli 2012 nog diverse e-mails aan de fabrikant en aan de Duitse distributeur, waarin klachten werden beschreven en waarin gevraagd werd naar mogelijke oorzaken, mogelijke oplossingen en ervaringen uit het buitenland. De Nederlandse distributeur heeft verder verklaard dat zij begin 2013 officiële klachtenformulieren hadden gehad van de fabrikant en dat zij niet eerder in staat waren gesteld de klachten op een andere manier aan de fabrikant te melden dan via e-mailberichten.

Hyaluronidase volgens Nederlandse distributeur behandelplan bij bijwerkingen

In de gebruiksinstructies van Hyacorp stond opgenomen dat bijwerkingen met hyaluronidase behandeld diende te worden. In reactie op de e-mails van de Nederlandse distributeur met klachten, stelden de fabrikant en de Duitse distributeur echter dat behandeling met dit hyaluronidase zou kunnen leiden tot allergische reacties, ontstekingen en afweerreacties. In een e-mail aan de Nederlandse distributeur stelt de fabrikant dat de toepassing van hyaluronidase tegen reacties op hyaluronzuur fillers in de Verenigde Staten werd ontraden. Uit de publicaties die de Duitse distributeur naar de Nederlandse distributeur stuurde, bleek echter dat een Duitse arts bijwerkingen wel met succes met hyaluronidase behandelde. De Nederlandse distributeur stelde in gesprek met de inspectie op basis daarvan dat Nederlandse toepassers mogelijk te weinig toe pasten.

4.1.5

Duitse bevoegde autoriteit bekend met meldingen in Duitsland

In april 2013 stelde de inspectie de Duitse bevoegde autoriteiten enkele vragen over Hyacorp via een zogeheten COEN-formulier. Deze formulieren worden gebruikt voor toezichtsvragen onderling tussen Europese bevoegde autoriteiten. Als reactie schreef de Duitse toezichthouder dat zij reeds met de fabrikant hadden gesproken naar aanleiding van enkele klachten. De fabrikant had de Duitse toezichthouder

verteld dat de meldingen het gevolg waren van een concurrentiestrijd met een ander merk en dat het product verkeerd zou worden toegepast. In eerste instantie nam de Duitse bevoegde autoriteit genoegen met deze reactie van de fabrikant, maar in een later stadium is dat standpunt op basis van eigen onderzoek herzien.

4.2

Respons NVCG survey gaf beperkt beeld toepassing Hyacorp in praktijk

De digitale vragenlijst van de NVCG - zie 1.4.2 - werd tussen november 2012 en februari 2013 door zeven artsen ingevuld. Deze artsen gaven aan het product toegepast te hebben bij 367 mensen. Er werd van 41 mensen de behandelgegevens ingevuld bij de survey.

Bij twee patiënten (mensen met klachten ten gevolge van de behandeling) werd aangegeven dat een complicatie niet waarschijnlijk was. Bij drie patiënten dat de complicatie niet gerelateerd was aan het product. Bij nog eens drie personen werd niet aangegeven of er al dan niet complicaties waren ontstaan. Deze acht behandelde mensen werden buiten beschouwing gelaten. Bij tien personen werden geen complicaties gemeld. De vergelijking vond derhalve plaats over 33 personen, waarvan tien mensen zonder complicaties en 23 patiënten.

Volgens survey 305 mensen behandeld met Hyacorp H1000:

- bij zestien mensen traden klachten of complicaties op. Bij vier van deze patiënten beoordeelden de artsen de complicatie als "waarschijnlijk niet of niet gerelateerd aan toepassing van H1000". Bij de overige twaalf patiënten (4%) was bij negen patiënten sprake van één behandeling ten opzichte van zeven mensen zonder complicaties;
- gemiddeld werd 4,2 ml gespoten (spreiding 1-8 ml) ten opzichte van 2,4 ml bij mensen zonder complicaties (spreiding 1-6 ml);
- bij de patiënten werd tien keer de zygomatium regio behandeld, vijf keer de nasolabiale plooï, drie keer de mandibula, drie keer de marionettelijijn en één keer de traangoot, allen voor 1 juli 2012. Bij de mensen zonder complicaties werd vier keer de zygomatium regio behandeld, één keer de temporaalregio, twee keer de nasolabiale plooï en twee keer de marionettelijijn;
- op twee na alle behandelingen vonden plaats voor 1 juli 2012, de twee na 1 juli betroffen de zygomatium regio.

Volgens survey 62 mensen behandeld met Hyacorp H-S:

- bij tien mensen traden complicaties op. Bij één van deze patiënten beoordeelde de arts de complicatie als "niet gerelateerd aan toepassing van Hyacorp H-S". Onder de overige negen patiënten (15%) was bij acht patiënten sprake van één behandeling ten opzichte van twee mensen uit de groep zonder complicaties;
- gemiddeld werd 2,8 ml gespoten (spreiding 1-5 ml) ten opzichte van 1,3 ml in de groep zonder complicaties (1-2 ml);
- bij de patiënten werd acht keer de zygomatium regio behandeld, acht keer de nasolabiale plooï, vijf keer de mandibula, zeven keer de marionettelijijn en één keer de traangoot;
- op drie na alle behandelingen vonden plaats voor 1 juli 2012, waarvan zes keer in de zygomatium regio en nasolabiale plooï, vijf keer in de mandibula, zes keer de marionette lijn. In de groep zonder complicaties werd twee keer de zygomatium regio behandeld, drie keer de nasolabiale plooï en twee keer de marionettelijijn: allen voor 1 juli 2012.

In twee gevallen werd zowel Hyacorp H1000 als Hyacorp H-S toegepast. In één situatie leverde dat complicaties op, in het andere geval niet.

Er werd zowel met niet-traumatische canules als met naalden gewerkt.

De zygomaticumregio (met canules) en de nasolabiale plooi (met naalden) werden het meeste behandeld, voornamelijk in het subdermale vlak.

Op basis van de aantallen afgeleverde producten zoals beschreven in de distributielijst van de Nederlandse distributeur, hadden er meer reacties moeten zijn op de digitale vragenlijst. Uit de distributielijst bleek dat vijftien artsen meer dan tien spuitjes Hyacorp H-1000 hadden ontvangen en dat drie artsen meer dan tien spuitjes Hyacorp H-S hadden ontvangen. Bovendien zijn er in totaal 547 spuitjes Hyacorp H-1000 geleverd en in totaal 141 spuitjes Hyacorp H-S. Daarom gaf deze survey, die was ingevuld door zeven artsen en die zou gaan over 367 behandelde mensen, volgens de inspectie een beperkt beeld van toepassing van Hyacorp in de praktijk.

4.3 Bijwerkingen in verzamelde patiëntendossiers suggereerden productfout

4.3.1 Analyse inspectie patiëntendossiers leidde tot vermoeden productafwijking

In maart 2013 ontving de inspectie het signaal dat zich in de kliniek waar de meeste producten waren afgenomen veel klachten waren binnengekomen. De eigenaresse zei geen melding te hebben gedaan van deze klachten bij de inspectie, maar wel bij de NVCG. Uiteindelijk ontving de inspectie uit 80 patiëntendossiers informatie en foto's van deze kliniek. Deze informatie werd in mei 2013 door een team van inspecteurs van de inspectie bekeken.

Uit de patiëntendossiers kwam de volgende informatie:

- de behandelingen vonden plaats vóór dat de Nederlandse distributeur en/of de fabrikant voor het eerst actie ondernamen (vóór juni 2012);
- het product werd toegepast voor liquid facelifts na het uitzetten van een GroupOn reclame campagne;
- veel problemen traden op rond de jukbeenderen - de regio zygomaticum. Ten tijde van de behandelingen was dit volgens de fabrikant een geïndiceerde regio voor toepassing;
- het grootste deel van de klachten betrof hardheid en (excessieve / recidiverende) zwellingen: zwellingen die om de zoveel tijd weer terug kwamen. Ook na behandeling met hyaluronidase - al dan niet in combinatie met ontstekingsremmers - traden deze bijwerkingen op;
- er was een vergelijkbaar aantal klachten na toepassing van Hyacorp H-S als na toepassing van Hyacorp H1000;
- op het moment van de analyse bleek van ongeveer vijftien patiënten dat de klachten niet waren opgelost, ondanks dat de behandeling al tussen maart en mei 2012 plaatsvond;
- de klachten openbaarden zich voor het grootste gedeelte na een periode van ongeveer twee tot drie maanden, met een bandbreedte van twee dagen na de behandeling tot dertien maanden na de behandeling;
- het product werd met maximaal 6-8 ml toegepast per liquid facelift, dus met inspuits locaties verspreid over het gezicht;
- er hebben zich twee calamiteiten voorgedaan, welke niet door de kliniek waren gemeld bij de inspectie;
- er was geen follow-up geweest van patiënten om de drie maanden, terwijl dit door de NVCG gecommuniceerd was met haar leden in oktober 2012 en ondanks dat meerdere NVCG betrokkenen werkzaam waren binnen de kliniek;

- de anamnese, de voorlichting en toestemming (informed consent) van de patiënt, behandeling van de patiënt, follow-up van de patiënt, klachten van de patiënt en het oplossen van de klachten van de patiënt waren beperkt en onvolledig vastgelegd in de dossiers. De inspectie heeft hierop actie ondernomen.
- De inspectie heeft haar toezicht op de betrokken kliniek, mede ten gevolge van het hoge aantal klachten, geïntensiveerd.

Overige gebruikservaringen uit het veld.

Een arts die Hyacorp veelvuldig heeft toegepast stelde:

- kleine hoeveelheden (0,8 – 0,9 ml) Hyacorp te hebben toegepast in de regio zygomaticum, de nasolabiale plooi en kaaklijn, gedurende de periode van juli 2011 tot november 2012;
- in totaal 250 mensen te hebben behandeld met Hyacorp en ongeveer vijf klachten te hebben waarvan hij er drie met (soms langdurige) "nabehandeling" kon oplossen.

Een andere arts stuurde anoniem via de NVCG een ervaring toe. Deze arts stelde 80 mensen behandeld te hebben en bij twintig mensen complicaties te hebben gezien. Naar eigen zeggen paste de arts de linear threading techniek toe om ongeveer 1 ml Hyacorp subdermaal in te spuiten in de regio zygomaticum. Complicaties die deze arts waarnam waren zwelling en verharding.

Samenvattend toonden resultaten volgens inspectie aan dat:

- de aard van de klachten en de tijdspanne tussen injectie en optreden van de bijwerking leken overeen te komen met klachten die in het verleden werden waargenomen bij permanente fillers;
- de klachten ook optraden in de geïndiceerde regio zygomaticum, die op dat moment onder de gebruiksindicaties viel;
- er ongeveer evenveel klachten op leken te treden voor Hyacorp H1000 als Hyacorp H-S;
- er zowel sprake is van klachten bij patiënten die met grotere volumes behandeld werden als mensen die met kleinere volumes behandeld werden;
- er 100 patiënten - en mogelijk meer - waren met klachten, waarvan niet één zich heeft gemeld bij de inspectie voordat de NVCG haar melding deed.

4.3.2

Nederlandse klinische experts komen tot eenzelfde conclusie als de inspectie

Na het bekijken en beoordelen van diverse foto's en informatie uit de dossiers kwamen de experts – zie 1.4.3 - tot de volgende conclusies:

- het was onwaarschijnlijk dat bijwerkingen op de getoonde foto's het gevolg waren van toepassingsfouten. De handleiding van het product stelde volgens de experts dat het product diep in de huid geïnjecteerd moest worden en de experts stelden dat zeer waarschijnlijk was dat de toepassers dit daadwerkelijk hadden gedaan. Bovendien stelden de experts dat bij vergelijkbare producten op basis van hyaluronzuur, het injecteren diep in de huid zelden tot ongewenste bijwerkingen leidde;
- de experts stelden dat de oorzaak van de problematiek waarschijnlijk lag bij de weerstand van het product tegen natuurlijke afbraak in het lichaam;
- de experts stelden dat alle vergelijkbare producten, die langer dan negen tot twaalf maanden in het lichaam aanwezig blijven, een hoger risico lopen op ongewenste bijwerkingen, evenredig met de tijd die dat product in het lichaam aanwezig is;
- de experts stelden dat de getoonde foto's, en het moment waarop de klachten zich openbaarden, overeenkwamen met de bijwerkingen die

men kon verwachten bij producten die te lang in het lichaam aanwezig zijn geweest:

1. het aanwezig blijven van het product leidt tot het aantrekken van macrofagen, met inkapseling en granulomen tot gevolg (steriele infectie);
 2. daarnaast kunnen pathogene micro-organismen (bacteriën die al vrij kunnen komen bij tandenpoetsen) na verloop van tijd secundaire ontstekingen veroorzaken wanneer geïnjecteerde producten te lang aanwezig blijven.
- de experts stelden dat de gerapporteerde bijwerkingen (zwellingen, hardheid en granulomen, die zich pas na enkele weken openbaren) zeer waarschijnlijk uitingen waren van die hierboven beschreven lichamelijke reacties;
 - de experts stelden dat deze lichamelijke reacties vergelijkbaar zijn met lichamelijke reacties die eerder zijn waargenomen na injectie van permanente *fillers*.

5 Bijlage 1 Wettelijk kader en relevante artikelen

De hyacorp-producten zijn een medisch hulpmiddel klasse III, conform de beschrijving in de Wet Medische Hulpmiddelen (Wmh) en het Besluit Medische Hulpmiddelen (Besluit) en conform de Europese Richtlijn 1993/42/EG (richtlijn 93/42/EG). De te toetsen verplichtingen van de fabrikant, distributeur en toepasser van deze producten in Nederland worden beschreven in het Besluit, welke (grotendeels) implementatie behelst van de richtlijn 93/42/EG. In het Besluit wordt vaak dynamisch verwezen naar (bijlagen bij) richtlijn 93/42/EG. Verder is van belang te melden dat binnen de EU zogeheten 'guidance MEDDEVs' tot stand zijn gekomen die tot doel hebben: (...) promoting a common approach by manufacturers and Notified Bodies involved in the conformity assessment procedures according to the relevant annexes of the Directives, and by the Competent Authorities charged with safeguarding Public Health."

De relevante artikelen uit deze wetgeving is opgenomen in Bijlage 2.

Daarnaast moeten de artsen die dit medisch hulpmiddel toepassen voldoen aan eisen aan de kwaliteit van zorg, zoals gesteld in de Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (BIG) of – waar sprake is van instellingen – aan de Kwaliteitswet zorginstellingen. Zorgverleners zijn daarnaast verplicht de patiënt voor te lichten over de behandeling, mogelijke uitkomsten en mogelijke alternatieven. De eisen hiervoor zijn vastgelegd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Zij beschouwt goede voorlichting als onderdeel van het leveren van verantwoorde zorg.

Op basis van de resultaten van het onderzoek naar het product Hyacorp H1000 en H-S en het toepassen hiervan en de criteria uit het IGZ handhavingskader 6 stelt de inspectie vast of en welke maatregelen zij kan nemen. Daarbij speelt een rol dat – voor wat betreft de productkant – de fabrikant, de belangrijkste distributeur en de aangemelde instantie gevestigd zijn in Duitsland. Daarmee zouden bepaalde mogelijke (strafrechtelijke en bestuursrechtelijke) maatregelen niet dan wel zeer lastig te effectueren zijn. Tevens is een van de overwegingen bij richtlijn 93/42/EG dat nationale voorschriften geharmoniseerd moeten worden ten einde het vrije verkeer van medische hulpmiddelen op de interne markt te waarborgen; artikel 4 van de richtlijn geeft daar blijk van, waar wordt gesteld dat de lidstaten op geen enkele manier het in de handel brengen en de ingebruikneming op hun grondgebied van – kortweg – CE-gemarkeerde hulpmiddelen verhinderen. Dat laat onverlet dat artikel 8 van richtlijn 93/42 Lidstaten bij het constateren van in gevaar dreigen te brengen door een medische hulpmiddel van de gezondheid en/of veiligheid van de patiënten, de toepassers of andere personen, passende voorlopige maatregelen kan nemen. Hierbij zijn genoemde MEDDEVs van belang waar onder meer is aangegeven hoe en welke informatie tussen bevoegde autoriteiten verspreid wordt en wat de positie is van de Compliance and Enforcement Group (COEN).

⁶ Dit handhavingskader is te downloaden van www.igz.nl en bevat beoordelingsvariabelen en wegingsfactoren om op een transparante manier te bepalen welke handhavingsmaatregelen toegepast kunnen worden. Het gaat om criteria als de ernst van de tekortkomingen uitgedrukt in de 5 D's: *death, disability, disease, discomfort, dissatisfaction*; omvang van de betrokken (patiënten)populatie, houding van de onder toezichtstaanden, de mate van organisatie van de zorg(verleners) en de kans op herhaling.

De relevante wets-artikelen met betrekking tot de casus Hyacorp worden hieronder genoemd:

De Wet Medische Hulpmiddelen:

- artikel 1: de definitie van Medische Hulpmiddelen in de Nederlandse wet;
- artikel 12^a: de bevoegdheid van de inspectie om handel in een medisch hulpmiddel in Nederland op te schorten of te beëindigen;
- artikel 13: strafbaar stellen van aanprijzen van medisch hulpmiddel terwijl men redelijkerwijs kan vermoeden dat het product niet voldoet aan de aangeprezen toepassing;
- artikel 14: vaststellen van boetemogelijkheid bij overtreding van diverse artikelen.

Het Besluit Medische Hulpmiddelen:

- artikel 4: het strafbaar stellen van voorhanden hebben of leveren indien niet is voldaan aan de artikelen 5 tot en met 9c en 12 en 13;
- artikel 6: een Medisch Hulpmiddel voldoet aan de in bijlage 1 van de Richtlijn opgenomen eisen en bevat een gebruiksaanwijzing in de Nederlandse taal;
- artikel 9: vastleggen dat bij CE-certificering van een klasse III product voldaan moet zijn aan Bijlage 2, dan wel aan Bijlage 3 en combinatie met Bijlage 4 of 5 van de Richtlijn;
- artikel 15: een medisch hulpmiddel wordt niet afgeleverd door een wederverkoper indien niet artikel 6 is voldaan.

De Medical Device Directive 93/42/EEC:

- artikel 1, met daarin de definities behorende bij de Richtlijn voor Medische Hulpmiddelen;
- artikel 3, met daarin de opmerking dat hulpmiddelen moeten voldoen aan de essentiële eisen zoals beschreven in Bijlage 1;
- artikel 11, met daarin verwijzingen naar de bijlagen waarin beschreven wordt aan welke eisen een klasse III medisch hulpmiddel moet voldoen voor een CE-certificaat;
- artikel 14, waarin de acties beschreven staan die een Bevoegde Autoriteit mag uitvoeren na vaststelling van een risico voor de gezondheid;
- lid 6 bis van Bijlage 1: verplichting dat klinische evaluatie volgens bijlage X wordt verricht om te voldoen aan essentiële eisen;
- lid 13.1 van Bijlage 1: de eisen voor een correcte gebruiksaanwijzing;
- lid 13.4 van Bijlage 1: waarin staat dat als het toepassing van het medisch hulpmiddel voor de gebruiker niet duidelijk is, de fabrikant de bestemming duidelijk moet formuleren;
- lid 13.6 van Bijlage 1: de beschrijving waaraan de gebruiksaanwijzing moet voldoen;
- lid 3.1 van Bijlage 2: de fabrikant is verplicht een systematische procedure op te zetten om opgedane ervaringen met het product bij te houden, als ook passende maatregelen te treffen teneinde de nodige verbeteringen aan te brengen. Deze verplichting omvat ook de verplichting om de bevoegde autoriteiten onverwijld op de hoogte te brengen van incidenten die leiden tot de dood van een patiënt of achteruitgang van diens gezondheid, danwel incidenten die leiden tot het aanpassen of uit de handel nemen van een product;
- lid 6.1 van Bijlage 2: bepaling dat de fabrikant een groot aantal documenten voor 5 tot 15 jaar (bij implanteerbare hulpmiddelen) ter beschikking van de bevoegde autoriteiten moet houden, waaronder fabricage documenten;

- lid 4 van Bijlage 2: eisen waaraan de fabrikant en aangemelde instantie tegemoet moeten komen om met gegronde reden een CE-certificaat af te geven;
- lid 2.4 van Bijlage 9.III: bepaling waardoor een filler van het type Hyacorp onder Medische Hulpmiddelen klasse III valt;
- lid 1.1.1 van Bijlage X: drie methoden waarop een fabrikant klinische prestaties kan aantonen;
- lid 1.1 bis van Bijlage X: in het geval van medische hulpmiddelen klasse III wordt klinisch onderzoek verricht, tenzij naar behoren gerechtvaardigd dat van bestaande klinische gegevens wordt uitgegaan;
- lid 1.1 quinquies: aanvullende eisen waaraan moet worden voldaan indien ervoor wordt gekozen op andere dan klinische methoden aan te tonen dat het product aan de essentiële eisen voldoet.