

# **Veilig en verantwoord werken met gameten in het lab**

**wat houdt dat in tegenwoordig**

Pim M.W. Janssens, Arnhem

*Trip, Leiden 2012*



**Rijnstate**

# Werken met gameten is 'anders'

- Er wordt ex vivo gewerkt met voortplantings-materiaal waaruit mensen voort worden gebracht
- Irreversibel proces met grote gevolgen
- Gevolgen manifesteren zich (veel) later – bij kinderen
- Voor laboratoria bijzonder nl. uitgifte van materiaal (verg. bloedtransfusie)





## Waarover gaat het:

- Cryopreservatie semen
- Semenanalyse, semenopwerking

### *Soorten cryopreservatie*

- *Homoloog: patiënten en mensen voor eigen belang*
- *Heteroloog: donoren (KID, KIE)*



**Handelson  
Handelson  
Kare Kraavenhof**



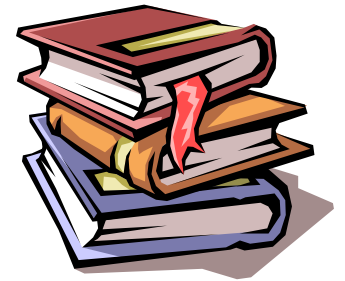
Rijnstate

# Bepalende ontwikkelingen gameetdonatie 1960 - nu

- sterk veranderende sociale omgeving:
  - afgenomen taboe, toegenomen openheid
  - KID van medisch naar sociaal
- minder vrijblijvende uitvoeringspraktijk
  - ingebed in nationale + Europese regelgeving

# Wetten, richtlijnen, protocollen accreditatie, vergunningen

- Wet Veiligheid Kwaliteit Lichaamsmateriaal
- Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006
- Wet Medische hulpmiddelen
- Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting
- Embryowet
- Europese Richtlijnen (2004/23/EG, 2006/17/EG, 2006/86/EG )
- Landelijk Protocol Semenbank
- Landelijk Protocol Intrauteriene inseminatie
- Richtlijn screening infectieziekten bij kunstmatige voortplanting
- NVOG-richtlijn Behandeling met donorzaad



**=> *Waarborg naar patiënt en maatschappij; praktische richtsnoeren***



# Wetten, richtlijnen, protocollen accreditatie, vergunningen



Volgens WVKL + Europese Richtlijnen erkenning vereist als:

- **weefselbank**

(gameten bewerkt, gepreserveerd, bewaard of gedistribueerd)

- **orgaanbank**

(gameten van donoren in ontvangst genomen)

⇒ **Orgaanbank is per definitie weefselinstelling (andersom niet)**

daarnaast is nog vergunning vereist als ‘donortestlaboratorium’



# Basaal vereist

*Deskundige, gemotiveerde,  
kwaliteitsbewuste mensen, adequate  
middelen en faciliteiten*

*en*

***Kwaliteitssysteem met  
procedures ter voorkoming van***

- **verlies**
- **verwisseling**
- **contaminatie**
- **gezondheidsschade bij moeder of kind**





# Hoe te bereiken ...

## *faciliteiten, veiligheidsgaranties*

### **Aparte in- en uitgifte balie voor patiënten en donoren**

discreet, in eigen 'huis'

instructie donoren (informed consent), instructie  
recipiënten

eenduidige identificatie, legitimatie

(t.a.v. kwaliteit) tijd semenproductie - verwerking < 1 uur  
(‘tijd telt’)



### **Aparte lab-ruimte ('low traffic area')**

gereguleerde toegang

aparte werkplekken ('een semen-een werkplek')



### **Producten zijn 'medische hulpmiddelen'**

gelabelde materialen

gevalideerd, traceerbaar op batchniveau, bewaarduur 30 jr.

### **Feilloze administratie**

'alles' vastgelegd en traceerbaar

afscherming privacy gevoelige info

bewaarduur 80 jaar



### **Permanent en periodiek overzicht**

registratie zwangerschappen

jaarplan, -verslag, managementreview



# Kwaliteit

## *in stand houden en verbeteren*

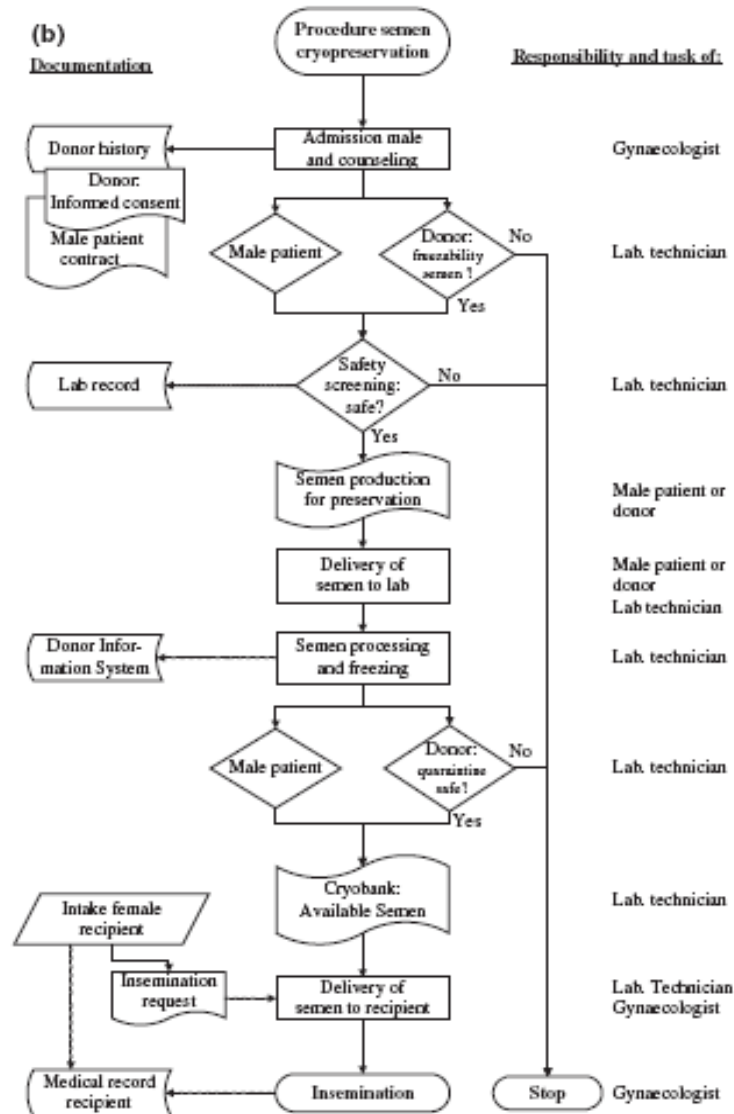
- Periodiek overleg & instructie
- Kwaliteitsrondzendingen
- Audits, interne en externe
- Retrospectieve risicoanalyse (melding en registratie van afwijkingen)
- Prospectieve risicoanalyse & risicomanagement
- Accreditatie en vergunningverlening (IGZ)



# Risicoanalyse *aanpak*



# Vorbereitung 1: *het proces*



# Risicoanalyse: *uitvoering*

*Tezamen doorlopen van het proces, bespreken, beschrijven (kort) en scoren per stap en faalsoort:*

- wat er mis kan gaan, met oorzaak en gevolg
- de kans daarop
- de ernst ervan
- de detectiekans van een falen
- eventuele borging (later in proces)
- vereiste actie (ja/nee)



# Stap voor stap scoren (vlg. FMEA)

3.1 De analist haalt het semen op. Het nieuw aangeleverde semen, en de vragenlijst, worden in het FL geplaatst op de voor deze donor geprepareerde aparte werkplek. Hierbij wordt gecontroleerd of de kleuren(combinatie) overeenstemt met wat voor deze donor is gekozen /vastgelegd aan de hand van de informatie op de donorkaart.

<i>mogelijk falen</i>	<i>oorzaak</i>	<i>mogelijk gevolg</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>R</i>	<i>D</i>	<i>geborgd?</i>	<i>actie</i>	<i>wie</i>
verkeerd semen op verkeerde werkplek	vergissing, onvoldoende controle	foute donoridentificatie donor in verkeerde kleur; verlies semen	3	9	27	m/h	ja	Nee fout kan blijken uit codes, of bij volgend semen dat wordt bewerkt	

3.2 De analist neemt met een disposable zuiger-pipet met plunjer een klein beetje monster (10 µl) van het semen, en onderzoekt hierin de concentratie en motiliteit van de spermatozoën d.m.v. een snelle microscopische inspectie. (Vereisten: zie boven bij ontvangst en intake donoren). Indien een semenmonster niet voldoet aan de vereisten, wordt dit doorgegeven aan de afd. Andrologie/PD en het monster weggegooid, tenzij er in goed overleg met de Andrologie/PD gegrond bezwaren hiertegen zijn.

<i>mogelijk falen</i>	<i>oorzaak</i>	<i>mogelijk gevolg</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>R</i>	<i>D</i>	<i>geborgd?</i>	<i>actie</i>	<i>wie</i>
geen schone pipettip	slordigheid	contaminatie	1	9	18	1	nee	nee	
onjuist semenonderzoek	onkunde/haast	onterecht goedkeuren	2	7	14	1	nee	nee	

3.3 De analist stelt het volume van het semenmonster vast, en mengt het semenmonster met de bij het volume van het monster vereiste hoeveelheid invriesmedium.

<i>mogelijk falen</i>	<i>oorzaak</i>	<i>mogelijk gevolg</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>R</i>	<i>D</i>	<i>geborgd?</i>	<i>actie</i>	<i>wie</i>
geen schone materialen	slordigheid	contaminatie	1	9	9	1	nee	nee	
geen invriesmedium toegevoegd	vergissing	verlies semen ernst afh. van sementype	1	6/9	6/9	h	ja	nee	



# Risicoanalyse *resultaten*

## *Exceltabel in volgorde van processtappen*

Punt	mogelijk falen	mogelijk gevolg	Kans 0-10	Ernst 0-10	Risico 0-100	Detectiekans	Bedrijfsrisico	Borging
1,1	identificatie man	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja
1,2	identificatie man	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja
	verwisseling monster	onterecht goedkeuren	2	8	16	m	4	nee
1,3	niet snel genoeg bellen	ten onrechte doorgaan	2	4	8	h	1	ja
	positieve uitslag	accepteren en invriezen	2	9	18	h	4	ja
1,4	identificatie man	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	
	onjuiste gegevensverstrekking of notitie	onterecht goedkeuren	2	8	16	m/l	4	nee
1,5	identificatie man	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja
	uitlekken							
	persoonsgegevens donor verlies identificerende gegevens donor	bekend raken donor elders niet meer kunnen achterhalen	1	9	9	h	3	nee
	gegevens donor	donoridentiteit	1	9	9	h	1	ja
1,6	identificatie fout	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja
	verkeerd begrijpen informatie of vragen	onterechte acceptatie, verkeerde verwachtingen donor	2	7	14	m	1	nee
	identificatie of verkeerd							
1,7	begrijpen	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja
	opzettelijk of onbedoeld fout invullen	foute informatie naar behandelaar en KID kind	2	7	14	m	1	nee
1,8	foute keus code (duplo)	verwarring in DIS	2	8	16	h	1	ja

# Risicoanalyse *resultaten*

## *Exceltabel in volgorde van risico's*

punt	mogelijk falen	mogelijk gevolg	Kans 0-10	Ernst 0-10	Risico 0-100	Detectiekans	Bedrijfsrisico	Borging
4,1	foutief doorgeven behoefte positieve uitslag ten onrechte acceptatie donor	niet voorradig zijn rietjes ter plekke accepteren en invriezen onterechte acceptatie	4 2 2	5 9 9	20 18 18	h h m	1 4 4	nee/ja kan normaliter snel hersteld worden ja nee
2,1	verwarring identiteit donor	foutief geven code	2	9	18	m	4	ja
3,1	foute kleur eerste maal foute kleur bij vervolg werkplek niet geheel schoon van ander donormateriaal	foutieve identificatie donor met meerdere kleuren contaminatie	2 2 2	9 9 9	18 18 18	h h m	1 1 4	ja ja nee
3,3	foute code toekenning niet goed opruimen	foute identificatie	2	9	18	h	1	ja
3,4	sealapparaat verkeerd semen op	2 kleuren gesealde reitjes foute donoridentificatie, verlies	2	9	18	h	4	ja
3,5	verkeerde werkplek	semen	2	9	18	m/h	4	ja
3,6	geen schone pipettip dezelfde pipet	contaminatie contaminatie	2 2	9 9	18 18	h h	4 4	ja ja



# Risicoanalyse *resultaten*

## *Exceltabel in volgorde van kans op falen*

punt	mogelijk falen	mogelijk gevolg	Kans 0-10	Ernst 0-10	Risico 0-100	Detectiekans	Bedrijfsrisico	Borging
4,1	foutief doorgeven behoefte langer duren aanlevering	niet voorradig zijn rietjes ter plekke achteruitlopen semenkwaliteit van nr. 1	4	5	20	h	1	nee/ja kan normaliter snel hersteld worden
2,4	semen geen ideale plaats wb		3	2	6	h	1	ja
3,17	verschil in kleur niet of fout aftekenen	verwisseling later niet kloppende administratie niet	3	2	6	h	1	nee
4,2	behoefte	voorradig zijn rietjes ter plekke	3	6	18	h	1	ja
1,3	verwisseling monster niet snel genoeg bellen positieve uitslag onjuiste gegevensverstrekking of notitie	onterecht goedkeuren ten onrechte doorgaan accepteren en invriezen	2 2 2	8 4 9	16 8 18	m h h	4 1 4	nee ja ja
	verkeerd begrijpen informatie of vragen	onterecht goedkeuren onterechte acceptatie, verkeerde verwachtingen donor	2 2	8 7	16 14	m/l m	4 1	nee nee

# Risicoanalyse *resultaten*

## *Exceltabel in volgorde van ernst*

punt	mogelijk falen	mogelijk gevolg	Kans 0-10	Ernst 0-10	Risico 0-100	Detectiekans	Bedrijfsrisico	Borging
1,1	identificatie man	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja
1,2	identificatie man positieve uitslag	onterechte acceptatie accepteren en invriezen	1 2	9 9	9 18	h h	1 4	ja ja
1,4	identificatie man	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	
1,5	identificatie man uitlekken	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja
	persoonsgegevens donor verlies identificerende gegevens donor	bekend raken donor elders niet meer kunnen achterhalen donoridentiteit	1	9	9	h	3	nee
1,6	identificatie fout identificatie of verkeerd	onterechte acceptatie	1	9	9	h	1	ja ja
1,7	begrijpen ten onrechte acceptatie donor	onterechte acceptatie onterechte acceptatie	1 2	9 9	9 18	h m	1 4	ja nee
2,1	verwarring identiteit donor	foutief geven code	2	9	18	m	4	ja
2,3	donor verwisselt semen	foute identificatie donor	1	9	9	l	1	nee
3,1	foute kleur eerste maal	foutieve identificatie	2	9	18	h	1	ja

# Risicoanalyse *vernieuwd*: *duidelijk vooraf gestelde heldere rubrieken*

*identificatiefout*

*verlies materiaal*

*verwisseling materiaal*

*contaminatie materiaal of microbiologisch*

*verkeerde monsterverwerking/behandeling*

*verkeerde uitvoering onderzoek*

*uitvoering niet binnen gestelde tijd*

*verkeerde rapportage of uitgifte*

***Met als gevolg (achterhoofd) ...***

*gezondheidsschade bij moeder of kind*

*Inadequate/ineffectieve behandeling*

# Risicoanalyse *vernieuwd*:

*Uitvoering aan de hand van een tabel, met scores*

**4 RISICOANALYSE**

identificatie-fout    verlies materiaal, w.o. foute afname    verkeerde monster-verwerking/ behandeling    verkeerde uitvoering analyse    uitvoering niet binnen gestelde tijd    rapportage of uitgifte verkeerd

CA001 Zie P999 CA010	K		E		K		E		K		E		K		E		K		E				
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E			
	nvt	nvt	nvt	2	8	16	3	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	2	7	14	2	nvt	nvt	nvt	nvt			
				2	8	16	3	2	8	16	2	nvt	nvt	nvt	2	7	14	2	nvt	nvt			
				2	8	16	3	3	8	24	2	2	8	16	2	2	7	14	2	3	7	21	2
				2	8	16	3	1	8	8	2	2	8	16	2	2	7	14	2	2	7	14	3
				3	8	24	3	3	8	24	1	2	8	16	1	3	7	21	2	3	7	21	2
	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	3	7	21	3	1	7	7	2	
	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	
	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	



# Risicoanalyse *venieuwd*

## *evaluatie op basis van risicofactor (R) en detectiekans*

### Acceptabel (**groen**):

$R \leq 5$  met lage detectiekans

$R \leq 15$  met gemiddelde detectie kans

$R \leq 25$  met een hoge detectiekans

Daarboven (**oranje**): zoeken naar *aanvullende* veiligheidsgaranties.

### Onacceptabel (**rood**):

$R > 30$  en lage detectiekans

$R > 40$  en gemiddelde detectiekans

$R > 50$  en hoge detectiekans

# Risicoanalyse *venieuwd* - resultaten-tabel

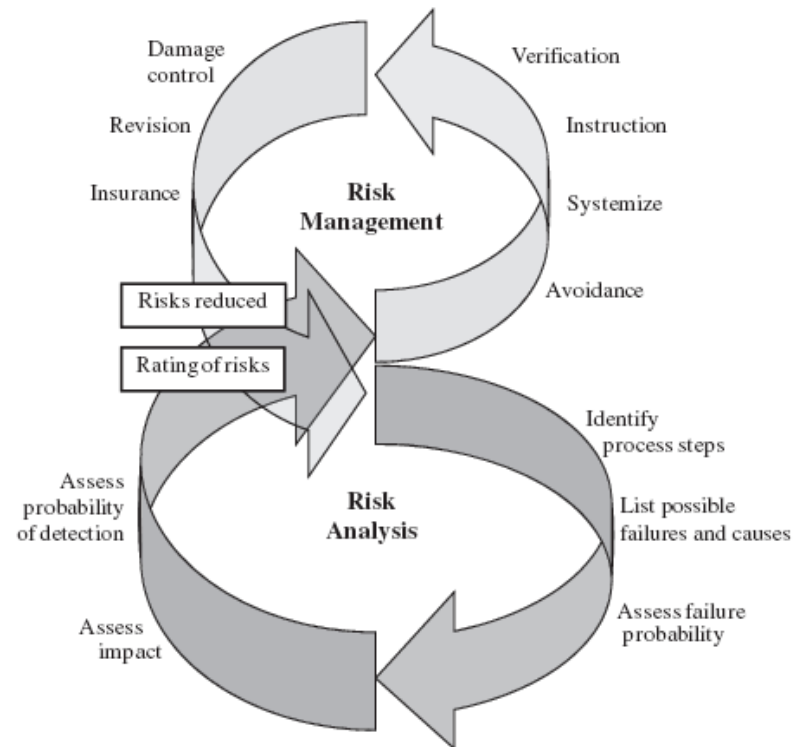
## 4 RISICOANALYSE

	identificatie-fout				verlies materiaal, w.o. foute afname				verkeerde monsterverwerking/ behandeling				verkeerde uitvoering analyse				uitvoering niet binnen gestelde tijd				rapportage of uitgifte verkeerd			
	K	E	K*	D	K	E	K*b	D	K	E	K*	D	K	E	K*	D	K	E	K'E	D	K	E	K'E	D
CA001 Zie P009	nvt	nvt		nvt	2	8	16	3	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	2	7	14	2	nvt	nvt		nvt
CA010 Opslag: Wacht op analyse	nvt	nvt		nvt	2	8	16	3	2	8	16	2	nvt	nvt		nvt	2	7	14	2	nvt	nvt		nvt
CA020 Analyse Manueel	3	8	2 4	2	2	8	16	3	3	8	24	2	2	8	16	2	2	7	14	2	3	7	21	2
CA021 Analyse geautomatise erd	1	8	8	3	2	8	16	3	1	8	8	2	2	8	16	2	2	7	14	2	2	7	14	3
CA022 Analyse door derden	3	8	2 4	2	3	8	24	3	3	8	24	1	2	8	16	1	3	7	21	2	3	7	21	2
CA030 Resultaat beoordeling	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	3	7	21	3	1	7	7	2
CA031 Resultaat beoordeling	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt
CA032 Resultaat beoordeling	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt		nvt

*Janssens e.a., Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 247-251*

# Risicomanagement strategieën

- Voorkomen
- Systematiseren
- Instructie
- Verificatie
- Schadebeperking
- Periodieke revisie
- Verzekeren



# Risicomanagement strategieën

- **Voorkomen:** eenduidig labelen monstermaterialen; creëren rustige werkomgeving, preventief testen
- Systematiseren
- Instructie
- Verificatie
- Schadebeperking
- Periodieke revisie
- Verzekeren





# Veiligheid microbiologisch

## **t.a.v. recipiënten:**

HIV, Hep B+C, CMV, HTLV, TPHA, Chlamydia, GO, CMV-matching

## **t.a.v. het systeem**

Testen donor (HIV, Hep B+C) en opslagmethoden/installaties

*Standpunt Screening infectieziekten bij kunstmatige voortplanting (site NVOG)*

# Risicomanagement strategieën

- Voorkomen
- **Systematiseren, bijv. één semen – één werkplek principe**
- Instructie
- Verificatie
- Schadebeperking
- Periodieke revisie
- Verzekeren



# Inrichting & organisatie Fertiliteitslaboratorium en Semenbank



# Risicomanagement strategieën

- Voorkomen
- Systematiseren
- **Instructie**
- Verificatie: controleren, noteren, paraferen, bijv. bij uitgifte en inseminatie van semen
- Schadebeperking
- Periodieke revisie
- Verzekeren



# Risicomanagement strategieën

- Voorkomen
- Systematiseren
- Instructie
- **Verificatie:** controleren, noteren, paraferen, bijv. bij uitgifte en inseminatie van semen
- Schadebeperking
- Periodieke revisie
- Verzekeren



# Risicomanagement strategieën

- Voorkomen
- Systematiseren
- Instructie
- Verificatie
- **Schadebeperking: monsterverdeling over meer opslagvaten**
- Periodieke revisie
- Verzekeren



# Risicomanagement strategieën

- Voorkomen
- Systematiseren
- Instructie
- Verificatie
- Schadebeperking
- **Periodieke revisie:** regelmatige controle van instrumenten & media, registraties en tellingen; opstelling van jaarverslag; zwangerschaps- en postnatale follow-up ('horizontale revisie'). Interne en externe audits.
- Verzekeren



# Risicomanagement strategieën

- Voorkomen
- Systematiseren
- Instructie
- Verificatie
- Schadebeperking: monsterverdeling over meer opslagvaten
- Periodieke revisie
- **Verzekeren**





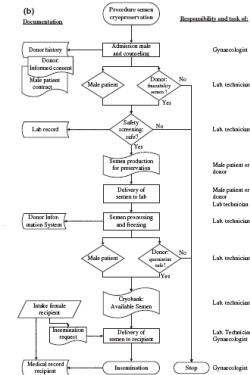
**Behandelaar** ⇒  
**semenbank/lab**  
⇒ **behandelaar**

**één proces**

⇒ *De zwakste schakel is bepalend voor het geheel*

⇒ *Proces met gedeelde, goed omschreven en afgebakende verantwoordelijkheid*

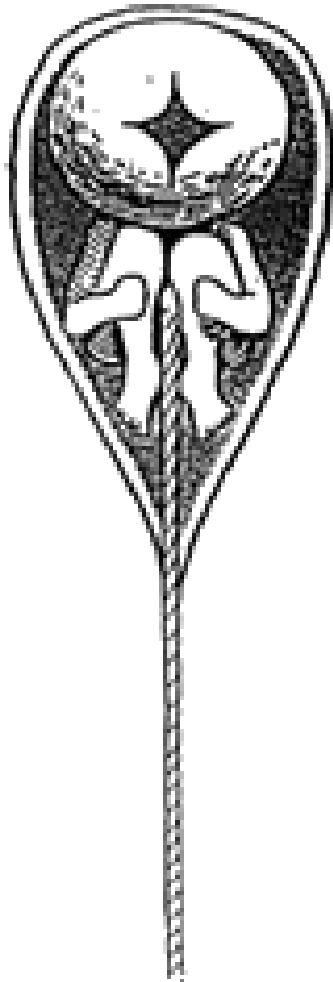
⇒ **samenwerking, partners**



# Afspraken, verantwoordelijkheden, taken laboratorium ↔ behandelaren

	<i>Primaire behandelaar</i>	<i>Gynaecologie</i>	<i>Fertiliteitslab KCHL</i>	<i>Eigenaar of recipiente</i>
<b><i>Voorlichting en intake</i></b>				
werving donoren	V	A		
anonieme of eigen donor		V	A	
homologe invriezer (onc. patient)	A	V	V	
homologe invriezer, geen patient		A	V	
<b><i>Informed consent / contracten</i></b>				
anonieme donor (heterologe cryo)		V		
eigen donoren (heterologe cryo)		V	A	
homologe invriezer patient		A	V	
homologe invriezer, geen patient		A	V	
<b><i>Veiligheid</i></b>				
intake/veilig, screen anamnestic	A	V	A	
initiatief SOA onderzoek		T	A	
conclusie veiligheid		V	V	
<b><i>Administratie en beheer gegevens</i></b>				
Intake/NAW gegevens		T		
Inname/opslag cryo-semen			T	
SOA onderzoeksresultaten			T	
reservering/uitgifte cryo-semen			T	
registratie inseminatie per patient		T		
beheer dossier recipientes		T		
zwangerschappen per donor		V	T	
beheer gegevens intake homol. cryo			T	
<b><i>Uitgifte en gebruik van semen</i></b>				
Intake/afspraken recipientes van donoren		V	A	
inseminatie, uitvoering		V		evt.
communicatie donor Zwangerschappen naar stichting Donorgegevens			V	
contracten donor-reservering		A	T	
Contact +afspraken met ext. Behandelaren (w.b. eisen Wet Donorgegevens)		V	A	
contact+afspraken met externe cryo-faciliteit (w.b. eisen WVKL)		A	V	

# Het begin ...



...the end

# *Kinderwens zoekt **alternatieve en nieuwe wegen** en is inmiddels een **internationale zaak***

- Reproductief toerisme
- Transport gameten naar andere landen/gebieden
- Ruildonatie ('faire wederkerigheid')
- ROPA (reception of oocytes from partner)
- ....



*Ergo:*

*je kunt niet alles regelen in eigen lab en land*

