

Standpunt luchtkwaliteit in laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde

Inleiding

In laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde worden gameten (eicellen en zaadcellen) en embryo's bewerkt en bewaard met als doel transplantatie bij een ontvanger tijdens een geassisteerde voortplantingsbehandeling zoals kunstmatige inseminatie, intra-uteriene inseminatie en In Vitro Fertilisatie.

De Europese Tissues and Cells Directive heeft als doel het bewaken van de kwaliteit en de veiligheid van donatie van weefsels en cellen, vanaf het moment van verkrijgen van het materiaal tot het moment van transplantatie. Ook de activiteiten verricht in laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde vallen onder deze richtlijn. De Tissues and Cells Directive bestaat uit richtlijn 2004/23/EG en twee technische richtlijnen 2006/17/EG en 2006/86/EG en is geïmplementeerd in de Nederlandse wetgeving middels de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal en het Eisenbesluit lichaamsmateriaal.

In de tweede uitgebrachte technische richtlijn, 2006/86/EG, staan specifieke eisen aan luchtkwaliteit tijdens de bewerking van weefsels en cellen beschreven. Door de unieke aard van de werkzaamheden worden laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde hier voor een dilemma geplaatst. Waar gecontroleerde luchtkwaliteit bijdraagt aan het voorkomen van overdracht van besmettelijke ziekten, zijn dezelfde omstandigheden mogelijk schadelijk voor de overleving en het functioneren van gameten en de overleving en groei van embryo's.

Het doel van dit standpunt is om op grond van de regels gesteld in de Europese richtlijn, de interpretatie van de richtlijn door verschillende Europese beroepsverenigingen en beschikbare kennis over het onderwerp in de literatuur de voorwaarden te formuleren, waaraan de luchtkwaliteit in laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde in Nederland dient te voldoen. De veiligheid voor gameten en embryo's tijdens kweek- en bewaaromstandigheden staat hierbij centraal.

In 2009 is de eerste versie van het Standpunt luchtkwaliteit in laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde verschenen. Waar in de eerste versie vrij gedetailleerd werd beschreven hoe laboratoria aan de vereiste luchtkwaliteit D dienden te voldoen, geeft deze tweede versie meer ruimte aan laboratoria om zelf de wijze te bepalen waarop aan luchtkwaliteit D wordt voldaan.

Richtlijn 2006/86/EG

Eisen gesteld aan luchtkwaliteit

De tekst uit Richtlijn 2006/86/EG, relevant voor de bepaling van het niveau van luchtkwaliteit in het laboratorium, staat beschreven in overweging (5):

“De luchtkwaliteit tijdens de bewerking van weefsels en cellen is van groot belang voor het risico op besmetting van weefsels of cellen. In de regel is een luchtkwaliteit vereist waarbij het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden voldoen aan klasse A zoals omschreven in bijlage 1 bij de European Guide to Good Manufacturing Practice en Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie. In bepaalde situaties is echter een luchtkwaliteit van klasse A niet vereist. In dat geval moet aangetoond en gedocumenteerd worden dat de gekozen omgevingscondities het vereiste kwaliteits- en veiligheidsniveau opleveren voor het type weefsels en cellen, het proces en de toepassing op de mens waar het om gaat.”

En in Bijlage ID, waarvan hier punt 3 genoemd wordt:

“3. Behoudens punt 4 komt de luchtkwaliteit zoals beoordeeld aan de hand van het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden, indien weefsels of cellen tijdens de bewerking aan de omgeving worden blootgesteld en daarna geen microbiële inactivatie ondergaan, overeen met klasse A zoals omschreven in de huidige versie van bijlage 1 bij de European Guide to Good manufacturing Practice (GMP) en Richtlijn 2003/94/EG, waarbij de achtergrondomgeving geschikt is voor het bewerken van de betrokken weefsels/cellen en wat het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden betreft ten minste overeenkomt met GMP-klasse D.”

Uitzonderingsbepalingen

In overweging (5) van richtlijn 2006/86/EG is er sprake van bepaalde situaties waarin een luchtkwaliteit van klasse A niet vereist is. In bijlage ID wordt hier onder punt 4 verder op ingegaan:

“4. Minder stringente omgevingscondities dan aangegeven in punt 3 kunnen aanvaardbaar zijn indien:

- a) er een gevalideerde microbiële inactivatie of gevalideerde eindsterilisatie wordt toegepast, of*
- b) aangetoond is dat blootstelling aan een omgeving van klasse A schadelijk is voor de vereiste eigenschappen van de betrokken weefsels of cellen, of*
- c) aangetoond is dat de wijze waarop en de weg waarlangs de weefsels of cellen aan de ontvanger worden toegediend, van dien aard zijn dat het risico op overdracht van een bacteriële of fungale infectie naar de ontvanger aanzienlijk kleiner is dan bij cel- en weefseltransplantatie, of*
- d) het technisch niet mogelijk is om het vereiste proces in een omgeving van klasse A uit te voeren (bv. als voor bepaalde apparatuur in de bewerkingsruimte speciale eisen gelden die niet geheel te verenigen zijn met klasse A).”*

In bijlage 1 van de European Guide to Good manufacturing Practice (GMP) zijn tabellen opgenomen, waarin is aangegeven wat de maximale aantallen toegestane deeltjes (tabel 1) en kolonievormende eenheden (KVE) (tabel 2) bij een bepaalde klasse luchtkwaliteit mogen zijn.

<i>Tabel 1: Klassificatie luchtkwaliteit.</i>				
Klasse	In rust		In werking	
	Maximale aantal toegestane deeltjes/m ³ groter of gelijk aan			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	1	3 500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	niet gedefinieerd	niet gedefinieerd

<i>Tabel 2: Aanbevolen limieten voor microbiële contaminatie.</i>				
Klasse	Luchtmonster KVE/m ³	open platen (d=90 mm), KVE/4 uur	contactplaten (d=55 mm), KVE/plaat	handschoenafdruk 5 vingers, KVE/handschoen
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Overwegingen

In laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde wordt de vloeistof of het medium waarin gameten of embryo's zich bevinden gedurende bepaalde werkzaamheden blootgesteld aan de omgeving. Volgens de richtlijn dienen deze werkzaamheden uitgevoerd te worden in een klasse A omgeving met een klasse D achtergrond.

Klasse A luchtkwaliteit

In het document "ESHRE position paper on the EU tissues and Cells Directive EC/2004/23" geeft de European Society of Human Reproduction and Embryology het volgende standpunt weer aangaande de door richtlijn 2006/86/EG gestelde eisen aan luchtkwaliteit:

"...After having performed Assisted Reproduction in Europe for more than 20 years there is no documented evidence of a single case of transmission of infective diseases (hepatitis/HIV etc.) that can be attributed to air quality in the laboratory. Further, with the introduction of screening of the patients prior to start of treatment as specified in the EUTCD, we will know the viral status of the patients we treat, enabling us to handle infectious patients in a separate environment from non-infectious patients.

On this background ESHRE considers assisted reproduction to be covered by section 4 and – with reference to historical documentation – that it has been both demonstrated and documented that the chosen environment achieves the quality and safety required for the intended purpose."

ESHRE is dus van mening dat er uit besmettingsoogpunt geen reden is om klasse A luchtkwaliteit in laboratoria voor Voortplantingsgeneeskunde te handhaven.

Een klasse A luchtkwaliteit is te bereiken in een cleanroom of door te werken in laminaire flow (LAF-) kasten. Het is de vraag of een klasse A luchtkwaliteit haalbaar is in laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde. Daarnaast brengt het streven naar deze mate van luchtkwaliteit risico's met zich mee.

- De eisen gesteld aan een klasse A cleanroom wat betreft ruimte, materialen en kledingvoorschriften zijn niet verenigbaar met de werkzaamheden;
- Er is veel apparatuur nodig, hetgeen onwenselijk is voor klasse A (apparatuur is zelf een bron van deeltjes);
- De eisen die gesteld worden aan steriliteit zijn niet haalbaar aangezien het uitgangsmateriaal (de gameten) niet steriel is en/of niet steriel verkregen wordt.
- Hoge luchtcirculatie, zoals in LAF kasten, heeft afkoeling, snelle indroging en pH verandering van media als risicofactoren. Eicellen en embryo's zijn zeer gevoelig voor deze verschijnselen.

Om bovenstaande redenen is het goed te verdedigen dat laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde bij specifieke handelingen verwijzen naar de in de richtlijn genoemde uitzonderingsbepalingen om niet te voldoen aan een klasse A luchtkwaliteit.

Klasse D luchtkwaliteit

De achtergrondomgeving dient wat het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden betreft ten minste overeen te komen met GMP-klasse D (zie tabel 1 en 2). Hier zijn geen uitzonderingen op geformuleerd. Er worden in de richtlijn geen voorwaarden gesteld aan hoe de klasse D luchtkwaliteit bereikt wordt.

De Britse Human Fertilisation and Embryology Authority heeft bepaald dat IVF centra procedures waarbij sprake is van manipulatie van gameten of embryo's uit dienen te voeren in een omgeving met luchtkwaliteit tenminste C met als achtergrond tenminste D. Daarnaast wordt gesteld dat het aan elk laboratorium afzonderlijk is om te bepalen op welke manier aan het vereiste reinheidsniveau wordt voldaan en welke methoden worden gebruikt om te monitoren hoe hieraan wordt voldaan. (HFEA air quality guidance note, gepubliceerd in 2007).

Standpunt KLEM

Op grond van bovenstaande overwegingen zijn de leden van de KLEM tot het volgende standpunt gekomen.

1. In laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde dient de achtergrond luchtkwaliteit wat het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden betreft ten minste overeen te komen met klasse D, zoals beschreven in bijlage 1 bij de European Guide to Good Manufacturing Practice.
2. Laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde kunnen bewerkingen, waarbij de vloeistof of het medium waarin gameten of embryo's zich bevinden gedurende bepaalde werkzaamheden bloot worden gesteld aan de omgeving, al dan niet uitvoeren in een omgeving met klasse A luchtkwaliteit. Er dient per bewerking beargumenteerd en gedocumenteerd te worden welke omgevingscondities gekozen zijn om het vereiste kwaliteits- en veiligheidsniveau te bereiken voor het materiaal en voor de toepassing op de mens. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van metingen (bijvoorbeeld aan temperatuur, luchtvochtigheid en pH) en van de uitzonderingsbepalingen genoemd in richtlijn 2006/86/EG.
3. Het is aan elk laboratorium afzonderlijk om te bepalen op welke manier de vereiste luchtkwaliteit bereikt wordt en welke methoden worden gebruikt om te monitoren hoe hieraan wordt voldaan. Wat betreft het aantal kolonievormende eenheden, dient tenminste het aantal KVE/m³ gemeten te worden en te voldoen aan de in tabel 2 aangegeven limieten.
4. Metingen aan luchtkwaliteit dienen tenminste jaarlijks uitgevoerd te worden.

Literatuur

1. Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteit- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.
2. Richtlijn 2006/17/EG van de Commissie van 8 februari 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft bepaalde technische voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen.
3. Richtlijn 2006/86/EG van de Commissie van 24 oktober 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische voorschriften voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.
4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use; Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products; 14 februari 2008.
5. Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal.
6. Besluit van 17 januari 2007, houdende nieuwe eisen inzake de veiligheid en kwaliteit van lichaamsmateriaal (Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006).
7. ESHRE position paper on the EU Tissues and Cells Directive EC/2004/23; November 2007.
8. Air quality guidance note. Human Fertilisation and Embryology Authority, 2007.

Dit standpunt heeft een maximale geldigheid van 5 jaar.

28-5-2014

Dr. Ir. E.G.J.M. Arts, klinisch embryoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. D. Consten, klinisch embryoloog, St. Elizabeth Ziekenhuis Tilburg

Dr. A.A. de Melker, klinisch embryoloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam