

Parallelsessie geassisteerde voortplanting

Biovigilantie symposium 22 november 2017



VERENIGING VOOR
KLINISCHE EMBRYOLOGIE



Marjan Happel, coördinator biovigilantie TRIP
Sjoerd Repping, klinisch embryoloog

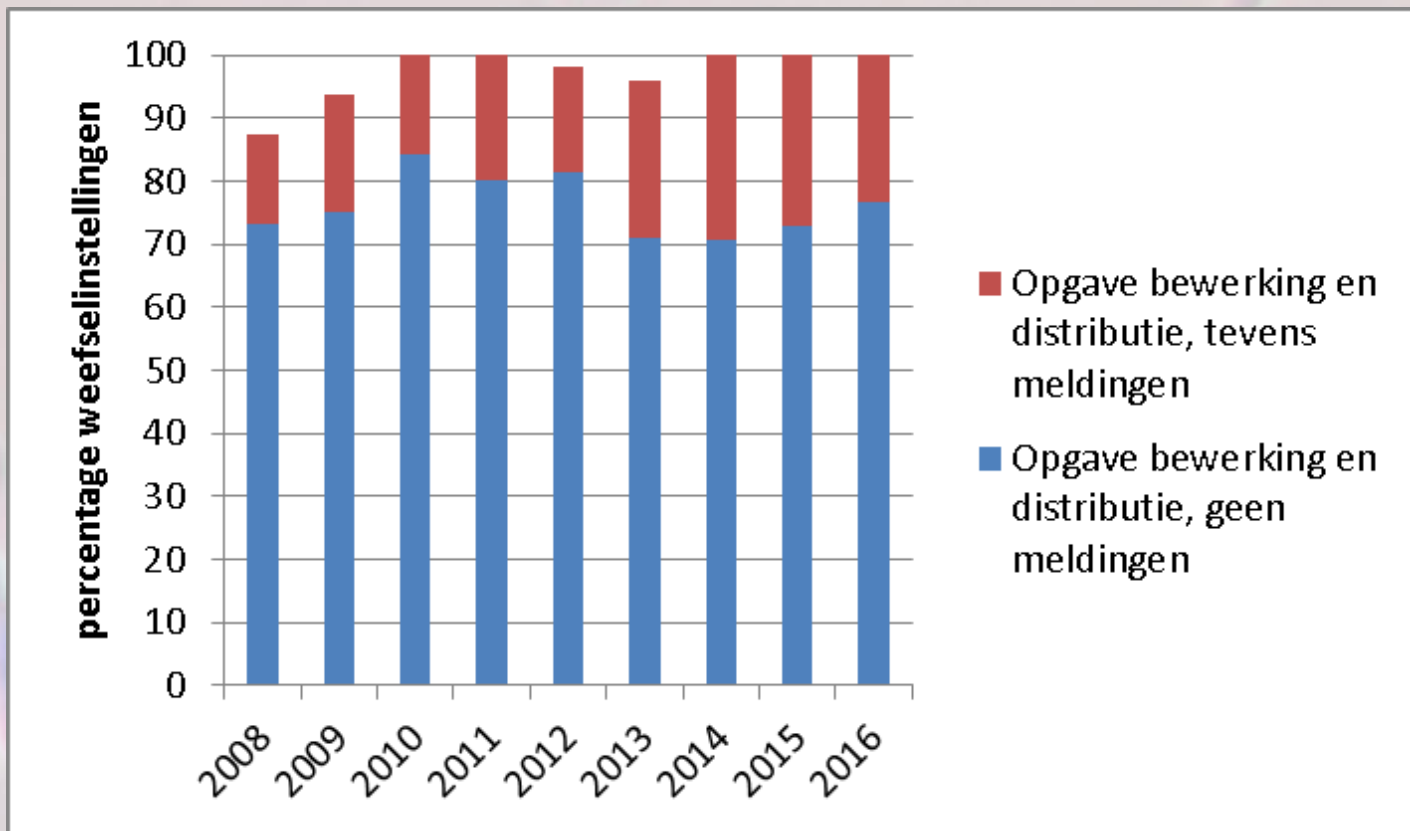


Parallelsessie ART

- **10 jaar ART biovigilantie: de resultaten**
- **Melden van voorvallen en bijwerkingen: KLEM standpunt ,oktober 2017**
- **EU data 2010-2014**
- **Dataverzameling: Kan het beter/anders?**

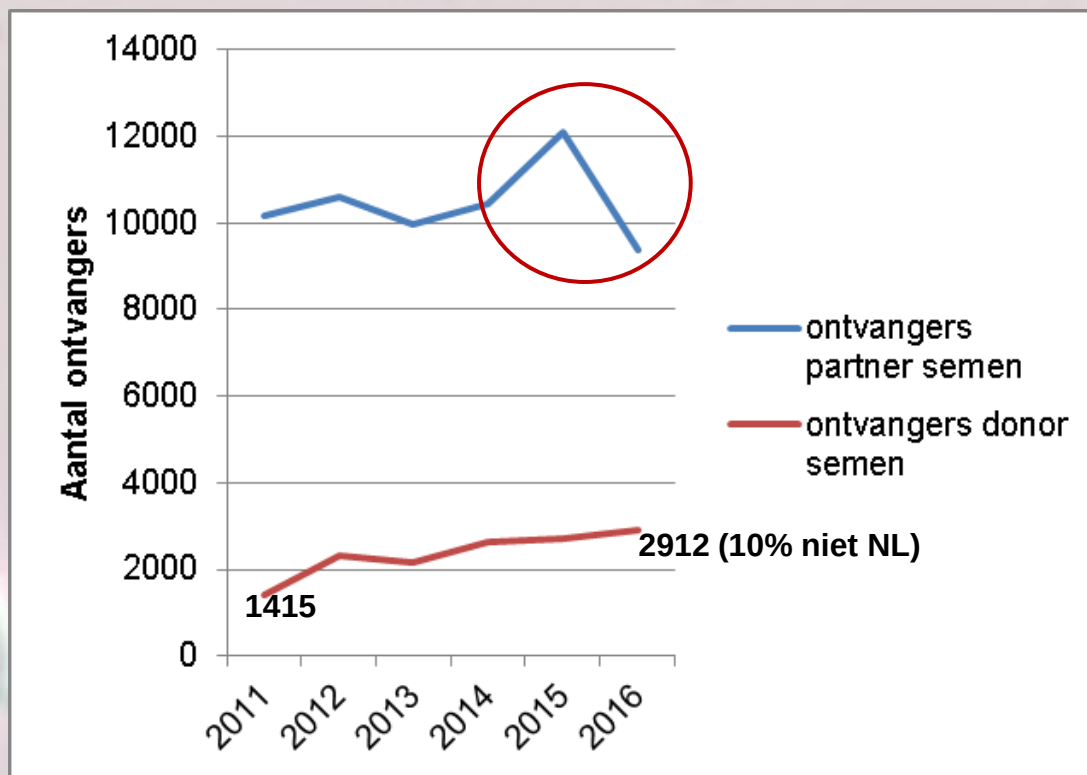


Participatie



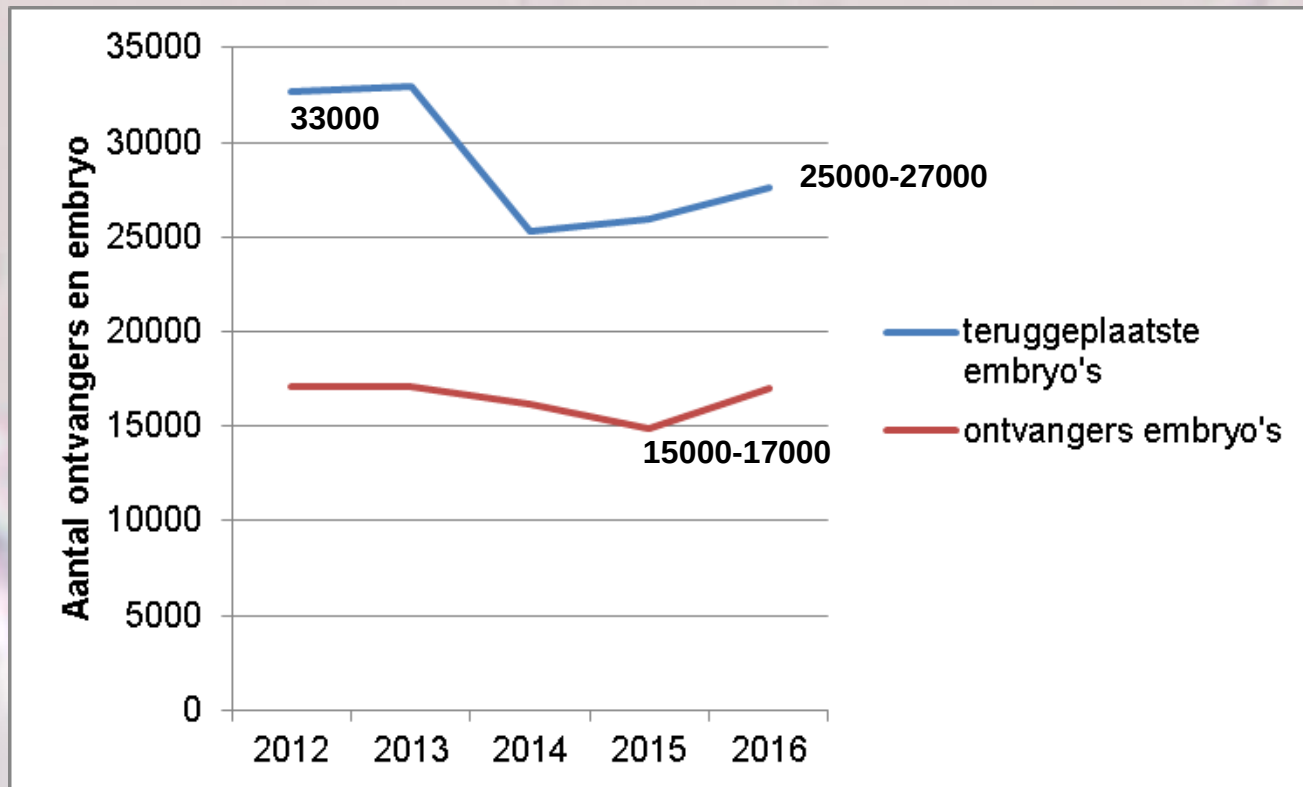


Aantal ontvangers van partner en donor semen in de periode 2011-2016



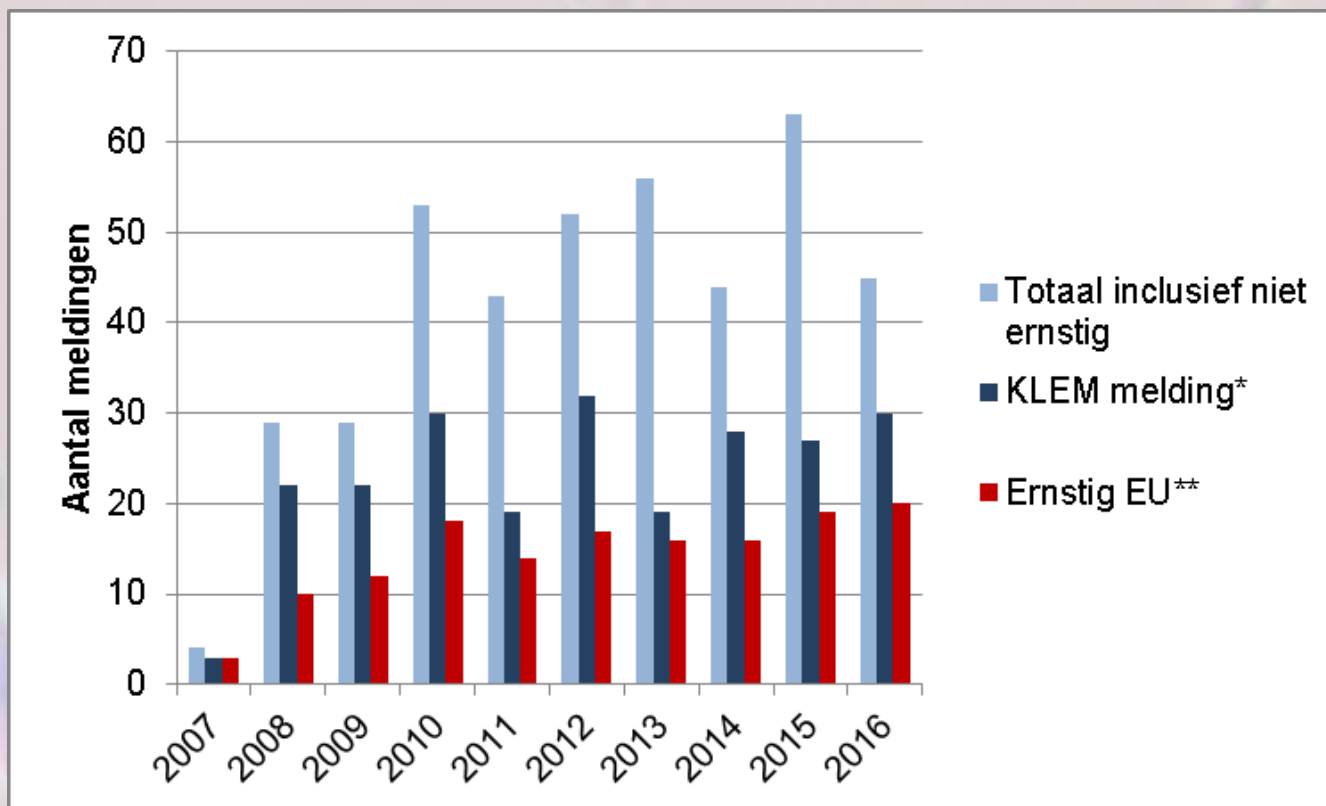


Aantal teruggeplaatste embryo's en ontvangers in de periode 2012-2016





Aantal meldingen van voorvallen bij ART in de periode 2007-2016





Hoofdstuk 4. Melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen

Artikel 4.1 Meldingsplicht

1. “Het laboratorium dient **ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen** die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit en de veiligheid van geslachtscellen en embryo's en mogelijk toe te schrijven zijn aan het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van de geslachtscellen en/of embryo's en cellen, en die zijn vastgesteld tijdens of na de klinische toepassing te onderzoeken, registreren en te melden aan de bevoegde autoriteiten” (EU richtlijn 2004/23/EG).

2. “Alle personen en organisaties die geslachtscellen of embryo's verkrijgen, distribueren of toepassen, beschikken over procedures voor het onverwijld melden aan weefselinstellingen van iedere ernstige bijwerking bij de **levende donor** die van invloed kan zijn op de kwaliteit en veiligheid van geslachtscellen of embryo's en van iedere ernstige bijwerking die tijdens en **na de klinische toepassing** wordt waargenomen en verband kan houden met de kwaliteit en veiligheid van geslachtscellen of embryo's” (EU richtlijn 2006/86/EG, art. 5).



Hoofdstuk 4. Melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen

Vervolg 2. De definities van meldenswaardige ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen zijn:

a. “ernstige bijwerking”:

- “een onbedoelde reactie, met inbegrip van een overdraagbare ziekte, bij de donor of de ontvanger in verband met het verkrijgen of het toepassen op de mens van weefsels en cellen, die dodelijk is, levensgevaar oplevert, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, dan wel leidt tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt” (EU richtlijn 2004/23/EG);
- *“geboorte van een kind met een ernstige genetische aandoening na ART met niet-partner geslachtscellen en gedoneerde embryo’s”*

b. “ernstig ongewenst voorval”:

- “een ongewenst voorval in verband met het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van weefsels en cellen, dat voor een patiënt besmetting met een overdraagbare ziekte, overlijden, levensgevaar, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg kan hebben, dan wel zou kunnen leiden tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt” (EU richtlijn 2004/23/EG);



Hoofdstuk 4. Melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen

- “bij geassisteerde voortplanting wordt elke verkeerde identificatie of verwisseling van geslachtscellen of embryo's als een ernstig ongewenst voorval beschouwd” (EU richtlijn 2006/86/EG).
- “een voorval waarbij ongeschikte geslachtscellen of embryo's zijn vrijgegeven voor klinisch gebruik (ook als ze niet gebruikt zijn)” (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
- “een voorval dat gevolgen kan hebben voor andere patiënten of donoren vanwege het gezamenlijk of gelijktijdig gebruik van diensten, methoden, essentiële apparatuur, technische voorzieningen, reagentia en/of materialen of donoren” (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014). Bijvoorbeeld kruiscontaminatie of uitval van een apparaat waarbij materiaal van meerdere patiënten wordt beschadigd of verloren gaat.
- “een voorval dat resulteert in het verlies van de traceerbaarheid van geslachtscellen of embryo's” (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
- “contaminatie of kruiscontaminatie” (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
 - waarbij als meldenswaardige contaminatie of kruiscontaminatie de bacteriële en virale infectieziekten genoemd in het NVOG/KLEM/NVMM Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties (2015) (SGVI-2015) wordt aangehouden (deze norm),
- “Verlies van geslachtscellen of embryo's als gevolg van een ongeval (bijvoorbeeld door uitval van essentiële apparatuur, onbedoeld weggooien of fouten tijdens het manipuleren) die resulteren in het totale verlies van de kans op zwangerschap van een cyclus” (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
 - waarbij de definitie van een “cyclus” is: de totale behandelcyclus van een eicelpunctie en “verse” embryo transfer inclusief eventuele “frozen embryo transfer” cycli (deze norm).



Hoofdstuk 4. Melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen

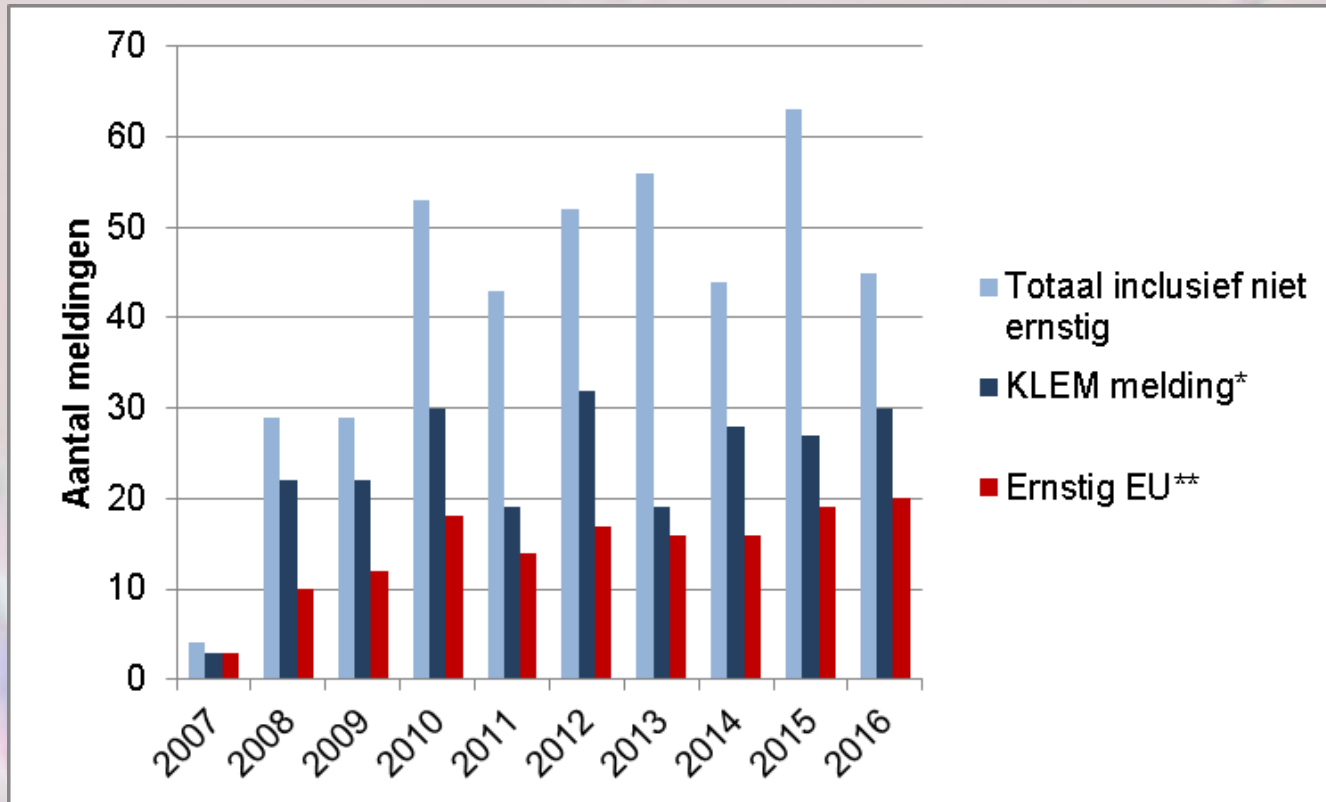
3. Alleen ernstige bijwerkingen die redelijkerwijs beschouwd kunnen worden als veroorzaakt door de toegepaste geslachtscellen of embryo's, of door het verkrijgingsproces in geval van een donor moeten worden gemeld (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014).

4. Alleen ernstige voorvallen die de kwaliteit en veiligheid van gameten en/of embryo's mogelijk hebben aangetast moeten worden gemeld (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014).

5. Het staat laboratoria vrij om minder ernstige bijwerkingen en voorvallen te melden die niet voldoen aan de onder punt 4 vermelde definities aan TRIP (niet verplicht dus).

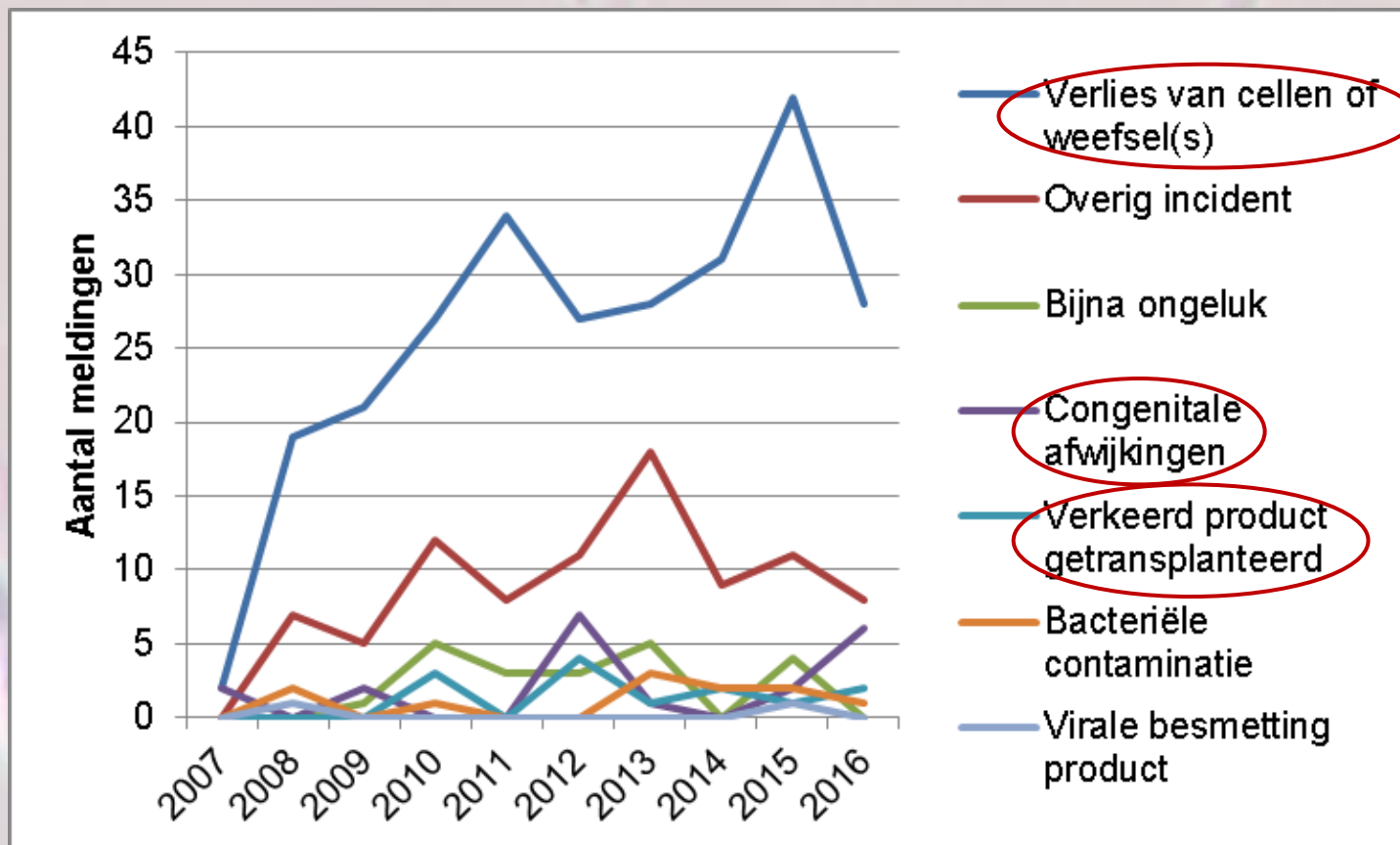


Aantal meldingen van voorvallen bij ART in de periode 2007-2016



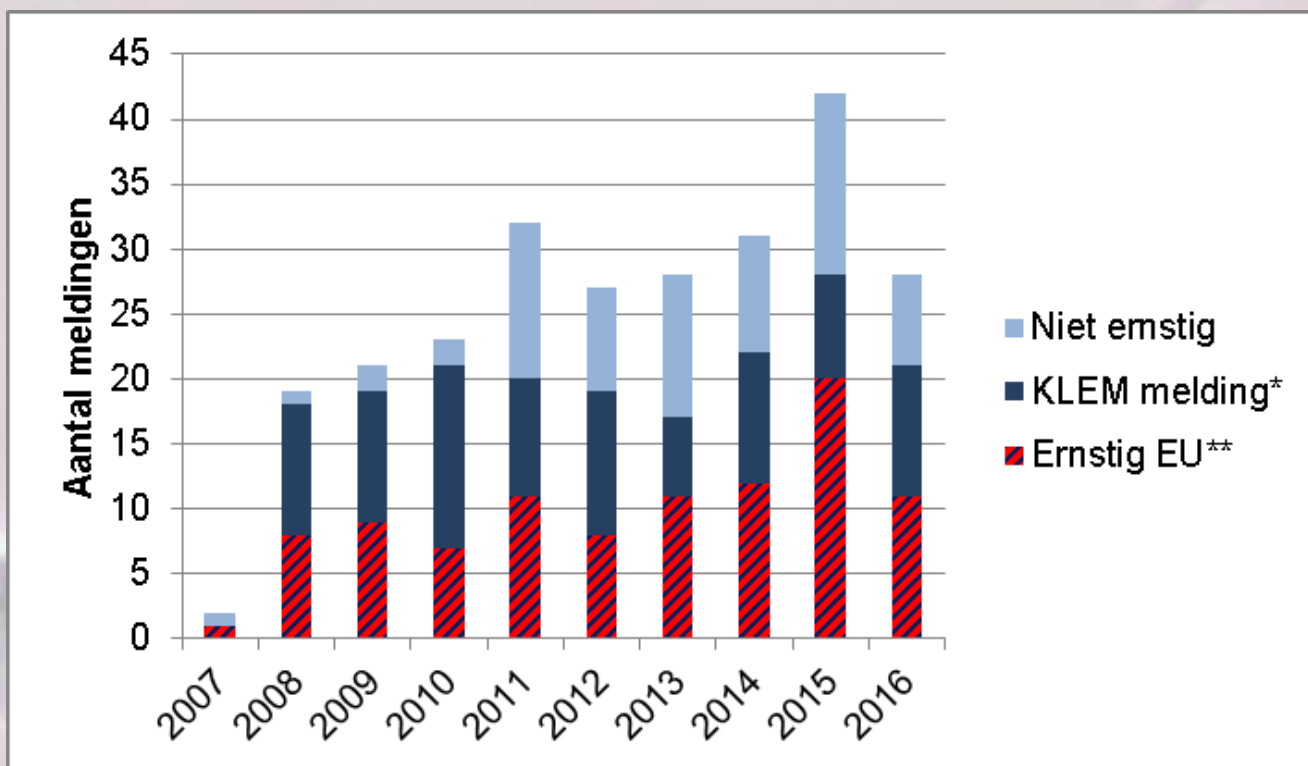


Aantal meldingen per categorie voorval bij ART in de periode 2007-2016





Aantal meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' bij gameten, embryo's en gonadaal weefsel in de periode 2007-2016



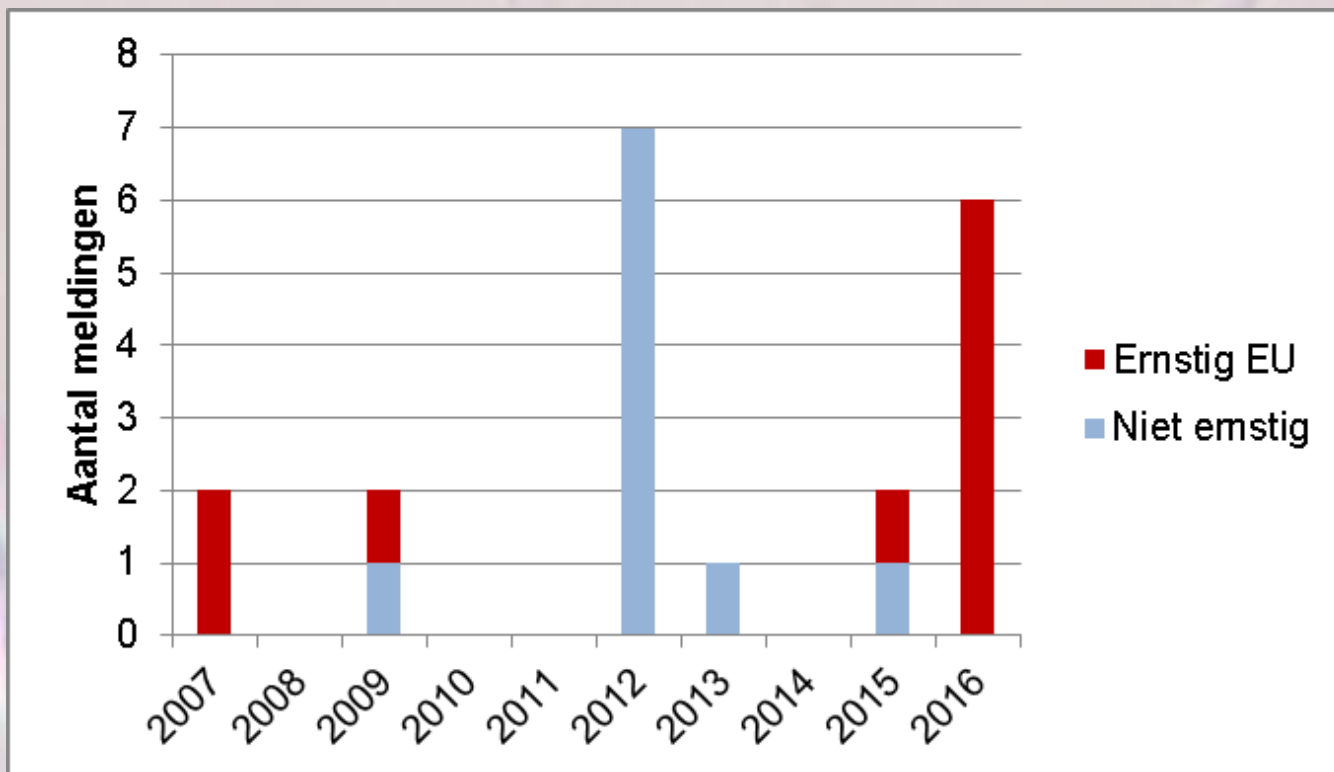


Ernstige meldingen in de categorie 'Verlies van cellen of weefsel(s)' EU (SoHO V&S)

- Het voorval heeft geleid tot het verlies van onvervangbare autologe weefsels of cellen of ontvangerspecifieke allogene weefsels of cellen
- Het voorval heeft geleid tot het verlies van een significant aantal niet ontvangerspecifieke allogene weefsels of cellen
- Het voorval heeft geleid tot het verloren gaan van een gehele voortplantingscyclus



Aantal meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2007-2016





Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2007-2016

Na gebruik van donor semen, donor drager

- 6 autosomaal recesieve aandoeningen

Na gebruik van donor semen, denovo mutatie

- 3 autosomaal dominante aandoeningen

Na gebruik van donor semen, genetische component onzeker

- 2 meldingen



Meldingen in de categorie 'Congenitale afwijking' in de periode 2007-2016

Na gebruik van donor semen, chromosomaal

- 2x trisomie, 1 x triploidie

Na gebruik van donor semen, embryonale ontwikkeling

- 5 aangeboren defecten

Na PGD, partner gameten

- 1 misdiagnose (kans 2%)



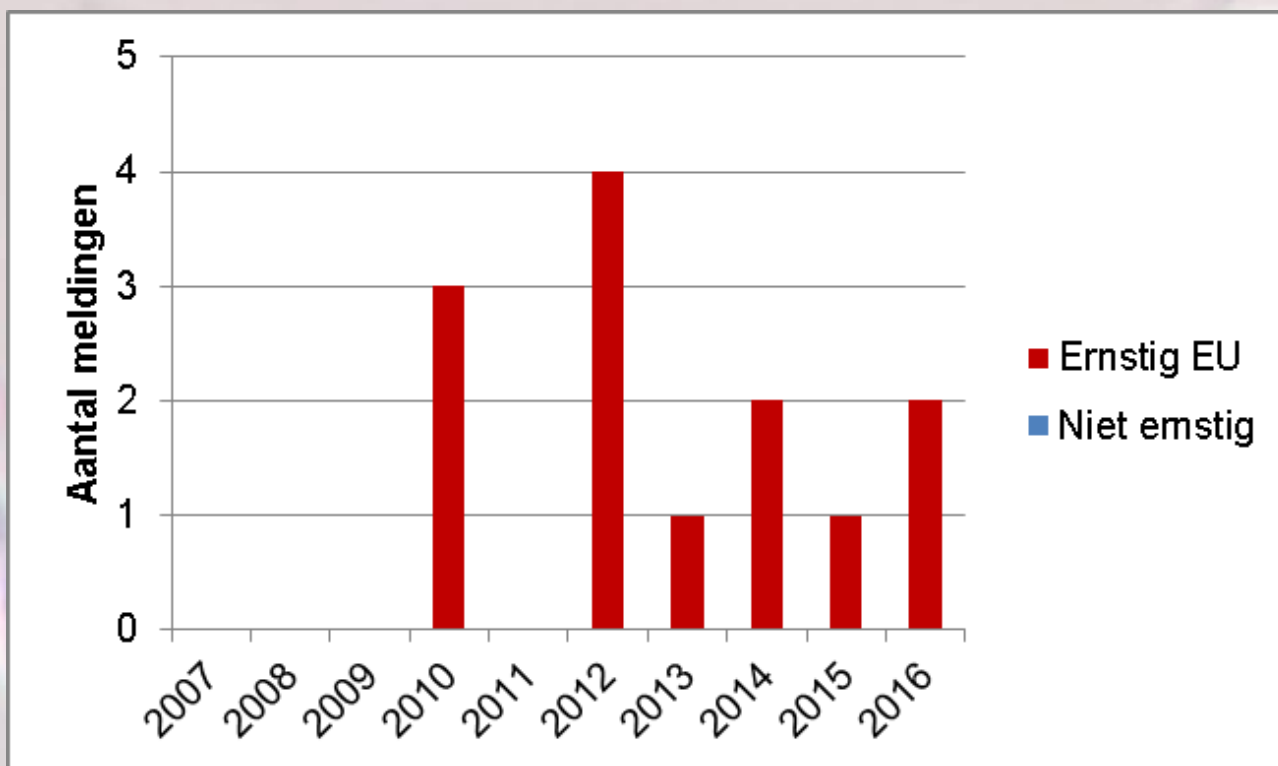
Melden in de categorie 'Congenitale afwijking'

Meldcriteria die van toepassing kunnen zijn

- De geboorte van een neonaat of het afbreken van een zwangerschap van een foetus met een genetische afwijking na donatie van gameten of embryo's van niet-partner donor(en)
- Bij een donor (niet partner) wordt een genetische afwijking vastgesteld na donatie van gameten of embryo's
- Het voorval kan gevolgen hebben voor andere ontvangers of donoren vanwege gemeenschappelijke procedures, diensten, materialen of donoren
- Weefsels/cellen die niet aan de vereisten voldeden zijn gedistribueerd en/of klinisch toegepast
- Het voorval heeft geleid tot een ernstige ongewenste bijwerking (graad 2,3,4)

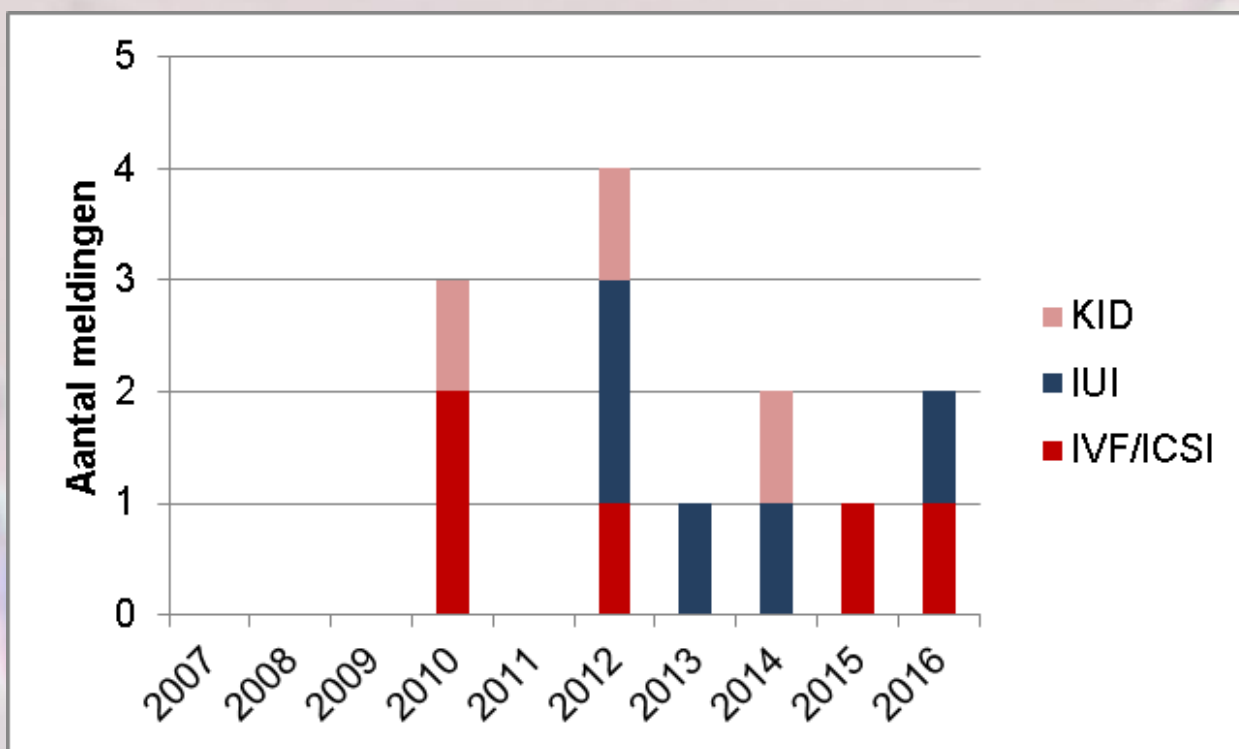


Aan meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' bij gameten en embryo's in de periode 2007-2016





Aantal meldingen in de categorie 'Verkeerd product getransplanteerd' bij gameten en embryo's in de periode 2007-2016





Bevindingen en aanbevelingen in de periode 2007-2016

Onderwerp	Bevindingen	Aanbevelingen
Melden en meldingsbereidheid	5	2
Verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel	4	3
Bereiden van eigen media	1	1
Transport van gameten en zygoten	2	2
Alarm- en failsafe systemen	2	1
Onderhoud en reparaties	1	1
Technische fouten	3	2
Identificatiefouten	4	3
Bewerkingsfouten	2	2
Bacteriële contaminaties	1	1
Congenitale en genetische afwijkingen	2	2
Semen donatie	2	2
Donatiecomplicaties	0	1



5 jaars analyse in 2014

Tabel 39. Voorvallen bij IVF/ICSI behandelingen in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010- 2014	Gemiddeld per jaar
Aantal IVF/ICSI cycli met follikelpunctie*	15.621	15.401	15.392	13.795	13.150	73.359	14.672
Aantal embryo transfers (vers en cryo)*	22.494	21.221	21.623	21.281	21.078	107.698	21.540
Aantal voorvallen	47	42	39	42	36	206	41,2
Aantal ernstige voorvallen (EU)	18	14	15	16	15	78	15,6
Aantal ernstige voorvallen per 1000 cycli	1,2	0,9	1,0	1,2	1,1	1,1	1,1

* NVOG IVF-cijfers 2010-2014



5 jaars analyse in 2014

Tabel 40. Voorvallen en bijwerkingen bij IUI/KID behandelingen in de periode 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Totaal 2010- 2014	Gemiddeld per jaar
Aantal IUI/KID cycli	32.306	39.363	40.507	38.139	41.760	192.075	38.415
Aantal ontvangers	10.549	16.568	24.109	12.132	13.089	76.447	15.289
Aantal voorvallen	6	1	13	14	8	42	8,4
Aantal ernstige voorvallen (EU)	0	0	2	1	3	6	0,8
Aantal ernstige voorvallen per 1000 cycli	0	0	0,05	0,03	0,07	0,03	0,03
Aantal bijwerkingen	1	1	0	0	1	3	0,6
Aantal ernstige bijwerkingen	0	1	0	0	1	2	0,4
Aantal ernstige bijwerkingen per 1000 cycli	0	0,03	0	0	0,02	0,01	0,01



5 jaars analyse in 2014

Tabel 50. Ernstige voorvallen in relatie tot bewerking, transplantatie of behandelcyclus in de periode 2010-2014

Weefsel- of celtype	Indicatie aantal ernstige voorvallen	Per 1000
Gameten, embryo's of gonadaal weefsel	1,1	IVF/ICSI cycli met follikelpunctie
	0,03	IUI/KID cycli
Hematopoëtische stamcellen	3,0	Onverwante stamceltransplantaties*
	1,0	Verwante stamceltransplantaties*
	1,2	Autologe stamceltransplantaties**
Bot en andere musculoskeletale weefsels	0,2	Bewerkte heupkoppen
	1,4	Bewerkte autologe schedelbotlappen
	11,2	Autologe chondrocyten biopsieën
	2,0	Bewerkte pezen
Oculaire weefsels	1,7	Bewerkte cornea
Cardiovasculaire weefsels	2,3	Bewerkte hartkleppen

* Beenmerg, perifere bloedstamcellen en navelstrengbloed

** Beenmerg en perifere bloedstamcellen



5 jaars analyse in 2014

Tabel 51. Ernstige bijwerkingen in relatie tot distributie, transplantatie of behandelcyclus in de periode 2010-2014

Weefsel- of celtype	Indicatie aantal ernstige bijwerkingen	Per 1000
Gameten, embryo's of gonadaal weefsel	0,01	IUI/KID cycli
Hematopoëtische stamcellen	2,0	Onverwante stamceltransplantaties*
	1,0	Verwante stamceltransplantaties*
	0,4	Autologe stamceltransplantaties**
Bot en andere musculoskeletale weefsels	0,2	Gedistribueerde heupkoppen
	9,6	Gedistribueerde autologe schedelbotlappen
	0,5	Gedistribueerde pezen

* Beenmerg, perifere bloedstamcellen en navelstrengbloed

** Beenmerg en perifere bloedstamcellen

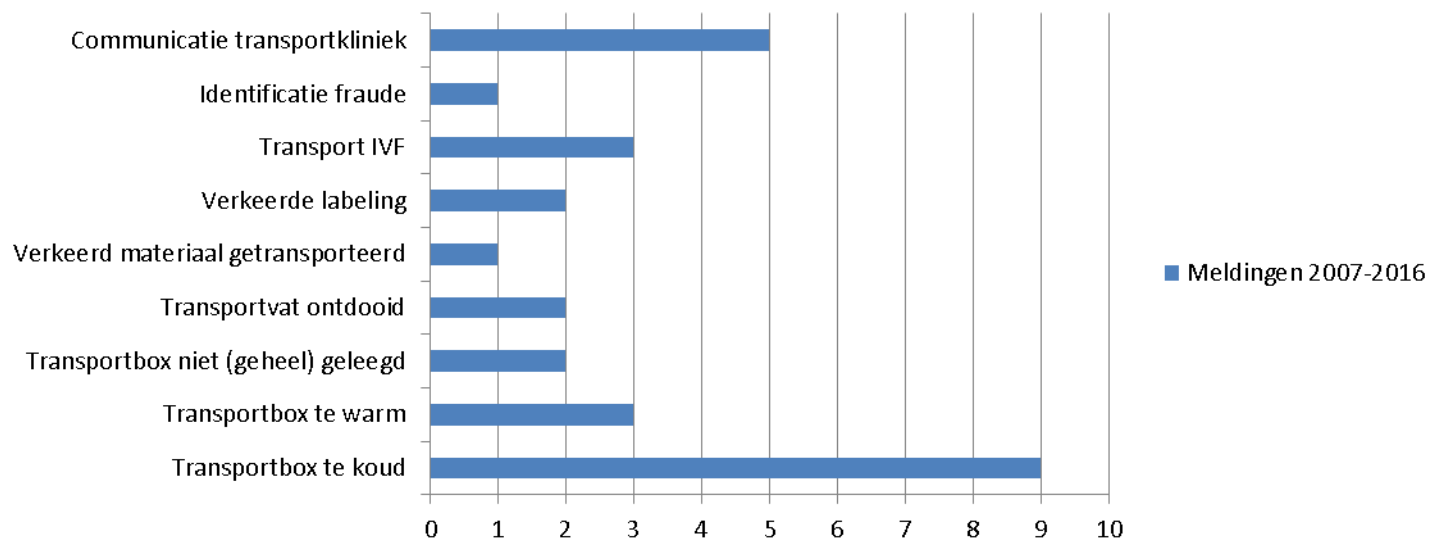
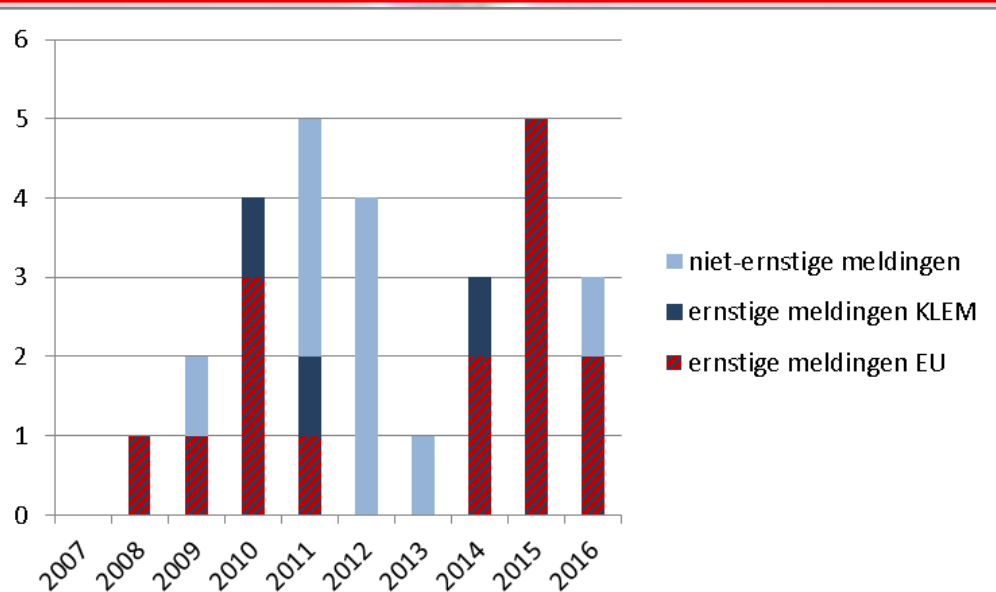


Bevindingen en aanbevelingen in de periode 2007-2016

Onderwerp	Bevindingen	Aanbevelingen
Melden en meldingsbereidheid ✓	5	2
Verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel ✓	4	3
Bereiden van eigen media ✗	1	1
Transport van gameten en zygoten	2	2
Alarm- en failsafe systemen	2	1
Onderhoud en reparaties	1	1
Technische fouten	3	2
Identificatiefouten	4	3
Bewerkingsfouten	2	2
Bacteriële contaminaties	1	1
Congenitale en genetische afwijkingen	2	2
Semen donatie	2	2
Donatiecomplicaties	0	1



Meldingen transport





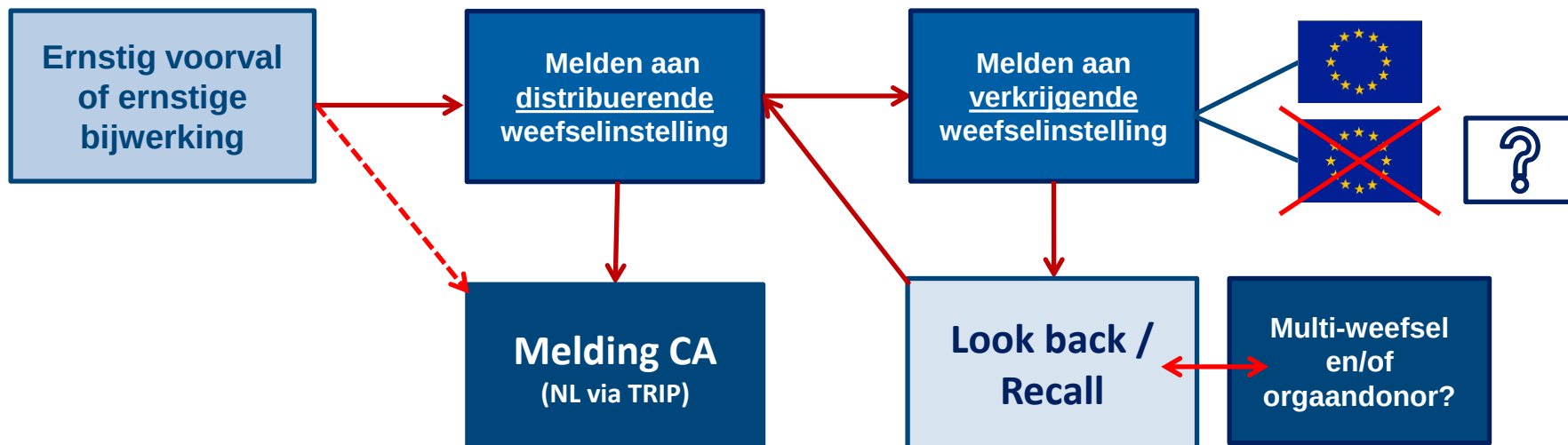
Melden aan de CA in de EU

Weefselinstelling



De bewerkende weefselinstelling meldt bij CA in eigen land

Ziekenhuis/kliniek/behandelaar



De distribuerende weefselinstelling en eventueel het ziekenhuis meldt bij CA in eigen land



Bevindingen en aanbevelingen in de periode 2007-2016

Onderwerp	Bevindingen	Aanbevelingen
Melden en meldingsbereidheid ✓	5	2
Verlies van gameten, embryo's of gonadaal weefsel ✓	4	3
Bereiden van eigen media ✗	1	1
Transport van gameten en zygoten ✓	2	2
Alarm- en failsafe systemen ✗	2	1
Onderhoud en reparaties ✗	1	1
Technische fouten ✗	3	2
Identificatiefouten ✗	4	3
Bewerkingsfouten ✗	2	2
Bacteriële contaminaties ✗	1	1
Congenitale en genetische afwijkingen ✓	2	2
Semen donatie ✗	2	2
Donatiecomplicaties	0	1



Melden in de categorie 'Donatiecomplicatie'

'Common approach for reportable serious adverse events and reactions as laid down in the tissues and cells Directive 2004/23/EC, version 2.3 (2014)'

- Ovarieel hyperstimulatiesyndroom als overreactie op het gebruik van ovulatie stimulerende medicatie
- Bijwerkingen die resulteren in schade aan de donor (o.a. ernstige nabloedingen, PID, blaaslesies, ovariumruptuur)

Donatiecomplicatie	2015		2016	
	Autologe eiceldonatie	Allogene eiceldonatie	Autologe eiceldonatie	Allogene eiceldonatie
OHSS*	7	0	1	0
Blaaslesie	1	0	1	1
PID**	0	2	0	1
Ovariumruptuur	0	0	0	1
Nabloeding	1	0	0	0



Melden aan de CA in de EU

Verkrijgende (weefsel)instelling

Ernstige
donatie
complicatie

Melding CA**
(NL via TRIP)

Melden aan
ontvangende
weefselinstelling*

→ Verplicht

* Indien relatie met
kwaliteit/veiligheid product of
product niet beschikbaar

- - - - - → Niet verplicht

** geen relatie met
kwaliteit/veiligheid
product

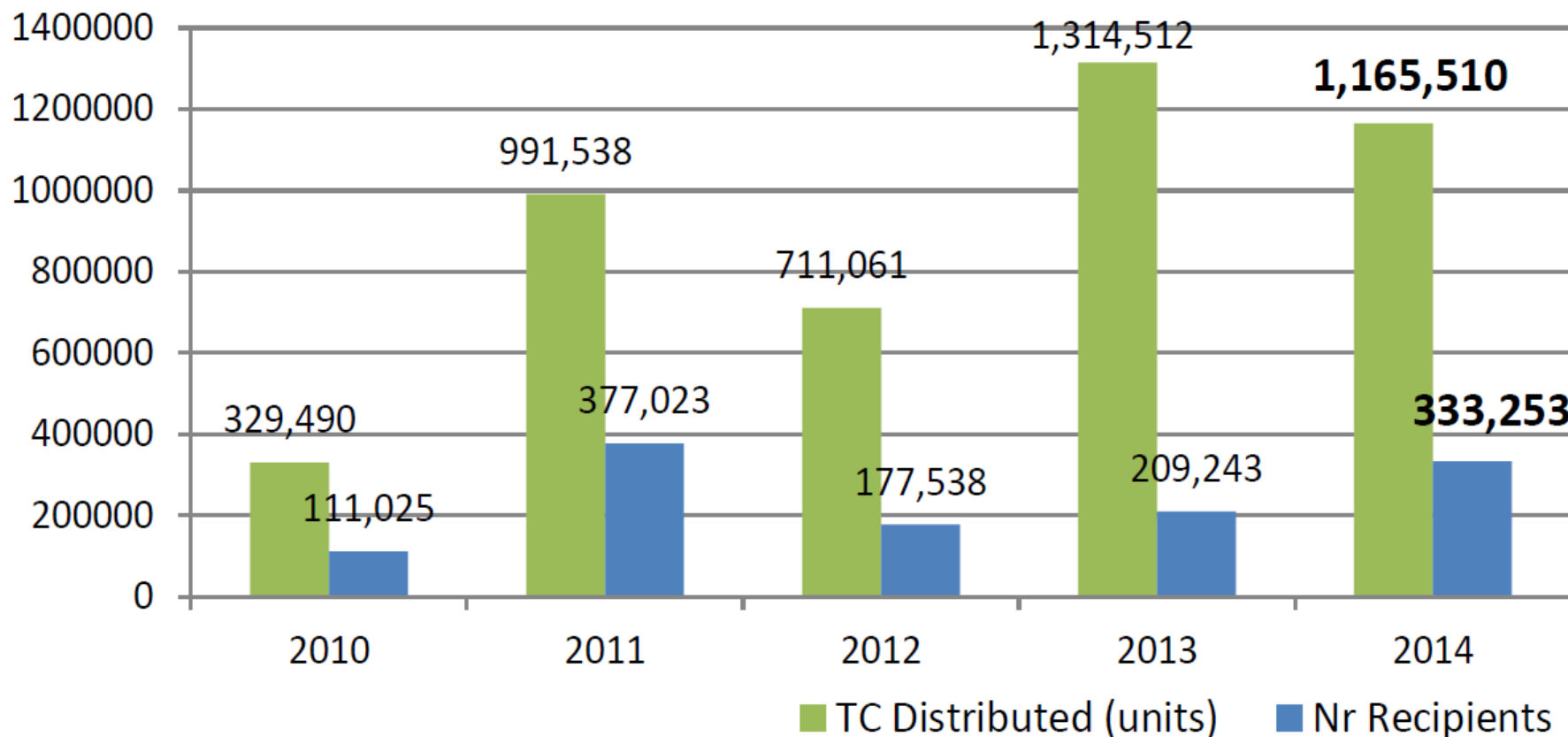
De verkrijgende (weefsel)instelling meldt bij CA in eigen land



EU data 2010-2014

Total number of tissues and cells distributed (units) and number of recipients of human tissues and cells: 2010-2014 comparative data

TC distributed and TC recipients: 2010-2014 data

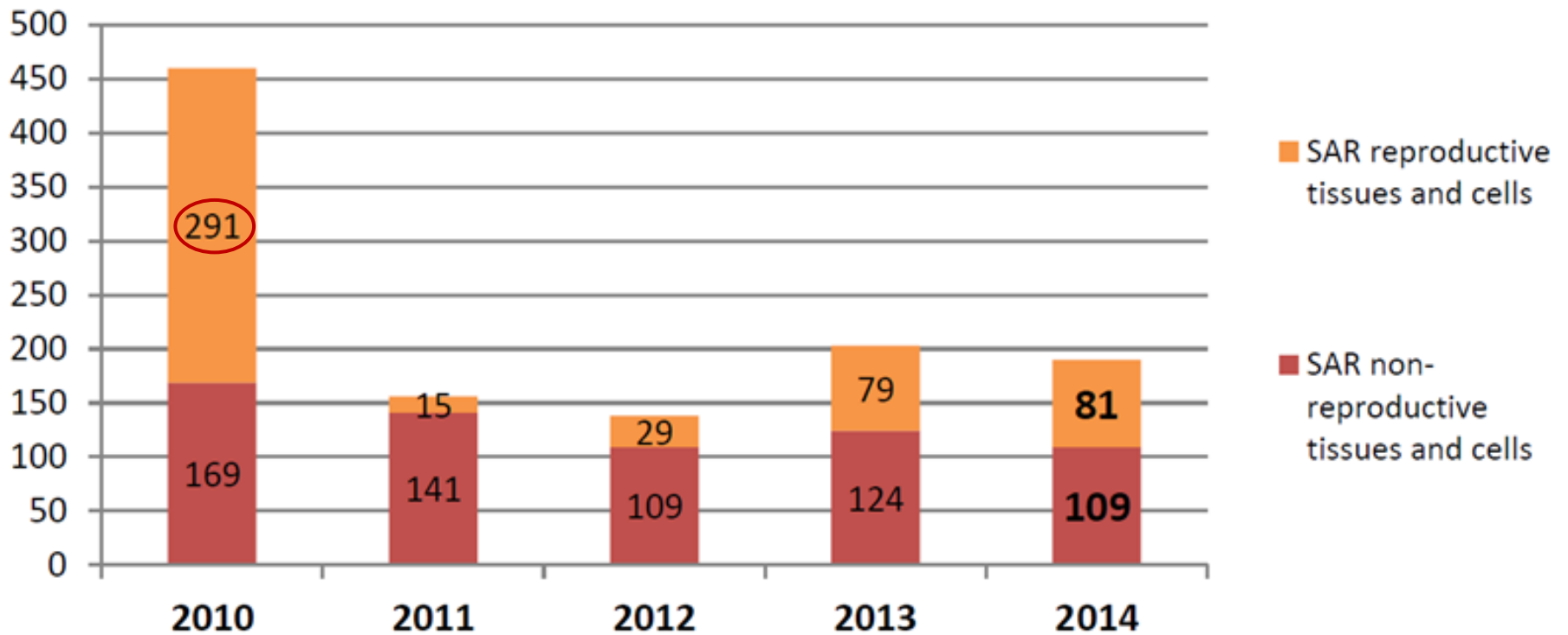




EU data 2010-2014

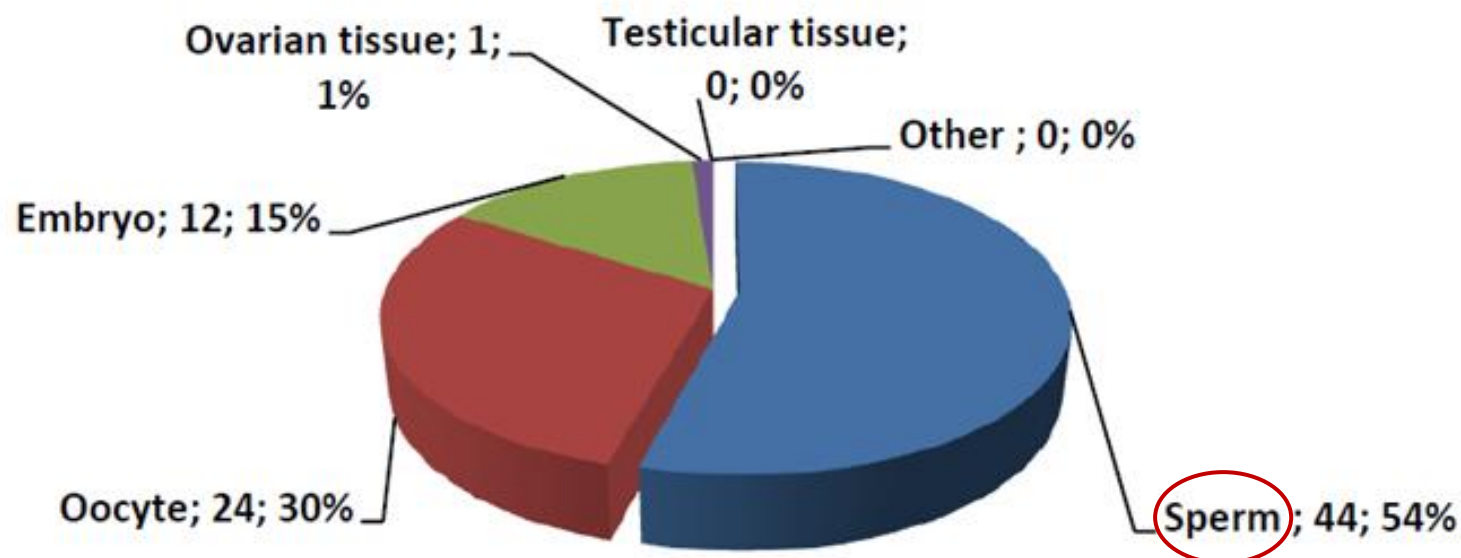
Total number of serious adverse reactions (SAR): 2010-2014 comparative data

Total SAR: 2010-2014 data





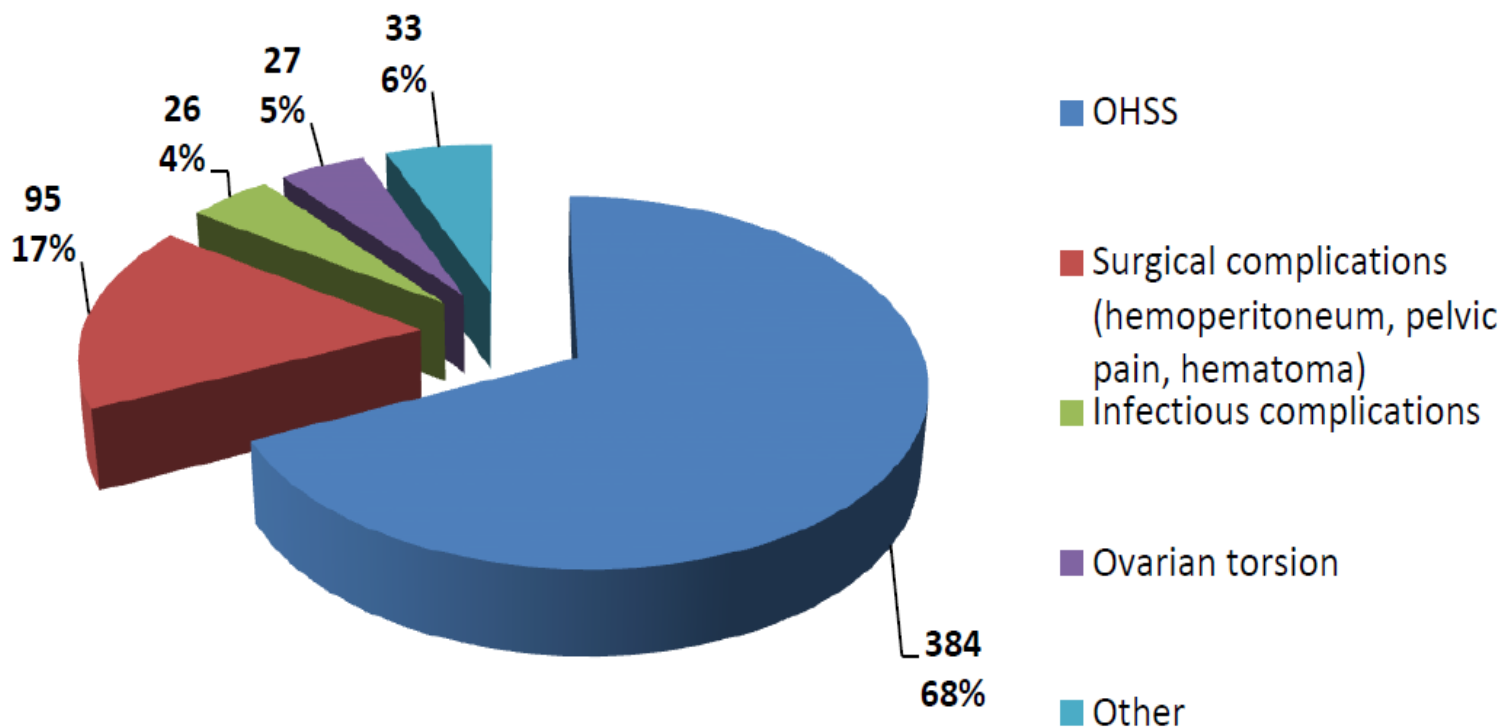
**Number of SAR for each type of reproductive cells
(absolute values and percentage from total SAR), 2014 data**





SAR in oocyte donors: total 565; 91% of total SAR in donors – 2014 data

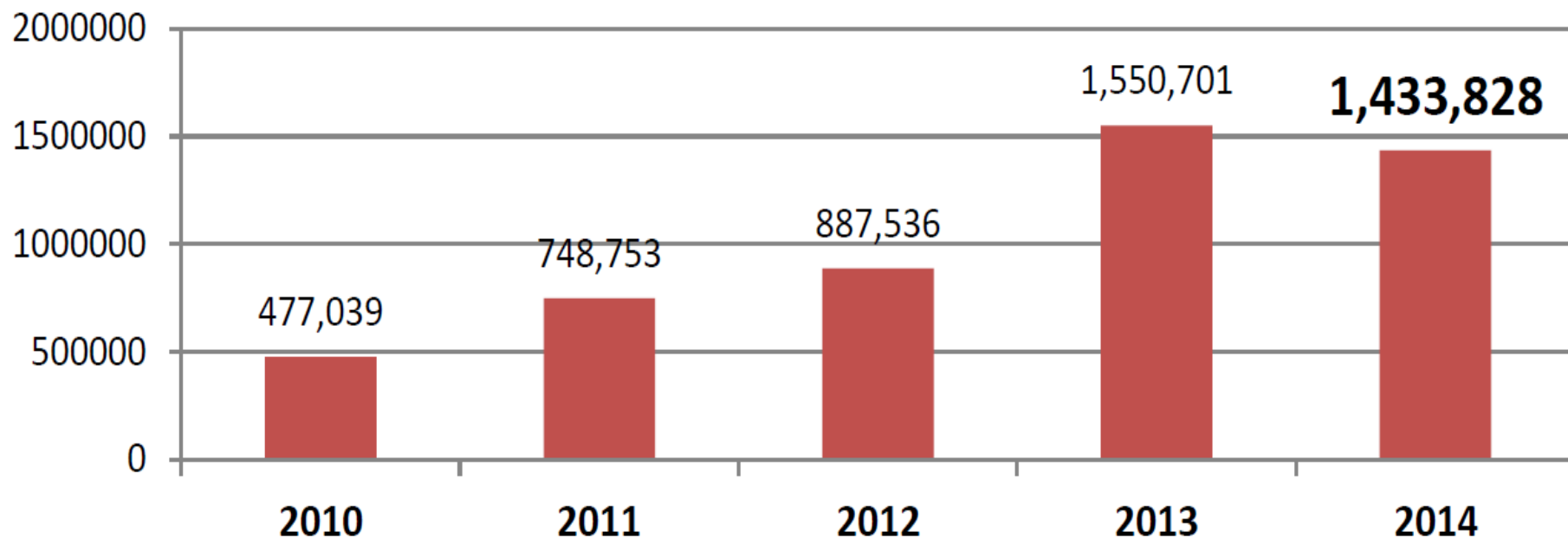
SAR in oocyte and other reproductive tissue donors: 2014 data



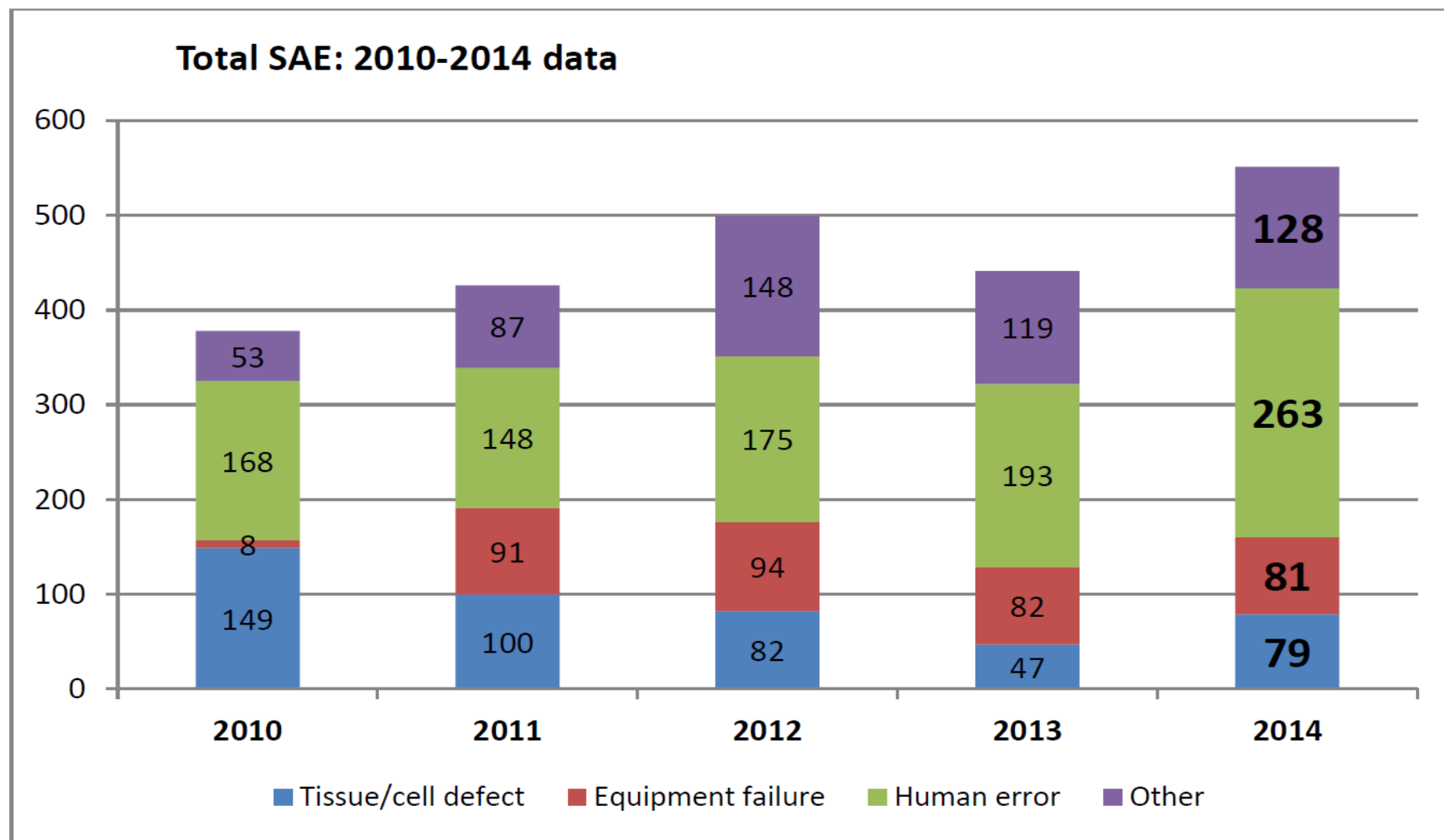


Total number of tissues and cells processed (units): 2010-2014 comparative data

TC processed: 2010-2014 data

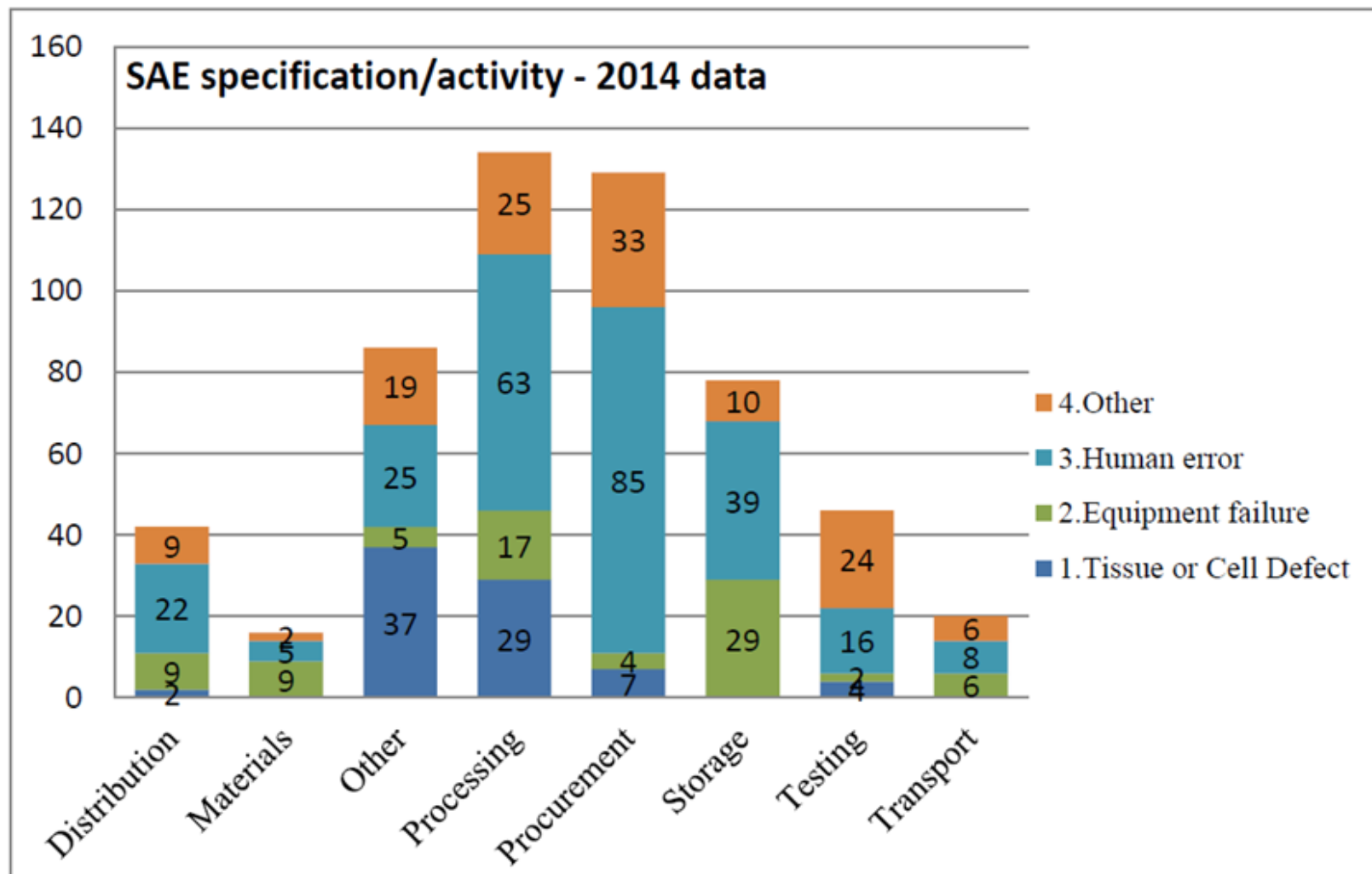


Total number of serious adverse events (SAE): 2010-2014 comparative data





SAE per type and activities - 2014 data





EU data verzameling

	Eurocet (mei)	EU (juni, verplicht)	TRIP(april)	Opmerkingen
Semen				
	partner donation	partner donation	partner vers (IVF-IUI) (NL-EU-non-EU) partner cryo (IVF-IUI) (NL-EU-non-EU)	verschil vers/cryo: donaties/rietjes
	non-partner donation	non-partner donation	donor vers (IVF-KID) (NL-EU-non-EU) donor cryo (IVF-KID) (NL-EU-non-EU)	
		general		general: geen onderscheid: partner/non-partner
Oöcyten				
	partner donation	partner donation	autoloog vers autoloog cryo	wel bewerkt niet gedistribueerd bewerkt en gedistribueerd
	non-partner donation	non-partner donation general	(cryo) oöcyten voor donatie	splisting vers/cryo
Embryo's				
	partner sperm donation	embryos (general)	partner, vers of cryo	opsplisting partner/donor?
	non partner sperm donation		donor semen, vers of cryo	opsplisting vers/cryo?
	non partner oocyt donation		donor oöcyt, vers of cryo	
	non partner oocyt and sperm donation or embryo donation		donor embryo, vers of cryo	
Ovarieel en testiculair weefsel				
	ovarian or testicular tissues (on tissue form, not ART form)	Other reproductive tissues and cells (e.g. ovarian or testicular tissue)	Ovarieel weefsel Testiculair weefsel	
MESA/PESE/TESE				
	sperm partner and partner donation	nonsperm partner and partner donation	nonSpermatozoa verkregen MESA/PESA/TESE	na Onderbrengen bij semen?



VERENIGING VOOR
KLINISCHE EMBRYOLOGIE



Bedankt!

