
Ongewenste voorvallen bij vruchtbaarheidsbehandelingen

Dr. I. Schipper

Voortplantingscentrum, afd. Verloskunde & Gynaecologie

Erasmus MC



Waar gáát dit over ?

Risicomomenten en veiligheid van vruchtbaarheidsbehandelingen met gameten

Wat gebeurt er? -> aard van behandelingen

Wat moet er ? -> regelgeving

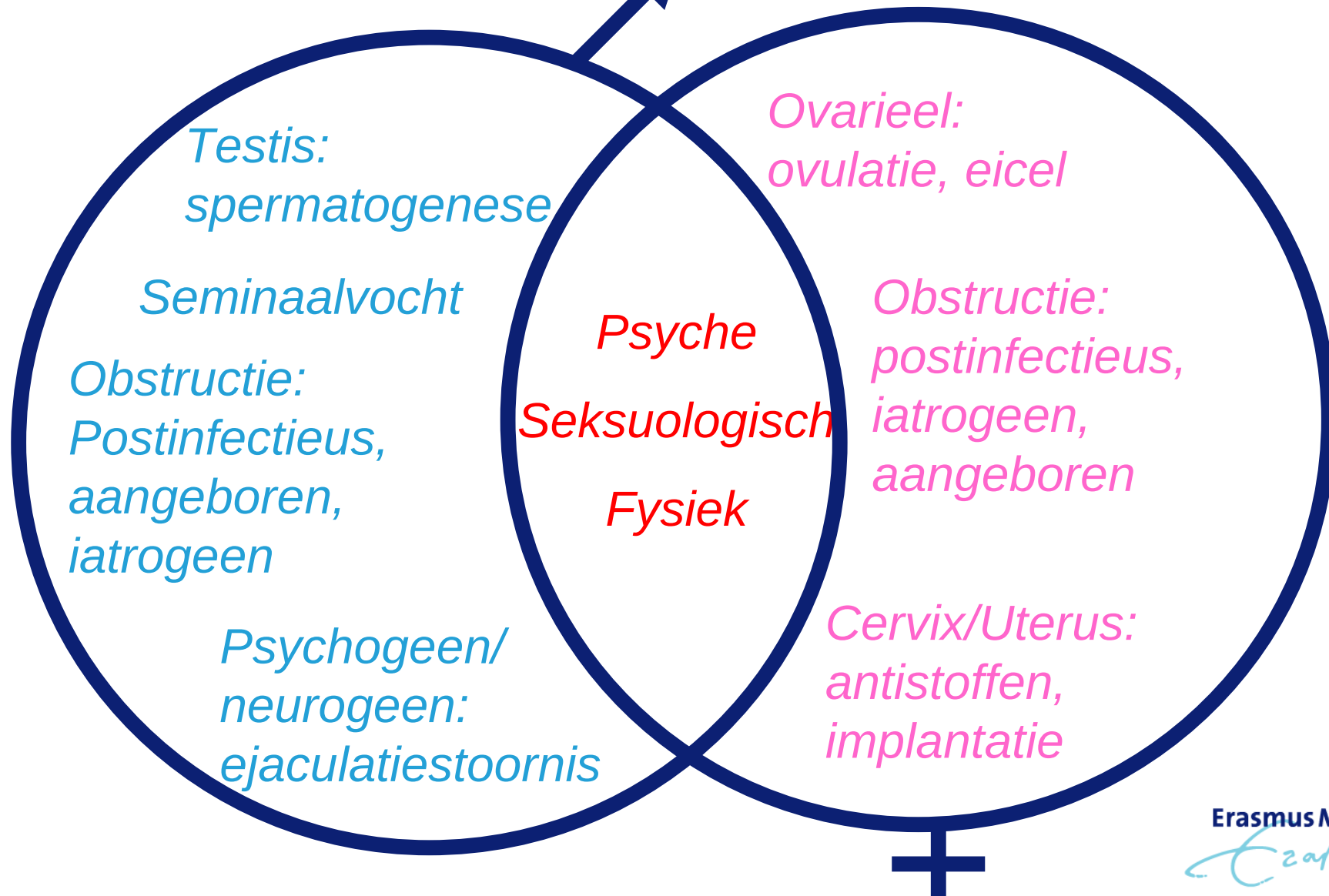
Wat kan er fout gaan? -> welke risico's spelen ?

Waar moet op gelet worden? Toepassen van regels

Wat wordt er gedaan? -> maatregelen



Scala van fertiliteitsstoornissen



Scala van vruchtbaarheidsbehandelingen

~~Hormonaal: spermatogenese, ovulatiestoornis~~

~~Chirurgisch: varicocele, obstructie, tubopathologie~~

Andrologische factor

Absolute tubafactor

Ovariele insufficiëntie

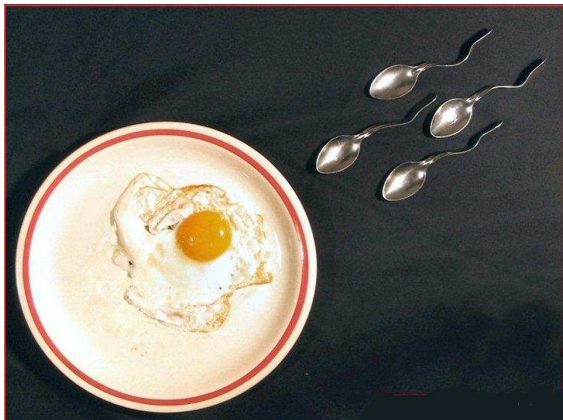
Onbegrepen

(Intrauteriene) inseminatie

In vitro fertilisatie

(Eiceldonatie)

(Spermadonatie)



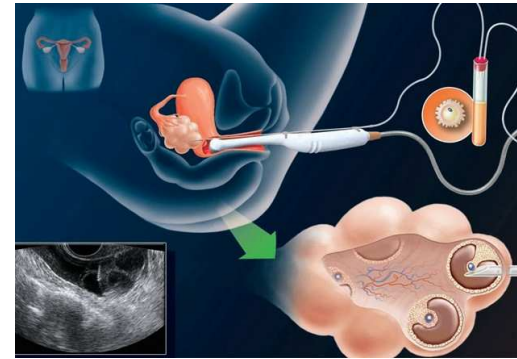
Erasmus MC



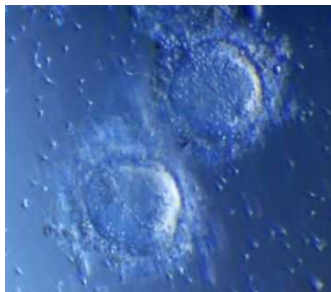
In vitro fertilisatie



Fase I: hormonale hyperstimulatie
Ovarieel hyperstimulatiesyndroom



Fase II: follikelpunctie, ovum pick-up
Transvaginaal, echogeleid, Infectie/ bloeding



Fase III: laboratoriumfase
Fertilisatie, ICSI, embryoselectie



Fase VI: embryo-transfer

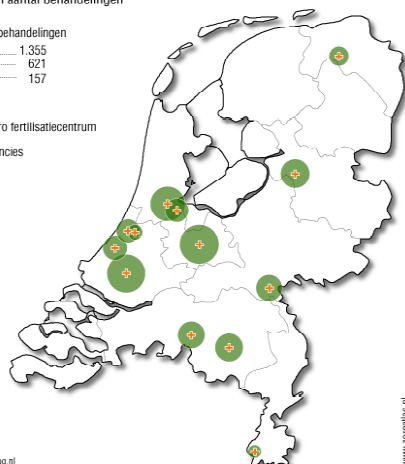
Aantal IVF behandelingen in Nederland

In vitro fertilisatiecentra 2009
locaties en aantal behandelingen

Aantal IVF-behandelingen



+ In vitro fertilisatiecentrum
— provincies



Bron: www.nvog.nl

www.zorgplus.nl



Landelijke IVF-cijfers 1996-2009

J. Smeenk en J. Kremer, december 2010

2009

	IVF		ICSI		Cryo		Totaal	
	Aantal	%	aantal	%	aantal	%	aantal	%
gestarte cycli	8621	100	8148	100			16769	100
follikelpuncties	7896	91,6	7657	94,0			15553	92,7
embryotransfers	6911	80,2	6977	85,6	5292	100	19180	114,4
zwangerschappen	2194	25,5	2516	30,9	1223	23,1	5933	35,4
doorgaande zwangersch.	1620	18,8	1883	23,1	883	16,7	4386	26,2
betrouwbaarheidsinterval		18-20		22-24		16-17		25-27
eenling	1439	88,8	1668	88,6	810	91,7	3917	89,3
tweeling	177	10,9	215	11,4	70	7,9	462	10,5
drieling	4	0,2	0	0,0	3	0,3	7	0,2

Gestarte cyclus	IVF poging, vanaf de start van de medicijnen ter stimulatie van de follikelgroei
Follikelpunctie	Ovariumpunctie met als doel eicellen te verkrijgen
Embryotransfer	Het plaatsen van embryo's in de baarmoederholte
Zwangerschap	Positieve test in urine of serum (>50 IE/L), niet eerder dan 15 dagen na de punctie
Doorgaande zwangerschap	echoscopisch intacte intra-uteriene zwangerschap, >10 weken na de punctie
Betrouwbaarheidsinterval	interval waar het percentage met een zekerheid van 95% tussenin ligt

Erasmus MC



Regelgeving

- IVF-laboratoria en Semenbanken zijn weefselinstellingen waarop de Europese Richtlijn 2004/23/EG van toepassing is.
- De regelgeving is erop gericht om risico's door transplantatie te beperken
Meer specifiek gericht op overdracht van ziekte/infectie
- Voor gebruik van geslachtscellen gelden bijzondere kwaliteits- en veiligheidsoverwegingen
Met name t.a.v. overdracht infecties en screening daarop:
Bij geslachtscellendonatie tussen partners die een intieme lichamelijke relatie hebben, is het gerechtvaardigd om minder strenge biologische tests te eisen dan bij donaties door anderen dan de partner

Ongewenste uitkomsten vruchtbaarheidsbehandeling

- Hoofduitkomst: doorgaande zwangerschap en gezond kind
- Medische behandeling gepaard met complicaties:
 - Gerelateerd aan hormonale behandeling: Ovarieel hyperstimulatie syndroom, overgevoeligheidsreacties (1-3%)
 - Gerelateerd aan ovum pick-up: Infectie/bloeding (0.5-1%)
 - Aangeboren afwijkingen (geschat RR t.o.v. populatie 1.2-1.5)



Ongewenste uitkomsten vruchtbaarheidsbehandeling

Gerelateerd aan bewerking en opslag (laboratoriumfase):

- Gezondheidsbedreiging ontvanger (infectieus)
- Fouten in terugplaatsing van verkregen materiaal (verwisseling)
- Suboptimale behandeling, verkleinde kans op beoogde uitkomst (verlies van materiaal)

Maatregelen ter voorkoming ongewenste voorvallen

MODEL

KWALITEITSHANDBOEK

KLINISCHE EMBRYOLOGIE



Derde herziene uitgave, 2006

KWALITEITSDOELSTELLINGEN EN –BELEID

IVF-laboratoria dienen over een operationeel kwaliteitssysteem te beschikken.

Normen omschreven door de CCKL* .

Doel: een optimale uitkomst te koppelen aan een optimale veiligheid:

- verwisseling van patiëntenmateriaal voorkomen
- het patiëntenmateriaal in een optimale staat houden.
- risico's vermijden door methoden en procedures welke zijn vastgelegd in voorschriften.

*Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de Gezondheidszorg (CCKL)

Erasmus MC



Kwaliteitsmanagementsysteem

Voortplantingscentrum Erasmus MC:

- kwaliteitsmanagementsysteem volgens NEN-EN-ISO 9001: 2000 norm
- kwaliteitsmanagementprincipes zoals vastgelegd in ISO 9000 en ISO 9004



Erasmus MC



Index kwaliteitshandboek

F 2341.4	Werkformulier	30-03-2010
F 2341.5	Afkienlijst voorbereiden dag 0 en dag 2	29-06-2011
D 2341.1	Overzicht incubatoren	23-03-2010
D 2341.2	Overzicht kleuren	26-07-2011
C 2341.1	Checklist briefing IVF-laboratorium	27-01-2011
P 2342	Isoleren van eicellen	28-05-2010
I 2342.1	Isoleren van eicellen	08-08-2011
F 2342.1	Retourformulier transportpunctie	09-08-2011
P 2343	Semenbewerking IUI, IVF/ICSI	23-03-2010
I 2343.1	Spermatozoatelling	31-03-2010
I 2343.2	Semenbewerking	14-12-2010
I 2343.3	Semenbewerking ingevroren semen	14-12-2010
I 2343.5	Semenbewerking MESA PESA	07-04-2011
I 2343.6	Semenanalyse	09-08-2011
I 2343.7	Acties bij problemen spermaproductie	27-04-2010
I 2343.8	Toegang tot cryo-semen database	21-06-2010
I 2343.9	Semen afname en bewaren cryo-semen	13-01-2011
F 2343.2	Patiëntenbrief MCRZ	07-04-2011
F 2343.3	Patiëntenbrief ASZ SFG AMP	07-04-2011
P 2344	Inseminatie IVF en ICSI	07-04-2011
I 2344.1	Inseminatie IVF	14-12-2010
I 2344.2	ICSI	05-02-2010
I 2344.3	Kaalmaken bet behulp van Hyase	09-08-2011
D 2344.2	Rijpsstadien eicellen	23-11-2010
P 2345	Pronuclei inspectie	08-12-2010
I 2345.1	Pronuclei inspectie	07-04-2011
D 2345.1	Zygoten	24-10-2010
P 2346	Voorbereiding labfase embryotransfer	26-01-2010
I 2346.2	Scoren van embryo's	07-04-2010
I 2346.3	Administratie en afspraken	05-11-2010
F 2346.1	Embryoscore	23-03-2010
P 2347	Terugplaatsing van de embryo's	12-08-2011
I 2347.1	Handelingen analist bij embryotransfer	08-12-2010
F 2347.2	Brief over vervolg IVF behandeling	24-10-2010
P 2348	Cryopreservatie	29-06-2011
I 2348.1	Voorbereiden cryopreservatie	29-06-2011
I 2348.2	Uitvoeren van cryopreservatie	06-07-2011

Datum actuele versie: 04-03-2008
Datum vorige versie: 13-10-2006

Autorisatie:
Afdelingsmanager

QLies IVF
Pagina: 5/13

Handelingen analist bij embryotransfer

Hoort bij: Procedure 2347 Terugplaatsing van embryo's

Materialen

- warmhoudplaatje
- microscoop
- Buisje met G-2 PLUS medium (hierna te noemen G-2).
- metalen ET-blok
- 1x1 ml spuit
- binnencatheter (Cook)
- Stickers met patiëntgegevens (zie verder P 2346)

Op het moment dat de terugplaatsingen gaan beginnen waarschuwt de IVF-arts de analist en meldt welke patiënt de kamer wordt binnen geroepen.

Beschrijving

1. Zet het metalen transblok (indien niet al in gebruik) voor de terugplaatsingen tijdens het scoren 's ochtends in een incubator om het transportblok op temperatuur te brengen.
2. Plaats de G2 buizen in een warmhoudblok op de warmhoudplaat op de laboratoriumtafel.
3. Voor de terugplaatsingen beginnen brengt de secretaresse een lijst met de geplande ET-tijden. De analist houdt deze tijden en patientenvolgorde aan voor het opzuigen en terugplaatsen van embryo's.
4. Neem het ET-dishje van het betreffende patiëntenpaar uit de incubator en plaats deze in de het transportblok. Controleer bewust of de naam en geboortedatum op het dishje overeenkomt met het werkformulier. Bevestig deze controle met een paraaf op het werkformulier (F 2341.1 kolom *terugplaatsing*). Er mogen te allen tijde slechts embryo's van één patiëntenpaar meegenomen worden. Neem ook het betreffende werkformulier (F 2341.1) en een buisje G-2 medium mee.
5. Noteer op het werkformulier (F 2341.1) hoeveel en welke embryo's (kolom *besluit*) worden teruggeplaatst en noteer daarop nogmaals de individuele score.
6. De rest van de dishjes blijven staan in de incubator voor controle de volgende dag.

Datum actuele versie: 08-12-2010
Datum vorige versie: 03-11-2010

Autorisatie:
Afdelingsmanager

QLies IVF
Pagina: 1/3

Risicoanalyse laboratorium

Afwijking

Oorzaak (voorbeeld)

Maatregel ter voorkoming

Onacceptabel, nooit

Verwisseling patientenmateriaal	Samenvoegen verkeerd gameten	Dubbele controle
Kruisbesmetting patienten	Gebruik van met patientenmateriaal vervuild instrument	Dubbele controle op gebruikt instrumentarium
Verlies materiaal vermijdbaar	Administratieve fout verlies	Dubbele controle

Onacceptabel, enkele maal/jaar

Verlies materiaal gestaakte behandeling	Breken pipet, vallen dish, volledig verlies voorkomen	concentratie verstoring
Bijna verwisseling	Gameten nog niet samengevoegd, tijdig bemerkt check, geen handeling tot checks verricht	Beide namen vragen, dubbel

Acceptabel, max. 12 maal/jaar

Verliesmateriaal, doorgang van behandeling	Breken instrument, vallen, zonder staken van behandeling	Concentratie verstoring voorkomen
Incident verminderde zwangerschapskans	Incident met apparatuur, (verkeerde instelling, beschadigingembryo door manipulatie)	Protocollair monitoren apparatuur

Acceptabel, max. 52 maal/jaar

Ontevreden patient	Communicatie of gedrag analist	Terugkoppeling betrokkene
Niet functioneren apparaat	Apparaat is onvoorzien niet meer te gebruiken.	Melden aan apparaatbeheerder
Vergeten paraaf	Controlemoment is niet vast te stellen	Terugkoppeling betrokkene

Erasmus MC

Voorkomen van ongewenste voorvallen

Erasmus MC

kwaliteitshandboek

Document 4022.6

Risicoanalyse IVF-laboratorium

Hoort bij: Procedure 4022 registratie van afwijkingen

Dubbelcheck-momenten op het IVF lab

Basis concept: Er wordt gewerkt met werkplekken. Werkplekken zijn volledig leeg en schoon na werkzaamheden. Controle van klaar gezet materiaal voor aanvang werkzaamheden in werkplek

Check moment	omschrijving	Cruciale controle
Aanname semen	samen namen en geboortedata controleren op potje en werkformulier, patiënt laten tekenen op werkformulier bij "paraaf 1", analist bij "paraaf 2"	1: naam en geb.d. vragen ptn. – naam en geb.d. op sticker potje 2: Naam en geb.d. op potje laten lezen aan ptn.
Opwerken semen	met collega namen en geboortedata controleren op potje, werkformulier en buizen; beide tekenen bij "paraaf bewerking", check ovv "de"	1: naam en geb.d. op buis – naam en geb.d. op potje, lege werkplek 2: Idem door 2 ^e analist
Insemineren/ICSI	namen en geboortedata controleren op zaadbuis en dishes met ooc, beiden tekenen bij "paraaf bevruchting. Ook kijken of er een schone inseminatiepipet ligt/schone naaldjes zijn ingezet.)	1: naam en geb.d. semen buis – naam en geb.d. kweek dishjes, lege werkplek/ naam op pipetten en ICSI-dishje 2: Idem door 2 ^e analist
Ontdooien semen uit het vat halen	Voor uithalen van rietje uit cryo vat wordt gecontroleerd of de cryo-bank uitdraai correspondeert met de checklist. (Wordt niet voor getekend). Bij uithalen van rietje uit cryo vat (collega kijkt mee en controleert kleurencombi, namen en geboortedatum op viso en rietje met gegevens op het ontdooiformulier. Teken en op de cryo-bank uitdraai.	1: naam geb.d. cryo-rietje – naam geb. d. checklist 2: Idem door 2 ^e analist
Ontdooien van	collega controleert naam, geboortedatum en PID nummer op	1: naam geb. d. rietjes – naam en geb.d. semen buis, lege werkplek

Melding afwijkingen, incidenten en complicaties

Erasmus MC kwaliteitshandboek

Document 4022.1

Definitie MIP, TRIP en afwijkingen

Hoort bij: Procedure 4022 Registreren van afwijkingen

Afwijkingen

Om inzicht te krijgen in de zwakke en sterke punten in de organisatie worden veel, ook minimale, afwijkingen in procedure gemeld. De afwijkingen worden gerapporteerd besproken met medewerkers en gerapporteerd aan het SLO.

Afwijkingen: iedere afwijking van protocol waarbij de procedure niet optimaal wordt uitgevoerd. Iedere MIP en TRIP is tevens een afwijking.

Complicatieregistratie

Melding Incident Patientenzorg

TRIP melding

Erasmus MC



TRIP definities bijwerkingen en voorvallen bij geassisteerde voortplanting:

Ernstig ongewenst voorval:

een ongewenst voorval in verband met het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van gameten of embryo's, betreffende een patiënt, donor of ontvanger, voldoet aan tenminste één van onderstaande regels.

- 1) Dodelijk of gezondheidsbedreigend
NB: onder dit lid vallen ook zogenaamde “bijna incidenten”: voorvallen met potentieel ernstige gevolgen, maar tijdig (en toevallig) opgemerkt en hersteld
- 2) Elke besmetting met een overdraagbare ziekte
- 3) Elke verkeerde identificatie of verwisseling van geslachtscellen of embryo's.
- 4) Elke ernstige aangeboren afwijking bij een foetus of geboren kind ontstaan na gebruik van gameten van een heterologe donor
- 5) Het verlies van gameten of embryo's:
 - leidt tot een sterk verlaagde kans,
 - leidt tot het verloren gaan van de betreffende behandelcyclus

TRIP definities bijwerkingen en voorvallen bij geassisteerde voortplanting:

Ernstige bijwerking:

een onbedoelde reactie bij de donor of de ontvanger in verband met het verkrijgen of het toepassen op de mens van gameten of embryo's tijdens geassisteerde voortplantingsbehandelingen:

- dodelijk, levensbedreigend, veroorzaakt invaliditeit
 - leidt tot opname in een ziekenhuis of verlengt de duur van de ziekte (waarbij met ziekte NIET subfertiliteit bedoeld wordt).
 - elke besmetting met een overdraagbare ziekte
-
- In de praktijk zeldzaam
 - Bijwerking van medicijnen tijdens stimulatiefase ?

Voorbeeld vanuit TRIP melding

Suboptimale behandeling: verlies van materiaal

- Semenbuis gescheurd tijdens centrifugeren. Materiaal is als gevolg daarvan verloren gegaan.
- Na selectie van de 2 mooiste embryo's moesten deze worden overgezet naar een nieuw schaalpje met vers kweekmedium. Het daartoe gebruikte glazen capillair stootte tegen de rand van het kweekschaalpje waardoor de embryo's verloren zijn gegaan. Er waren nog goede embryo's over om alsnog terug te plaatsen.

Voorbeeld vanuit TRIP meldingen

Ernstig voorval: verkeerde terugplaatsing,

Op d.d werd in mevr. A een embryo geplaatst van mevr. B. De verwisseling werd opgemerkt toen mevrouw A werd opgeroepen (die niet meer aanwezig was) en mevr. B reageerde met 'ik ben mevr. B'. Bij mevr. B is na uitleg van het incident, een eigen embryo teruggeplaatst. Mevr. A is opgeroepen en haar is op dezelfde dag van de foutieve embryotransfer, het incident eveneens uitgelegd en er is aan haar medicatie verstrekt welke (onder toezicht) door haar is ingenomen ter voorkoming van een zwangerschap. Een voorlopige analyse naar de mogelijke oorzaak leert dat mevrouw A op de oproep in de wachtkamer op de verkeerde naam (meerdere malen), foutieve geboortedatum en foutieve medische gegevens rondom haar IVF-stimulatie bevestigend heeft gereageerd als zijnde mevrouw B. Er was wel sprake van een taalbarriere bij de vrouw die op de verkeerde naam had gereageerd. Ze had geen tolk mee deze keer., Het waren twee buitenlandse namen, die beide met een A beginnen maar verder niet op elkaar leken.

Voorbeeld vanuit TRIP melding

Ernstig voorval: bijna incident

Semenbuis van verkeerde mannelijke partner in het rek bij eiceldishes van de vrouw geplaatst. Is bij de eerste controle ontdekt en gecorrigeerd. Als gevolg van onoplettendheid was het buisje verkeerd geplaatst. Het protocol van check en double check heeft ertoe geleid dat bij de eerste controle dit werd ontdekt. (Na plaatsen zijn er nog twee extra controles) Correctie is door een derde persoon gecontroleerd.

Voorbeeld vanuit TRIP melding

Ernstig voorval: infectierisico

Patiënte is Hepatitis-C-positief, rest-embryo's hadden volgens protocol niet ingevroren mogen worden vanwege het risico op kruiscontaminatie naar andere patienten. Door de behandelend arts is bij de IVF-behandeling niet aangegeven dat patiënte Hepatitis-C-positief is. Als gevolg hiervan zijn er toch 3 rest-embryo's ingevroren.

Meteen na het bekend worden van het voorval zijn alle lopende behandelingen met ingevroren embryo's gecancelled, ook zijn er gedurende de risico-analyse geen nieuwe behandelingen met ingevroren embryo's gestart.

Voorkómen van ongewenste voorvallen bij vruchtbaarheidsbehandeling

Ter overweging:

- Volledig registratiesysteem, maar niet te complex
- Motiveer medewerkers tot (blame-free) melden, maar badineer fouten niet
- Strak protocolleren, maar accepteer onvoorziene gebeurtenissen
- Verdere winst bij identificatie, traceerbaarheid en veiligheid door automatiseren en digitaliseren

