



**Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V.
AGRBM**

(German Society for Human Reproductive Biology)

www.agrbm.de

Ordentliches Mitglied im DVR e.V. • Mitglied im VBIO

**LEITLINIE FÜR DIE FÜHRUNG UND EINRICHTUNG EINES ART-LABORS
der
Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM)**

25. April 2008

Die „Leitlinie für die Führung und Einrichtung eines ART-Labors“ der AGRBM wurde auf der Grundlage der EU-Richtlinie 2004/23/EG und ihrer beiden Durchführungsrichtlinien (2006/17/EG, 2006/86/EG) sowie des Gewebegesetzes (Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen) und seiner dazu erlassenen Rechtsverordnungen (AMWHV, TPG-GewV) überarbeitet. Sie ersetzt die bisherige Leitlinie vom 27.04.2004. Die Überarbeitung wurde vom Arbeitskreis „Qualitätsmanagement“ der AGRBM vorgenommen. Die vorliegende Leitlinie steht im Kontext zur „Leitlinie zum verantwortlichen Arbeiten im ART-Labor“ der AGRBM vom 24.11.2006 und wurde im Konsens mit dem Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren (BRZ) verabschiedet.

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, Empfehlungen für die Organisation des reproduktionsbiologischen Laborbereichs einer IVF-Einrichtung auszusprechen, damit die Qualität der Arbeitsprozesse und der daraus resultierenden Arbeitsergebnisse durch klare Strukturen und Verantwortlichkeiten, ausreichende Personalbesetzung und adäquate Geräteausstattung gesichert werden kann. Vorgaben zur Qualifizierung des akademischen Laborpersonals sind der Fort- und Weiterbildungsordnung der AGRBM zu entnehmen.

Die Leitlinie ist entsprechend dem wissenschaftlichen und methodischen Kenntnisstand und in Anpassung an gesetzliche und berufsrechtliche Vorgaben regelmäßig zu überprüfen und zu aktualisieren. Im Hinblick auf den im Embryonenschutzgesetz normierten Arztvorbehalt und die berufsrechtlichen Regelungen der beteiligten Ärzte durch ärztekammerspezifische „Richtlinien zur Durchführung der Assistierte Reproduktion“ sind Änderungen dieser Leitlinie in interdisziplinärer Abstimmung mit dem BRZ vorzunehmen.

Arbeitskreis Qualitätsmanagement

Dipl. Biol. Verona Blumenauer
(Leiterin des AKr)
Dipl. Biol. Vera Baukloh
Dr. Annette Bonhoff
Dipl. Biol. Claudia Grewenig
Dr. Brigitte Hauff
Dr. Ines Hoppe
Dr. Petra Klusmann
Dipl. Biol. Alexandra Ochsner
Dr. Frank Tetens
Dr. Dorothee Weiss

Vorstand der AGRBM

Dr. Ines Hoppe (1.Vorsitzende)
PD Dr. Markus Montag
Dr. Uwe Mischeck
Dr. Bernd Junkersdorf
Dipl. Biol. Vera Baukloh

Vorstand des BRZ

Dr. Ulrich Hilland (1. Vorsitzender)
Dr. Georg Döhmen
Dr. Klaus Fiedler
Dr. Andreas Tandler-Schneider

- 1. ORGANISATION UND VERWALTUNG**
- 2. LEITUNG UND PERSONELLE BESETZUNG**
 - 2.1. Aufgabenspektrum**
 - 2.2. Personelle Ausstattung**
 - 2.3. Rechte und Pflichten der Labormitarbeiter**
- 3. AUSSTATTUNG UND GERÄTSCHAFTEN**
 - 3.1. Räumliche Ausstattung**
 - 3.1.1. Andrologischer Bereich
 - 3.1.2. ART-Bereich
 - 3.1.3. Sonstige Räume
 - 3.2. Gerätetechnische Ausstattung**
 - 3.2.1. Andrologischer Bereich
 - 3.2.2. ART- Bereich
 - 3.2.3. Kryokonservierung
 - 3.2.4. Gasversorgung
 - 3.3. Arbeitsanweisungen**
 - 3.4. Lagermöglichkeiten für Keimzellen/ Vorkernstadien und Reagenzien**
 - 3.4.1. Kryolagerung von Keimzellen und Vorkernstadien
 - 3.4.2. Reagenzien und Kulturmedien
 - 3.5. Kommunikationsmittel, Verarbeitung, Speicherung und Sicherung von Daten**
- 4. DOKUMENTATION UND RÜCKVERFOLGBARKEIT**
- 5. FORTBILDUNG DER MITARBEITER**
- 6. AUSWERTUNG**

1. ORGANISATION UND VERWALTUNG

Die Organisation und Funktion des reproduktionsbiologischen (ART)-Labors ist zu beschreiben.

Im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems ist Folgendes zu definieren und entsprechende Dokumente sind zu erstellen:

- Schnittstellen zu den klinischen Struktureinheiten
- Organigramm
- Verantwortlichkeiten, Pflichten und Kompetenzen der Labormitarbeiter
- Notfallplan
- Kurzbeschreibungen der angebotenen Leistungen
- Regelmäßige Besprechungen zwischen der Laborleitung und den ärztlich Verantwortlichen

2. LEITUNG UND PERSONELLE BESETZUNG

2.1. Aufgabenspektrum

Zur adäquaten Bearbeitung der im ART-Labor anfallenden Aufgaben ist der unter Punkt 2.2. genannte Personalbestand notwendig. Dabei werden unter Arbeiten im ART-Labor folgende Tätigkeiten zusammengefasst:

- Organisation, Beschaffung und Lagerung von Materialien für den ART-Bereich
- Vorbereitung der Kultivierung
- Spermiendiagnostik und -aufbereitung für ART
- Eizellsuche
- In-vitro-Insemination und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
- Beurteilung von Keimzellen, Vorkernstadien, Embryonen
- Kultivierung von Keimzellen, Vorkernstadien und Embryonen
- Kryokonservierung, Kryolagerung und Auftauen von Keimzellen, Vorkernstadien und Embryonen (als Notfallmaßnahme)
- Mitwirkung beim Embryotransfer
- Dokumentation und Auswertung der ART-Labordaten, Qualitätsmanagement.

Tätigkeiten über das oben genannte Routinespektrum hinaus begründen grundsätzlich einen zusätzlichen Personalbedarf.

2.2. Personelle Besetzung

Mindestens ein Mitarbeiter im ART-Labor sollte für die Stelle des Laborleiters die in der Fort- und Weiterbildungsordnung der AGRBM genannten Kriterien für die Fachanerkennung „Reproduktionsbiologe/AGBRM“ erfüllen.

Die qualifizierte Vertretung für den Laborleiter muss geregelt sein.

Um den Arbeitsanforderungen zu jeder Zeit gerecht zu werden, muss neben dem Laborleiter für alle Routinemethoden mindestens eine weitere qualifizierte Person verfügbar sein.

Mit steigender Zykluszahl pro Jahr nimmt der Personalbedarf zu. Zur adäquaten Erfüllung der Aufgaben im ART-Labor ist folgender Stellenbedarf zu empfehlen:

- bis 250 Zyklen im Jahr: Laborleiter und ein Mitarbeiter
- bis 500 Zyklen im Jahr: mindestens 2,5 Stellen (inkl. Laborleiter)
- bis 750 Zyklen im Jahr: mindestens 3,0 Stellen (inkl. Laborleiter)
- bis 1000 Zyklen im Jahr: mindestens 4,0 Stellen (inkl. Laborleiter)
- bis 1500 Zyklen im Jahr: mindestens 5,0 Stellen (inkl. Laborleiter)
- bis 2000 Zyklen im Jahr: mindestens 6,0 Stellen (inkl. Laborleiter)
- bis 2500 Zyklen im Jahr: mindestens 7,0 Stellen (inkl. Laborleiter)
- bis 3000 Zyklen im Jahr: mindestens 8,0 Stellen (inkl. Laborleiter)

Darüber hinaus wird pro weiterer 500 Zyklen/Jahr ein weiterer Mitarbeiter benötigt. Ab 500 Zyklen/Jahr erfordert die Position des Laborleiters in der Regel eine Vollzeitanzstellung.

2.3. Rechte und Pflichten der Labormitarbeiter

Wie im Nachweisgesetz geregelt ist, muss jeder angestellte Labormitarbeiter über einen Arbeitsvertrag mit eindeutiger Funktionsbeschreibung verfügen.

Die Pflichten und Verantwortlichkeiten aller Labormitarbeiter müssen in einer Arbeitsplatzbeschreibung festgelegt sein.

Neue Mitarbeiter sind durch dokumentierte Einarbeitung auf ihre selbständig durchzuführenden Tätigkeiten vorzubereiten.

Die Einarbeitung in die einzelnen Methoden erfolgt nach festgelegten Vorgaben. Der Einarbeitungserfolg und die Freigabe zur Tätigkeit sind zu dokumentieren.

3. AUSSTATTUNG UND GERÄTSCHAFTEN

3.1. Räumliche Ausstattung

Die Laborräumlichkeiten sollen unter Beachtung der EU-Richtlinie 2004/23/EG und der entsprechenden Regelungen für den vorgesehenen Zweck geeignet sein (vgl. Baukloh & Hilland JRE, 2005, Nr. 5, S.344-347).

Die Räumlichkeiten dürfen nur autorisiertem Personal zugänglich sein und sind gegen unbefugten Zutritt zu sichern.

Es muss ausreichend Arbeitsfläche in den verschiedenen Arbeitsbereichen und Bewegungsraum zwischen den Bereichen vorhanden sein, um ein sicheres Arbeiten der

Labormitarbeiter zu ermöglichen. Ausreichend Stellflächen für Geräte und Lagermöglichkeiten für Materialien werden benötigt.

Die Arbeitsflächen sollen frei von nicht benötigten Gegenständen und leicht zu reinigen sein.

Separate Arbeitsbereiche für Labor- und Büroarbeiten sind erforderlich. Größere Vorratsmengen sollten außerhalb des ART-Labors gelagert werden

3.1.1. Andrologischer Bereich

Die Räumlichkeiten für die Entgegennahme und Aufarbeitung von Spermaproben müssen eindeutig zugeordnet sein.

3.1.2. ART-Bereich

Das ART-Labor sollte sich in räumlicher Nähe zum Entnahmeraum für Eizellen und zu dem Raum, in dem der Embryotransfer durchgeführt wird, befinden.
Beim Transport der Punktatflüssigkeiten muss die Wärmestabilität gewährleistet werden.

Die Brutschränke sollen von allen Arbeitsplätzen gut zugänglich sein.

Im ART-Labor müssen Arbeitsbereiche für die folgenden Tätigkeiten vorgehalten werden:

- Vorbereitung zur Kultivierung
- Untersuchung der Punktatflüssigkeiten und Überführung der Eizellen in die Kulturschalen
- Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
- In-vitro-Insemination
- Beurteilung von Eizellen/ Vorkernstadien/ Embryonen
- Kryokonservierung

3.1.3. Sonstige Räume

Hinsichtlich des Vorhandenseins von Sozial- und Umkleideräumen sind die Regelungen der Arbeitsstättenverordnung in der jeweils gültigen Fassung zu beachten.

3.2. Gerätetechnische Ausstattung

Zur Gewährleistung der Durchführbarkeit aller angebotenen Labormethoden muss eine ausreichende Anzahl geeigneter Geräte zur Verfügung stehen.

Eine Grundausstattung an Ersatzteilen muss für wichtige Geräte grundsätzlich vorhanden sein.

Für alle eingesetzten Geräte muss eine Bedienungsanleitung vorhanden sein. Die Wartung/ Funktionskontrolle der Geräte muss planmäßig erfolgen und ist zu dokumentieren.

Grundkenntnisse zur Fehlerbeseitigung an Geräten sollten alle Labormitarbeiter besitzen.

Störfälle der Geräte sowie deren Behebung sind zu dokumentieren.

Vor erneuter Inbetriebnahme reparierter Geräte sind diese zu überprüfen und von der Laborleitung freizugeben.

3.2.1. Andrologischer Bereich

Gegenstand	Bemerkungen
Standardmikroskop oder Phasenkontrastmikroskop	Für die Mikroskopart geeignete Objektive
Mikropipetten	ausreichender Pipettensatz je nach Bedarf
Kühlschrank/Gefrierschrank	kann auch im ART-Bereich oder in einem benachbarten Raum stehen
Zählkammern	in ausreichender Zahl
Entsorgungsbehälter	entsprechend den örtlichen Bestimmungen zur Abfallentsorgung

3.2.2. ART- Bereich

Gegenstand	Bemerkungen
Brutschränke in angemessener Zahl, mindestens CO ₂ -begast	CO ₂ - und Temperatursensor, regulierbare CO ₂ -Konzentration, Türheizung
Unterbrechungsfreie Stromversorgung bzw. Notstromversorgung	für Brutschränke, ggf. Kryogerät
ICSI-Arbeitsplatz	Invertmikroskop mit Modulations- oder Interferenzoptik, mit beheizbarem Objektisch, mit geeigneten Mikromanipulatoren und Mikroinjektoren auf schwingungsarmem Arbeitsplatz
Zoom-Stereomikroskop	mit Wärmeplatte
Wärmesystem	zur Wahrung der Temperaturkonstanz
Geräte zur Kontrolle der	Mindestsatz an geeigneten Messgeräten

Brutschrank-Einstellungen	
Kühlschrank/Gefrierschrank	Vorratshaltung von Medien etc.
Mikropipetten	ausreichender Pipettensatz je nach Bedarf
pH-Meter und/oder CO ₂ -Messgerät	zur Funktionskontrolle
Entsorgungsbehälter	entsprechend den örtlichen Bestimmungen zur Abfallentsorgung

3.2.3. Kryokonservierung

Gegenstand	Bemerkungen
Kryogerät	geeignet zum programmgesteuerten Einfrieren
Dewargefäß	Größe dem Gerät und dem Einfrieraufkommen angepasst
Handhabungssystem	zum Umlagern der Kryogegefäße in die Lagerbehälter
Transportgefäß	Transport von Kryoproben
Lagerbehälter	mit Einordnungssystemen
Stickstoffversorgungsbehälter	Größe dem Stickstoffverbrauch entsprechend, mit Entnahmeheber und/oder mit Lagerbehälter verbunden

3.2.4. Gasversorgung

Eine unterbrechungsfreie Gasversorgung der Brutschränke ist sicherzustellen.

Gegenstand	Bemerkungen
CO ₂ -Anlage	Gasqualität : Medizinische Qualität 4.5 empfohlen
N ₂ (fakultativ)	Gasqualität: Medizinische Qualität 5.3 empfohlen

3.3. Arbeitsanweisungen

Es muss für alle angewandten Labormethoden schriftliche Arbeitsanweisungen (SOPs) geben.

Alle Labormitarbeiter müssen mit den Anweisungen zu den von ihnen durchgeführten Arbeiten vertraut sein und nach diesen vorgehen.

Insbesondere für die Entgegennahme und Kennzeichnung von Materialien und persönlichen Proben von Patienten muss die eindeutige verwechslungssichere Zuordnung gewährleistet sein.

Für die Reinigung der Geräte und Arbeitsplätze sowie der Laborräume muss eine schriftliche Anweisung bestehen (vgl. Leitlinie zum verantwortlichen Arbeiten im ART-Labor).

3.4. Lagermöglichkeiten für Keimzellen/ Vorkernstadien/ Embryonen und Reagenzien

3.4.1. Kryolagerung von Keimzellen, Vorkernstadien und Embryonen

Für die Lagerung von Keimzellen, Vorkernstadien und Embryonen muss ausreichend Kapazität vorhanden sein.

Das Lagersystem und die Beschriftung müssen jederzeit eine eindeutige Identifikation der Proben gewährleisten.

Die geeigneten Lagerbedingungen sind durch regelmäßige Überprüfungen des Füllungsstatus zu gewährleisten.

Werden Proben mit noch unbekanntem Infektionsstatus kryokonserviert und/oder gelagert, sind diese als Material in Quarantäne zu kennzeichnen (vgl. Leitlinie zum verantwortlichen Arbeiten im ART-Labor).

Das Kryolager ist gegen unbefugten Zutritt zu sichern.

3.4.2. Reagenzien und Kulturmedien

Reagenzien und Kulturmedien müssen entsprechend der allgemeinen Laborrichtlinien bzw. der Angaben des Herstellers gelagert werden.

Sie müssen mindestens mit dem Anbruch- und Verfallsdatum beschriftet und bei den empfohlenen Temperaturen gelagert werden.

3.5. Kommunikationsmittel, Verarbeitung, Speicherung und Sicherung von Daten

Die Ausstattung mit Kommunikationsmitteln soll einen problemlosen Datenfluss gewährleisten.

Patientendaten und Laborprotokolle müssen vor unbefugtem Zugriff gesichert aufbewahrt werden.

Die aktuelle Datenschutzgesetzgebung ist zu beachten.

Elektronische Aufzeichnungen müssen während des vorgeschriebenen Aufbewahrungszeitraums kurzfristig lesbar und unauslöschlich sein. Bei jeder Änderung an den Daten ist eine Historie mitzuführen, damit nachweisbar ist, wann und durch welche Person Änderungen vorgenommen worden sind.

Sicherheitskopien relevanter Computerdaten müssen regelmäßig erstellt und an einem separaten Ort vor unbefugtem Zugriff gesichert aufbewahrt werden.

4. DOKUMENTATION UND RÜCKVERFOLGBARKEIT

Die entsprechenden Arbeitsanweisungen müssen Vorschriften zur unverwechselbaren Patienten- und Probenidentifikation enthalten.

Die Laborarbeiten sollen patientenbezogen anhand von Protokoll-/Formblättern dokumentiert werden. Ausführende Personen und verwendete Materialien sind fallbezogen und soweit notwendig mit Zeitangabe zu dokumentieren.

Datenblätter und Zertifikate aller qualitätsrelevanten Materialien sind zu archivieren.

Der Nachweis über Kalibrierungen, Wartungen und Funktionsprüfungen ist zu führen.

Die Aufzeichnungen müssen lesbar und unauslöschlich sein.

5. FORTBILDUNG DER MITARBEITER

Die kontinuierliche Fortbildung aller ART-Labormitarbeiter muss ermöglicht werden.

Die Fortbildung der akademischen Mitarbeiter sollte gemäß der Fort- und Weiterbildungsordnung der AGRBM erfolgen.

Die regelmäßige Teilnahme an Fachkongressen und Seminaren bzw. internen Schulungen sollte gewährleistet sein.

Es sollte Zugang zu den wichtigsten Fachjournalen bestehen.

6. AUSWERTUNG

Im Rahmen des Qualitätsmanagement soll eine Qualitätssicherung durchgeführt werden.

Als interne Qualitätssicherungsmaßnahme soll eine regelmäßige Aus- und Bewertung der durchgeführten Methoden - wo angebracht nach durchführenden Personen - anhand von Kennzahlen stattfinden.