

References

1. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttorp MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010; 303:754-762.
2. Bouman HJ, van Werkum JW, Breet NJ, ten Cate H, Hackeng CM, ten Berg JM. A case-control study on platelet reactivity in patients with coronary stent thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 909-916.
3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360: 354-62.
4. Harmsze AM, van Werkum JW, Bouman HJ, Ruven HJ, Breet NJ, ten Berg JM, Hackeng CM, Tjoeng MM, Klungel OH, de Boer AS, Deneer VH. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenetics Genomics*. 2010; 20:18-25.
5. Harmsze AM, van Werkum JW, ten Berg JM, Zwart B, Bouman HJ, Breet NJ, van 't Hof AWJ, Ruven HJT, Hackeng CM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VHM. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. *Eur Heart J*. 2010; 31: 3046-3053.
6. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, Waldmann C, Schmalz HG, ten Berg J, Taubert D. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nature med*. 2011; 17: 110-116.
7. Harmsze AM, van Werkum JW, Taubert D, Hackeng CM, Deneer VH. Esomeprazole but not pantoprazole is associated with lower plasma concentrations of clopidogrel's active metabolite. *Ann. Pharmacother*. 2011; 45: 542-543.
8. Rudez G, Bouman HJ, van Werkum JW, Leebeek FW, Kruit A, Ruven HJ, ten Berg JM, de Maat MP, Hackeng CM. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circulation Cardiovasc Gen*. 2009; 2: 515-521.
9. Bouman HJ, van Werkum JW, Rudež G, Hackeng CM, Leebeek FWG, ten Cate H, ten Berg JM, de Maat MP. The relevance of P2Y12-receptor gene variation for the outcome of clopidogrel-treated patients undergoing elective coronary stent implantation: a clinical follow-up. *Thromb. Haemost*. 2011; in press

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 24-30



Rijnstate

Organisatie van het fertiliteitslaboratorium: bekende techniek samenhangend met herkenbare menselijke vragen

P.M.W. JANSSENS

In de fertiliteitskliniek met een laboratorium dat ivf-behandeling, gameet en/of embryodonatie ondersteunt komen uiteenlopende facetten met betrekking tot de hulp van patiënten en cliënten met kindervens bijeen: laboratoriumtechnische zaken, inrichting, organisatie, procesbeschrijving en risicomangement, behandelingskwesities en menselijke, psychologisch-ethische vraagstukken. Verantwoorde zorgverlening vergt aandacht voor elk van deze aspecten en oog voor hun onderlinge samenhang. De voortplantingsgeneeskunde is een multidisciplinaire activiteit bij uitstek, waar met kennis en in goede samenspraak een voor alle betrokkenen bevredigend resultaat wordt nagestreefd. Van het fertiliteitslaboratorium mag worden verwacht dat op elk niveau wordt meegedacht en dat de processen zijn ingericht zodanig dat optimaal veilige en verantwoorde dienstverlening wordt verleend.

Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Rijnstate, Arnhem

E-mail: pjanssens@rijnstate.nl

Het fertiliteitslaboratorium is in de wereld van de klinische laboratoria een bijzonder geval. Waar het merendeel van het werk in het klinische laboratorium erop gericht is onderzoeksresultaten te produceren, levert het fertiliteitslaboratorium behalve dat ook een 'product' bedoeld voor behandeling: gameten en - als een ivf-laboratorium deel uitmaakt van het fertiliteitslaboratorium - ook embryo's. Het fertiliteitslaboratorium is in dit opzicht te vergelijken met het transfusielaboratorium, dat ook producten voor behandeling uitgeeft.

De uitgifte van biologisch materiaal bedoeld voor behandeling vraagt, vergeleken met het laboratoriumwerk waarbij metingen worden gedaan, om extra organisatie en voorzorgen. Want met gameten wordt nageslacht 'geproduceerd'. Via het toegepaste materiaal kunnen mensen ziekte of schade oplopen. In de eerste plaats geldt dat voor de behandelde personen, de vrouwen (en indirect ook de partners die bij hun wel en wee, en de nakomelingen betrokken zijn). Maar niet minder betreft dat het beoogde nageslacht. Men name wat betreft het nageslacht kunnen eenmaal gemaakte fouten onomkeerbare gevolgen hebben, wat de risico's des te

ernstiger maakt. Het fertiliteitslaboratorium dient aldus niet alleen geaccrediteerd te zijn, ook de IGZ komt op bezoek, om het werk en de organisatie direct zelf te beoordelen. Dit houdt verband met de voor het werk in het fertiliteitslaboratorium vereiste erkenningen (als weefselinstelling of orgaanbank), zoals bepaald in de huidige Europese regelgeving (2004/23/EG, 2006/86/EG en 2006/17/EG) en de Nederlandse Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (1).

Betekenis van het fertiliteitslaboratorium

Het fertiliteitslaboratorium is van beslissende betekenis voor de activiteiten van de lokale behandelaars op

het terrein van de voortplantingsgeneeskunde (VPG) - een van de drie grote 'peilers' van de gynaecologie. De VPG helpt vrouwen die niet op normale manier zwanger kunnen worden. Hierbij kan aanvullend aan 'klassieke' geneeskundige behandelingswijzen van uiteenlopende aard gebruik gemaakt worden van in vitro fertilisatie technieken (ivf/icsi) of van gedoneerde gameten, soms ook embryo's, die ter beschikking zijn gesteld door anderen. De hulp in de VPG betreft niet alleen patiënten met een vruchtbaarheidsprobleem, maar ook mensen/paren die niet beschikken over eigen voortplantingscellen, zoals vrouwen in lesbische relaties en alleenstaanden.

Tabel 1. Voorbeeld van de verdeling van taken, functies en verantwoordelijkheden van een semenbank, zoals vastgelegd in het instituut van de auteur.

	Primaire behandelaar	Gynaecologie	Fertiliteitslab KCHL	Eigenaar of recipiënte
<i>Voorlichting en intake</i>				
Werving donoren	V	A		
Anonieme of eigen donor		V	A	
Homologe invriezer (onc. patiënt)	A	V	V	
Homologe invriezer, geen patiënt		A	V	
<i>Informed consent / contracten</i>				
Anonieme donor (heterologe cryo)		V		
Eigen donoren (heterologe cryo)		V	A	
Homologe invriezer patiënt		A	V	
Homologe invriezer, geen patiënt		A	V	
<i>Veiligheid</i>				
Intake/veiligheidscreen anamnestic	A	V	A	
Initiatief SOA onderzoek		T	A	
Conclusie veiligheid		V	V	
<i>Administratie en beheer gegevens</i>				
Intake/NAW gegevens		T		
Inname/opslag cryo-semen		T		
SOA onderzoeksresultaten			T	
Reservering/uitgifte cryo-semen			T	
Registratie inseminatie per patiënt		T		
Beheer dossier recipiëntes		T		
Zwangerschappen per donor		V	T	
Beheer gegevens intake homol. cryo			T	
<i>Uitgifte en gebruik van semen</i>				
Intake/afspraken recipiëntes van donoren		V	A	
Inseminatie, uitvoering		V		evt.
Communicatie donor Zwangerschappen naar stichting Donorgegevens			V	
Contracten donor-reservering		A	T	
Contact +afspraken met ext. Behandelaars (w.b. eisen Wet Donorgegevens)		V	A	
Contact+afspraken met externe cryo-faciliteit (w.b. eisen WVKL)		A	V	

V: verantwoordelijkheid, T: taak, A: advies.

Van de mogelijke vormen van donatie wordt spermadonatie veruit het meeste toegepast - veel meer dan eicel- en embryodonatie. Dit is in de eerste plaats omdat de verkrijging en bewaring (cryopreservatie) van sperma technisch relatief eenvoudig is, maar er zijn vast nog andere verklaringen denkbaar daarvoor, zoals medische en psychologisch-menselijke. De hedendaagse inrichting van het VPG-werk is het resultaat van een ontwikkeling die enkele decennia geleden ingezet is, waarbij zowel medisch-technische als maatschappelijke ontwikkelingen een dominante rol hebben gespeeld (2-4). Als gevolg van dit laatste komt de behandelvraag tegenwoordig voort uit meer dan enkel de medische problematiek. In onze kliniek is de vraag naar gameetdonatie voor meer dan de helft sociaal gemotiveerd (vrouwen zonder mannelijke partner). Een dergelijke omvangrijke vraag vanuit de niet-medische hoek, was enkele tiental jaren geleden ondenkbaar en maatschappelijk niet aanvaard.

Organisatie van het fertiliteitslaboratorium

Een volwaardige VPG-behandelfunctie zonder ivf-lab of spermabank (idealiter beide) is moeilijk denkbaar. De organisatie van het fertiliteitslaboratorium, indien zich daarin een semenbank of ivf-lab bevindt, gaat echter beduidend verder dan slechts het beschikbaar hebben van de vereiste onderzoeksmiddelen en methoden. Van cruciale betekenis is het proces daaromheen. De voor de VPG onmisbare dienst vanuit het fertiliteitslaboratorium vereist daarom goed overleg om wensen en mogelijkheden op elkaar af te stemmen, verantwoordelijkheden vast te leggen en om samen tot een verantwoord succesvol resultaat te komen (tabel 1; 5). Zoals voor elke klinische laboratoriumactiviteit bestaat er tegenwoordig een stelsel aan regels en richtlijnen waarin is aangegeven hoe een en ander dient te zijn ingericht en georganiseerd. In Nederland zijn dergelijke richtlijnen in 2004 en 2007 voor het eerst beschikbaar gekomen middels landelijke richtlijnen (6, 7). De basale uitgangspunten voor een fertiliteitslaboratorium dat gameten en/of embryo's uitgeeft zijn in deze richtlijnen (plus uiteraard de behandelprotocollen) uitgewerkt. Ze vereisen:

- 1) garanties dat er geen fouten worden gemaakt (verwisselingen, verlies of contaminatie van materiaal),
- 2) voorzorgen dat er bij behandelingen geen infectieziekten, toxische gevaren of erfelijke defecten worden overgebracht naar de vrouwen respectievelijk de beoogde nakomelingen,
- 3) een systeem dat voorkomt dat er kinderen ontstaan die onder niet goed te verantwoorden omstandigheden opgroeien of anderszins zeer ongelukkig moeten worden geacht met hun bestaan.

Binnen de organisatie van de VPG-zorg dient aandacht te zijn voor de belangen van de (wens)ouders en de beoogde nakomelingen, maar ook voor de donoren. Elk van deze betrokkenen heeft op verschillende wijze te maken met de gevolgen van de donatie en behandelproces, actueel of in de toekomst, in realiteit of mogelijk. De belangen van de verschillende betrokkenen en de potentiële risico's en gevaren van het proces maakt gameet (en embryo) -donatie juist zo interessant: het is geen activiteit in de zin van 'u vraagt en wij draaien'.

Integendeel, er dient stil te worden gestaan bij de inrichting van processen, bij het contact en de afspraken met donoren en met patiënten/cliënten en hun behandeling. Op elk van deze terreinen is de laatste twintig jaar de nodige kennis verkregen, zijn meningen uitgekristalliseerd en werkwijzen opgesteld. Op basis van deze nieuw verkregen kennis en inzichten zijn wetten en regelgeving gemaakt. Het VPG-terrein is echter niet statisch en wetten en regelgeving vereisen nadere invulling soms, of bijstelling. Daaraan dragen professionals bij, middels aangedragen inzicht en commentaar - zoals ook wij deden (8, 9). Hieronder daarover wat voorbeelden op de verschillende terreinen van het VPG-veld en fertiliteitslab.

Een systeem gespitt op voorkomen en onderschep- pen van fouten

Foutloos werken vraagt niet alleen gevalideerde werkwijzen met correct werkende instrumenten, maar aandacht voor het hele proces. Het begint er mee dat de behandeling en doorlooptijd van monsters bepalend zijn voor de kwaliteit van het 'product' (10). Dit is weinig verrassend, want het geldt voor feitelijk alle 'producten' van klinische laboratoria. Voor gameten en embryo's zijn er echter meer nadelige effecten denkbaar dan het produceren van verkeerde onderzoeksresultaten, want het materiaal is bedoeld voor behandeling en niet eens 'zomaar' behandeling. Gameten en embryo's zijn bij uitstek uniek, onvervangbaar biologisch materiaal. Dat, bij uitstek, maakt dat er voor dient te worden gewaakt dat er geen verlies, verwisseling of contaminatie van het materiaal optreedt. De integrale benadering die hierbij hoort is procesvalidatie, in de literatuur ook wel bekend onder de term risicoanalyse en het daarmee samenhangende risicomanagement.

De toepassing van risicoanalyse en -management zijn in sommige sectoren van de maatschappij sinds jaren gebruikelijk (luchtverkeersleiding, het leger, kerncentrales e.a.). Een benadering als de FMEA (failure mode and effect analysis) stamt uit de jaren vijftig van de vorige eeuw en mag gerust klassiek worden genoemd. In de VPG en fertiliteitslaboratoria werd de systematische risicoanalyse echter pas serieus ter hand genomen nadat in de jaren negentig duidelijk was geworden wat er feitelijk mis kan gaan in het fertiliteitslaboratorium, en welke impact dat voor betrokkenen had (11). Thans is het maken van risicoanalyses in de fertiliteitslaboratoria niet langer vrijblijvend, doch verplicht (5).

Toen wij hier zo'n tien jaar geleden mee te maken kregen, was ons niet onmiddellijk duidelijk hoe risicoanalyses voor het fertiliteitslaboratorium en de semenbank er uit zouden moeten zien. De instelling waar het hiervoor aangehaalde incident plaats had (11) was niet bereid de na het incident tegen hoge kosten door een adviesbureau voor hen gemaakte risicoanalyse ter beschikking te stellen. Zodoende ontwikkelden wij zelf een benadering, bruikbaar voor de semenbank en voor de semenopwerking in het fertiliteitslaboratorium (12). We gingen daarbij uit van de voor andere toepassingen reeds bekende FMEA benadering. Eenmaal doordacht en uitgevoerd, bleek het maken een risicoanalyse ook wel weer mee te vallen en werd duidelijk dat er beslist ook profijt van te trekken was. Risicoanalyse biedt

Proces-stap	Mogelijk falen	Mogelijk gevolg	Kans 0-10	Ernst 0-10	Risico 0-100	Detectie-kans	Bedrijfs-risico	Borging
4.1	foutief doorgeven behoefte	niet voorradig zijn rietjes ter plekke	4	5	20	h	1	nee/ja kan normaliter snel hersteld worden
1.3	positieve uitslag	accepteren en invriezen	2	9	18	h	4	ja
1.11	ten onrechte acceptatie donor	onterechte acceptatie	2	9	18	m	4	nee
2.1	verwarring identiteit donor	foutief geven code	2	9	18	m	4	ja
3.1	foute kleur eerste maal	foutieve identificatie	2	9	18	h	1	ja
3.1	foute kleur bij vervolg	donor met meerdere kleuren	2	9	18	h	1	ja
3.2	werkplek niet geheel schoon van ander donormateriaal	contaminatie	2	9	18	m	4	nee
3.3	foute code toekenning	foute identificatie	2	9	18	h	1	ja
3.4	niet goed opruimen sealapparaat	2 kleuren gesealde reitjes	2	9	18	h	4	ja
3.5	verkeerd semen op verkeerde werkplek	foute donoridentificatie, verlies semen	2	9	18	m/h	4	ja
3.6	geen schone pipettip	contaminatie	2	9	18	h	4	ja
3.6	dezelfde pipet	contaminatie	2	9	18	h	4	ja
3.7	geen schone materialen	contaminatie	2	9	18	h	4	ja
3.8	foute rietjes	foute donor identificatie	2	9	18	m	4	ja
3.11	niet goed opruimen sealapparaat	deel donor in foute kleur rietjes	2	9	18	h	4	ja
3.20	niet of onvoldoende vullen vat, bij wekelijkse vulling	verlies semen door ontdooien, maar pas als deksel niet goed zou worden gesloten	2	9	18	h	3	ja
3.23	vergeten deksel op vat terug te doen, vat urenlang open	verlies semen	2	9	18	h	3	ja/nee niet teveel rietjes naar boven om te voorkomen dat er teveel verloren gaan
4.2	niet of fout aftekenen behoefte	niet kloppende administratie niet voorradig zijn rietjes ter plekke	3	6	18	h	1	ja
4.4	selectie verkeerd semen meegegeven aan transporteur	fout semen uitgegeven	2	9	18	h	1	ja
4.4	niet goed geïnstrueerde transporteur	verlies of vervreemding semen	2	9	18	h	1	ja
4.5	verwisseling rietjes bij transport	fout semen uitgegeven verkeerd semen aankomst	2	9	18	h	1	ja
5.1	verkeerde semenrietje gepakt van andere recipient	niet kloppende administratie, andere recipient heeft minder gereserveerde rietjes	2	9	18	m/l	1	nee
5.2	inseminatie met verkeerd semen	zwangerschap van verkeerd semen	2	9	18	m/l	4	ja, door controle recipient
5.3	niet goed of onvolledig noteren	niet meer kunnen achterhalen welk semen werd gebruikt	2	9	18	m	1	nee
	verwisseling monster	onterecht goedkeuren	2	8	16	m	4	nee
	onjuiste gegevensverstrekking of notitie	onterecht goedkeuren	2	8	16	m/l	4	nee
1,8	foute keus code (duplo)	verwarring in DIS	2	8	16	h	1	ja
1,9	verkeerd begrip contract	foute verwachtingen	2	8	16	m	1	ja
2,2	foute donorcode	foute identiteit semen	2	8	16	h	4	ja
4,5	verlies ontdooien vat met semen	verlies semen mislukken IVF poging	2	8	16	h	1	nee
4,6	verlies ontdooien vat met semen	verlies semen	2	8	16	h	1	ja
	verkeerd begrijpen informatie of vragen	onterechte acceptatie, verkeerde verwachtingen donor	2	7	14	m	1	nee
	opzettelijk of onbedoeld fout invullen	foute informatie naar behandelaar en KID kind	2	7	14	m	1	nee
3,2	geen aparte werkplek	mix up met ander semen	2	7	14	m/h	4	nee
	onjuist semenonderzoek	onterecht goedkeuren	2	7	14	l	1	nee
3,9	sealen is onvoldoende rietjes nog open	contaminatie vat	2	7	14	h	2	ja

Figuur 1. Illustratie van de uitwerking van de risicoanalyse gemaakt in ons fertiliteitslaboratorium in 2010 voor de gameetdonatie (KID en KIE). De tabel toont het bovenste deel van één van de tabbladen van de uitwerking van de risicoanalyse, waarin de risicoscores op een schaal van 0-100 gesorteerd zijn van hoog naar laag (Risicoscore = Kans x Ernst, met Kans en Ernst uitgedrukt op een schaal 0-10). Volgens het beleid van de semenbank worden risico's met een score > 40 onacceptabel geacht; scores < 40 kunnen desgewenst worden geaccepteerd (12).

inzicht in de eigen werkwijze en organisatie, toont 'zwakke plekken' en stimuleert tot nadenken over hoe een en ander te verbeteren is (figuur 1). Volkomen natuurlijk gaat risicoanalyse daarmee over in risicomangement: waar kan (of moet) iets worden verbeterd, en hoe? Hoe kan men met de basale mogelijkheden: avoidance, systemizing, instruction, verification, damage control, revision, insurance (12) fouten voorkomen of onderscheppen of de gevolgen van falen op zijn minst draaglijk maken.

De FMEA-benadering is een prospectieve risicoanalyse. Het proces overziend wordt er op basis van inzicht en ervaring geïnventariseerd op welke punten er fouten zouden kunnen optreden, onderscheiden naar soort, kans en ernst. Tevens wordt rekening gehouden met de kans dat een bepaalde fout wordt opgemerkt en of er borging (een vangnet) achter zit. Dit alles is en blijft een theoretische exercitie, zelfs wanneer de risicoanalyse wordt opgesteld in samenspraak met verschillende medewerkers die goed bekend zijn met de praktijk. De werkelijkheid kan anders uitvallen dan van een afstandje ingeschat: meer fouten bij de ene stap, minder bij de andere (13). Om van fouten te leren dient vanzelfsprekend ook gekeken te worden naar de fouten die in de praktijk juist opgetreden zijn. Dit is retrospectieve risicoanalyse. Retrospectieve risicoanalyse is in klinische laboratoria en in het algemeen in de gezondheidszorg goed bekend. Het betreft de melding en registratie van incidenten, klachten en afwijkingen, bekend onder afkortingen als IKA, VIM en MIP. Inventarisatie van incidenten, klachten en afwijkingen over een bepaalde tijd levert een beeld van waar faalpunten in een proces of organisatie concreet zitten en in welke mate bepaalde fouten voorkomen. Het zal duidelijk zijn dat vergelijking van de resultaten van prospectieve en retrospectieve risicoanalyses meerwaarde biedt. Het kan dan blijken dat de scores uit beide analyses elkaar overlappen, maar op punten tevens behoorlijk verschillen (13). Om een optimaal veilig proces in het fertiliteitslaboratorium te garanderen kunnen prospectieve en retrospectieve risicoanalyses het beste naast elkaar worden toegepast.

Aardig is te constateren dat de inzichten die wij verkregen bij het opzetten van de prospectieve risicoanalyses in het fertiliteitslaboratorium ook elders in ons klinisch chemische/hematologische laboratorium goed toepasbaar bleken. In de 4^e CCKL praktijkrichtlijn wordt gesteld dat een laboratorium dient te beschikken over procesvalidaties van het aanvraag- en analyseproces en het proces rondom de uitgifte van bloedproducten (14). Bekend met de toepassing van de FMEA in het fertiliteitslaboratorium was het voor ons relatief eenvoudig procesvalidaties voor andere delen van het klinisch laboratoriumwerk uit te voeren.

Een veilig proces waarin geen ziekten of afwijkingen worden overgebracht

Het zal eenieder duidelijk zijn dat het niet de bedoeling is dat bij een vruchtbaarheidsbehandeling ziekten of afwijkingen worden overgebracht. Ten aanzien van de behandeling in verband met onvervulde kinderwens moet in dit verband worden gedacht aan besmettelijke ziekten, congenitale afwijkingen en erfelijke ziekten.

De aandacht dient daarbij uit te gaan naar zowel de behandelde vrouwen als hun nakomelingen.

Bij infectieziekten dient bij kustmatige bevruchting primair te worden gedacht aan ziekten die over kunnen worden gebracht tezamen met de gameten of embryo's waarmee de vrouw behandeld wordt. In Nederland is het thans gebruikelijk om daarbij in ieder geval voorzorgen te nemen voor de ziekten HIV, Hepatitis B en C, lues, gonorrhoe, Chlamydia en CMV (15). Voor donoren uit andere delen van de wereld kunnen andere of aanvullende testen vereist zijn. Voor wat betreft de tests zelf en het gewenste testregime dient stil te worden gestaan bij de ernst van de overdraagbare ziekte, de route van besmetting en besmettelijkheid zoals beschreven (Europese directives 2004/23/EC, 2006/17/EC; 15). De vereisten zoals uitgesproken zijn niet altijd zo onomstreden als mag worden verondersteld (8), en aanpassing op basis van betere of nieuw ter beschikking komende evidence en inzichten kan nodig blijken. Behalve dat stilgestaan wordt bij de overbrenging van infecties afkomstig van de in een specifiek geval gebruikte donor dient ook aandacht te zijn voor de contaminaties die over en weer kunnen optreden tussen monsters tijdens het in vitro bewerkingsproces. Dit kan enerzijds leiden tot aanvullende testregimes bij donoren voordat hun materiaal in bewerking genomen wordt en anderzijds tot aanpassing van toegepaste werkwijzen en installaties (16, 17). Ook de richtlijnen hiervoor ondervinden wel commentaar, soms zelfs fors (18). Aan de hand van nieuwe inzichten en redelijke afwegingen zal periodieke revisie dienen plaats te vinden - ruimte dus voor onderzoek, ontwikkeling en evaluatie.

Bij congenitale en genetische afwijkingen kan in verband met geassisteerde voortplanting worden gedacht aan allerhande zaken die teratogene/congenitale afwijkingen kunnen oproepen (de bekendste voorbeelden zijn Softenon en DES) en feitelijk aan alle erfelijke ziekten met een behoorlijke prevalentie onder de bevolking of subgroepen daarvan. Behalve gericht testen op erfelijke ziekten zoals in Nederland bij gameetdonatie slechts bij uitzondering wordt gedaan (bijv. bij bekend dragerschap van wens-ouders) en discussie over de noodzaak van integraal genetisch testen van gameetdonoren in sommige landen (bijv. de VS), zijn er op dit terrein weinig ontwikkelingen, voorzover de auteur bekend. Het belangrijkste terrein in de VPG waar het onderwerp erfelijkheid om de hoek komt kijken betreft het aantal kinderen per donor dat acceptabel wordt geacht. Dit vraagstuk gaat niet zozeer om het testen zelf, als wel om wat het aantal kinderen per donor betekent ten aanzien van de verspreiding van specifieke ernstige erfelijke aandoeningen (19) of de risico's samenhangend met 'inteelt'. Dit laatste zou het gevolg kunnen zijn van een relatie tussen donorkinderen van eenzelfde donor, aangegaan door donorkinderen die zich niet van hun donorafkomst bewust zijn. De overwegingen ten aanzien van het aantal kinderen dat een donor zou mogen krijgen zijn complex, zeker nu in een situatie zoals in Nederland, waarbij kinderen hun donor kunnen leren kennen. In een dergelijk systeem spelen naar het zich laat aanzien veel meer dan louter genetische overwegingen een rol. Sterker,

het zijn daar voornamelijk menselijk-psychologische overwegingen die met betrekking tot het aantal kinderen per donor lijken te spelen (20). Hiermee zijn we vanzelf bij het derde belangrijke issue in de VPG beland, de humane factor.

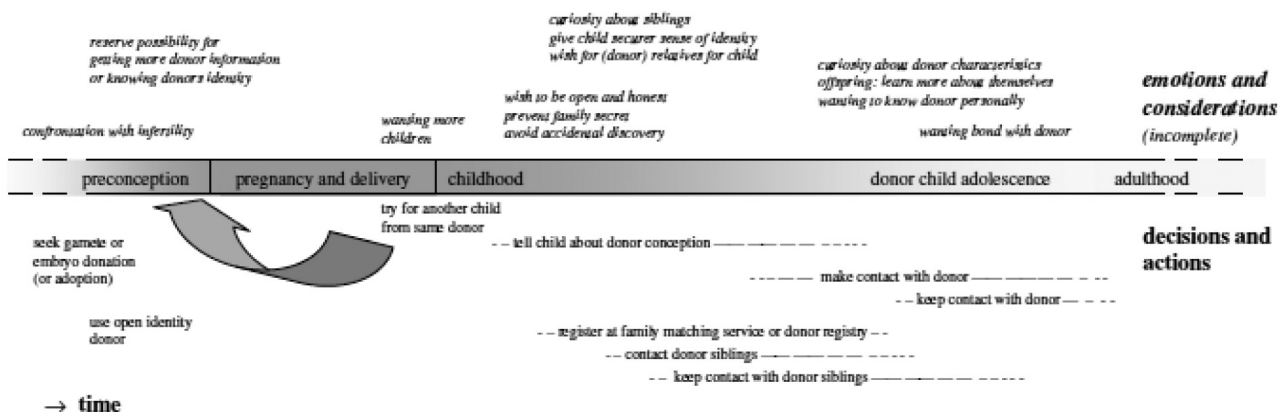
Een behandeling met humane doelstellingen ten aanzien van kinderen, ouders en donoren

Gameet- en embryodonatie worden pas echt interessant wanneer de humane factor er bij wordt betrokken. Voortplanting en de menselijke kant van VPG is iets wat Jan-en-alleman interesseert. Dit is ontegenzeggelijk een van de redenen waardoor het onderwerp regelmatig media-aandacht krijgt - veel meer dan andere onderdelen van het laboratoriumonderzoek, terecht of niet. De humane kant van de VPG is vanzelfsprekend in de eerste plaats het terrein van behandelaars (gynaecologen en fertilitairtsen) en psychologen. Maar tevens manifesteren er zich filosofen/ethici en juristen vanwege de morele en maatschappelijke keuzen die er worden gemaakt. Ten aanzien de ethische vraagstukken kan in feite iedereen iets kwijt want morele overwegingen heeft iedereen, zoals Ronald Plasterk ooit stelde in zijn tijd als columnist van De Volkskrant. Zo werd ook vanuit de hier beschreven wetenschappelijke lijn stilgestaan bij het (hiervoor reeds genoemde) vraagstuk 'aantal kinderen per donor bij de spermadonatie' (20), of bij de inhoud en implicaties van de Nederlandse wet die kinderen het recht geeft hun donor te leren kennen (7, 20, 21). Er werd in een redactioneel commentaar stilgestaan bij de beslisfasen die betrokkenen (ouders met kindervens en kinderen) doormaken wanneer gameetdonatie wordt toegepast (22; figuur 2), en bij de redelijkheid van de toepassing van geassisteerde voortplantingstechnieken om sociaal-emotionele redenen in het geval van gedeeld lesbisch ouderschap (23). Vanuit de wetenschappelijke lijn werd zo nodig een alliantie aangegaan met op bepaalde deelterreinen specifiek deskundigen, zoals psychologen of filosofen. Op dit moment loopt er aldus een gezamenlijk onderzoek met de vakgroep Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht, waarbij nader wordt ingegaan op de motieven van spermadonoren in het officiële en officieuze circuit.

Gameetdonatie is een vruchtbaar terrein, voor onderzoekers, voor denkers en auteurs, in de wetenschappelijke- en de lekenpers. Heel wat vraagstukken op het humane vlak wachten nog op een definitief antwoord, zo dat al bestaat. Om er enkele te noemen: hoe komt een semenbank in voldoende mate aan donoren? Wat motiveert donoren? Hoe verhoudt zich de gameetdonatie in het officieuze circuit tot het officiële circuit (de spermabanken e.d.)? Wat mag een donor voor eisen stellen als hij doneert? En wat mogen (wens)ouders kiezen en wat niet? Etc. etc. Zoals eerder gesteld: voortplanting en fertiliteit, er is niets menselijker dan grenzen te verkennen en te verleggen (24). Sperma-, eicel- en embryodonatie, aanverwante terreinen als fertiliteitspreservatie ten bate van eigen belang (sperma, eicellen), pre-implantatie-genetische diagnostiek, vrouwen van 60 en ouder die nog kinderen krijgen - het zijn stuk voor stuk onderwerpen die tot de verbeelding spreken, het nieuws halen en maatschappelijke discussie losmaken. Een laboratorium werkzaam op het VPG-terrein dat actief meedenkt met de vraagstukken die passeren op het VPG-terrein neemt zijn verantwoordelijkheid, of anders gezien, benut haar kansen en laat een mening horen over kwesties. Het grijpt daarmee tevens voor de hand liggende kansen om nadere inhoud te geven aan het vakgebied sec en de laboratoriumgeneeskunde in het algemeen. Het is mede hierom dat analisten graag in het fertiliteitslaboratorium werken, zo is ons gebleken. Het is dus niet alleen vanzelfsprekend maar ook motiverend om vanuit het fertiliteitslaboratorium mee te denken en spreken over meer dan laboratorium-technische zaken, ergo, over humane vraagstukken.

Referenties

1. Janssens PMW. Behandeling met gameten: wat het betekent anno 2010 voor semenbank en fertiliteitslaboratorium. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2010; 35: 85-87.
2. Janssens PMW, de Bruyn JK. De spermabank: cryopreservatie van menselijk semen met diverse toepassingen. Ned Tijdschr Klin Chem. 2001; 26: 301-308.
3. de Bruyn JK. Maatschappelijke ontwikkelingen rond KID. Ned Tijdschr Klin Chem. 2001; 26: 309-313.
4. Janssens PMW. Gameetdonatie, veranderingen en verschuivingen in een kwart eeuw. Jubileumboek Ned Ver Obstet Gynaecol. 2012, in druk.



Figuur 2. Levensfasen en beslissingsmomenten voor ouders en kinderen in het geval van gameet- en embryodonatie. Uit (22) met toestemming.

5. Janssens PMW, Cheung KS, Bancsi L, Blokzijl E. Uit de laboratoriumpraktijk. Accreditatie van het fertiliteitslaboratorium: wat maakt het bijzonder? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2007; 32: 52-58.
6. Curfs MHJM, Janssens PMW, Arts EGJM, de Vries JWA e.a.. Landelijk protocol voor de semenbank; specifieke eisen voor het laboratoriumdeel. Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige Inseminatie (NBVKI), Vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM), Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). Putten: Stichting voor de bevordering van de kwaliteit van het laboratoriumonderzoek en voor de accreditatie van laboratoria in de gezondheidszorg. 2004. met als recente update: Landelijke richtlijn voor de semenbank. Specifieke kwaliteitseisen voor het laboratoriumdeel. 2010. (www.embryologen.nl/images/stories/documenten/richtlijn_standpunt/landelijke_richtlijn_voor_de_semenbank_versie_2.0_status_definitief_1_feb_2010f.pdf).
7. NVKC/KLEM. Landelijk protocol laboratorium-fase intra-uteriene inseminatie; 2007. (<http://www.nvkc.nl/kwaliteitsborging/documents/RichtlijnIUversie2.0oktober2007.pdf>).
8. Janssens PMW. De wet donorgegevens kunstmatige bevruchting: eliminatie van een probleem, maar dilemma's blijven. *Tijdschr Gezondheidsrecht*. 2005; 5: 399-403.
9. Janssens PMW. Rules and regulations in reproductive medicine: Sensible requirements that should start with evidence. *Hum Reprod*. 2010; 25: 3055-3057.
10. Janssens PMW, Blokzijl E. Semenbewerking in het laboratorium: tijd telt. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2005; 30: 260-262.
11. van Kooij RJ, Peeters MF, te Velde ER. Twins of mixed races: consequences for Dutch IVF laboratories. *Hum Reprod*. 1997; 12: 2585-2587.
12. Janssens PMW, Cheung KS. Approaching risk analysis and risk management in the fertility laboratory and semen bank. *Int J Androl*. 2009; 32: 656-665.
13. Kessels-Habraken M, van der Schaaf T, de Jonge J, Rutte C, Kerkvliet K. Integration of prospective and retrospective methods for risk analysis in hospitals. *Int J Qual Health Care*. 2009; 21: 427-32.
14. Praktijkrichtlijn CCKL, versie 4, 2005. (www.cckl.nl/index.php?pagina=107).
15. Screening van infectieziekten bij kunstmatige voortplanting. NVOG, 30-6-2010. (nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectNTG_73=81&fSelectedSub=73).
16. Janssens PMW. Safety during sperm banking. *Hum Reprod*. 1997; 12: 2579-2580.
17. Standpunt luchtkwaliteit in laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde KLEM, 29-9-2009. (www.embryologen.nl/images/stories/documenten/richtlijn_standpunt/standpunt_luchtkwaliteit_2009.pdf).
18. Mortimer D. A critical assessment of the impact of the European Union Tissues and Cells Directive (2004) on laboratory practices in assisted conception. *Reprod Biomed Online*. 2005; 11: 162-176.
19. Janssens PMW. No reason for a reduction in the number of offspring per semen donor because of possible transmission of autosomal dominant diseases. *Hum Reprod*. 2003; 18: 669-671.
20. Janssens PMW, Nap AW, Bancsi LFJMM. Reconsidering the number of offspring per gamete donor in the Dutch open-identity system. *Hum Fertil (Camb)*. 2011; 14: 106-114.
21. Janssens PMW, Simons AHM, van Kooij RJ, Blokzijl E, Dunselman GAJ. A new Dutch Law regulating provision of identifying information of donors to offspring; background, content and impact. *Hum Reprod*. 2006; 21: 852-856.
22. Janssens PMW. Colouring the different phases in gamete and embryo donation. Editorial commentary. *Hum Reprod*. 2009; 24: 502-504.
23. Dondorp WJ, de Wert G, Janssens PMW. Shared lesbian motherhood: a challenge of established concepts and frameworks. *Hum Reprod*. 2010; 25: 938-941.
24. Janssens PMW. Voortplanting en fertiliteit: niets menselijker dan grenzen verkennen en verleggen. *Ned Tijdschr Klin Chem*. 2001; 26: 264-265.



Rijnstate

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 30-33

Sturing van het gebruik van diagnostisch laboratoriumonderzoek

P.M.W. JANSSENS

Het verkrijgen van efficiënt gebruik van diagnostisch laboratoriumonderzoek vereist meer dan alleen doelmatig georganiseerde laboratoria. Er dient invloed te worden uitgeoefend op de behandelaars die laboratoriumonderzoek gebruiken en op hoe onderzoeken worden ingezet. Hiertoe is inzicht in de werkwijze en mo-

diëren van behandelaars vereist. Er zijn verschillende middelen en maatregelen mogelijk om tot bijsturing van het gebruik van laboratoriumonderzoek te komen. Het is nodig te weten in welke mate elk daarvan effectief is. De onderzoekslijn 'Organisatie en sturing van het laboratorium' is erop gericht te achterhalen wat de voor het aanvragen van laboratoriumonderzoek bepalende factoren zijn, wat de effectiviteit van toegepaste (bij)stuurmogelijkheden is en hoe deze worden ontvangen. Aldus kan tot een keuze van de beste beïnvloedingmiddelen worden gekomen, resulterend in maximaal efficiënt laboratoriumgebruik.

Afd. Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Rijnstate, Arnhem

E-mail: pjanssens@rijnstate.nl