

SEMENANALYSE EN IVDR

Zwemmen of verzuipen?



Disclosure

De spreker heeft/is

Geen financiële banden met de IVD industrie

Geen sponsoring door belanghebbende industrie

Geen honoraria van belanghebbende industrie

Geen aandeelhouder van belanghebbende industrie

Geen andere relaties met belanghebbende industrie die gezien kunnen worden als belangenverstrengeling

MENTIMETER

Menti.com



Waar denkt u aan bij semenanalyse en IVDR?

MENTIMETER

Menti.com



Is semenanalyse een “lab developed test” (LDT)?

PROGRAMMA

- **Introductie semenanalyse**
 - Doel/toepassingen
 - IVDR
 - Waarom?

- **SKML rondzending semen**
 - Mogelijkheden en uitdagingen

- **Prestaties o.b.v. (inter)nationale EQC Resultaten**
 - Concentratie
 - Motiliteit
 - Morfologie

- **Ontwikkelingen**

SEMENANALYSE

Parameters

- Volume (ml)
- Viscositeit
- pH
- Concentratie (miljoen per ml)
- Aantal per ejaculaat (miljoen)
- Motiliteit
 - A: snel progressief motiel (≥ 25 $\mu\text{m/s}$)
 - B: langzaam progressief motiel (5-25 $\mu\text{m/s}$)
 - C: niet-progressief motiel (< 5 $\mu\text{m/s}$)
 - D: niet motiel (NB \neq dood)
- VCM (aantal A+B per ejaculaat (miljoen))
- Vitaliteit
- Morfologie (% normaal)
- Overig (onthouding, aspect, rondcellen, aggregatie, agglutinatie, etc.)

A



B



C



D



SEMENANALYSE

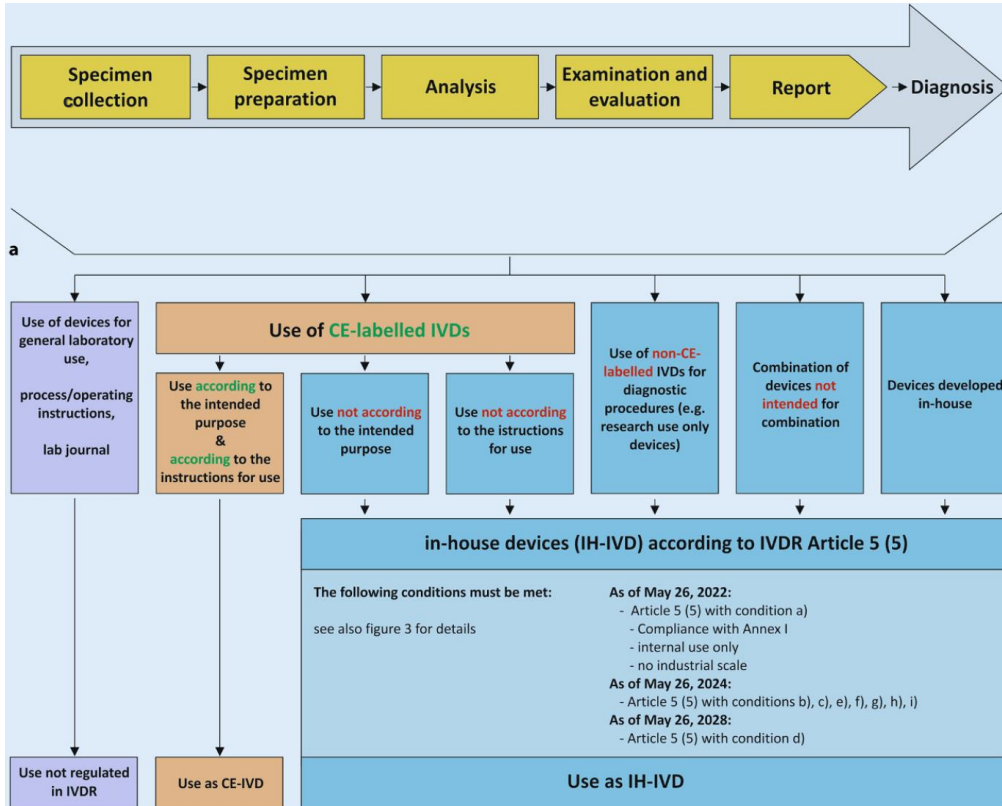
Doel en toepassingen

1. Vaststellen gezonde spermatogenese (referentiewaarden)
2. Voorspellen kans op zwangerschap (Hunault predictie model, NHG standaard, NVOG richtlijn)
3. Leidraad voor al dan niet inzetten van behandelingen (o.b.v. VCM) (NVOG richtlijn, lokaal protocol)
4. Controle na vasectomie (“clearance”)



SEMENANALYSE

Methoden en IVDR



WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen

Sixth Edition



ICS > 11 > 11.100 > 11.100.01

ISO 23162:2021

Basic semen examination — Specification and test methods



ICS > 03 > 03.120 > 03.120.10

ISO/DIS 15189

Medical laboratories — Requirements for quality and competence



World Health Organization



Human reproduction program
research for impact

Semenanalyse = **diagnostiek** → verkrijgen resultaten die iets over de kwaliteit van semen zeggen (voor of na bewerking of na vasectomie)

≠ “bewerken voor” en “toepassen bij” IUI/IVF/ICSI” → aparte wet- en regelgeving (WVKL, EU)

SEMENANALYSE

Methoden en IVDR



Sperm Class Analyzer® CASA System



WHO laboratory manual for the
examination and processing of
human semen

Sixth Edition



ICS > 11 > 11.100 > 11.100.01

ISO 23162:2021

Basic semen examination – Specification and test methods



ICS > 03 > 03.120 > 03.120.10

ISO/DIS 15189

Medical laboratories – Requirements for quality and competence



Semenanalyse = **diagnostiek** → verkrijgen resultaten die iets over de kwaliteit van semen zeggen (voor of na bewerking of na vasectomie)

≠ “bewerken voor” en “toepassen bij” IUI/IVF/ICSI” → aparte wet- en regelgeving (WVKL, EU)

WAAROM?

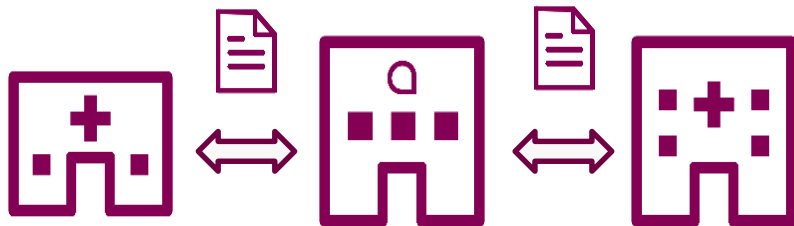
ST ANTONIUS

WAAROM?

betrouwbare resultaten, interpretatie en beleid

Table 8.3 Distribution of semen examination results from men in couples starting a pregnancy within one year of unprotected sexual intercourse leading to a natural conception. From Campbell et al. (5); fifth percentile given with variability (95% confidence interval)

	N	Centiles									
		2.5th	5th	(95% CI)	10th	25th	50th	75th	90th	95th	97.5th
Semen volume (ml)	3586	1.0	1.4	(1.3-1.5)	1.8	2.3	3.0	4.2	5.5	6.2	6.9
Sperm concentration (10 ⁶ per ml)	3587	11	16	(15-18)	22	36	66	110	166	208	254
Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate)	3584	29	39	(35-40)	58	108	210	363	561	701	865
Total motility (PR + NP, %)	3488	35	42	(40-43)	47	55	64	73	83	90	92
Progressive motility (PR, %)	3389	24	30	(29-31)	36	45	55	63	71	77	81
Non-progressive motility (NP, %)	3387	1	1	(1-1)	2	4	8	15	26	32	38
Immotile spermatozoa (IM, %)	2800	15	20	(19-20)	23	30	37	45	53	58	65
Vitality (%)	1337	45	54	(50-56)	60	69	78	88	95	97	98
Normal forms (%)	3335	3	4	(3.9-4.0)	5	8	14	23	32	39	45



Prognostisch model

Kansberekening spontane zwangerschap

Bereken de kans op een succesvolle spontane zwangerschap in het volgende jaar (resultierend in een levend geboren kind) [1].

Deze berekening kan uitsluitend worden toegepast indien er aanvullend onderzoek is gedaan (Chlamydia-antistofftest (CAT) en spermaonderzoek).

Deze berekening kan **niet** worden toegepast bij:

- een kinderwens **korter dan 1 jaar**
- anovulatoire stoornis (cyclusduur > 35 dagen, amenorroe > 6 maanden)
- ernstige mannelijke factor: azoöspemie of VCM (volume x concentratie x percentage progressief bewegende spermatozoa) < 3×10^6 (bij herhaald spermaonderzoek) [1]
- mogelijke tubapathologie (anamnestisch of een afwijkende CAT)

Invoer gegevens

Leeftijd vrouw	<input type="text" value="20"/>
Duur subfertiliteit in jaren [1]	<input type="text" value="1"/>
Is de vrouw eerder zwanger geweest?	<input type="text" value="Nee"/>
Percentage progressief bewegende spermatozoa [1]	<input type="text" value=""/> %
<input type="button" value="Bereken kans >"/>	

Kanttekeningen bij deze berekening:

- Het percentage is indicatief voor de werkelijke zwangerschapskans en moet daarom als geschatte kans aan het paar worden gepresenteerd. Met name bij een zeer hoge of zeer lage zwangerschapskans is het percentage mogelijk minder betrouwbaar.
- De keuze van het beleid (afwachten of verwijzen) zijn vastgesteld op basis van afspraken tussen eerste en tweede lijn. [1]
- Leeftijd van de vrouw hoger dan of gelijk aan 38 jaar: verwijz het paar naar de gynaecoloog.

WAAROM?

SCIENTIAS

wetenschapsnieuws ▾

thema's ▾

over scientias.nl ▾



OVERAL TER WERELD IS AANTAL SPERMACELEN VAN MANNEN GEHALVEERD: DREIGT ER EEN VRUCHTBAARHEIDSCRISIS?

© 16 november 2022 ✎ Jeannette Kras

Het is slecht gesteld met het sperma van de man. En dat heeft niet alleen gevolgen voor de vruchtbaarheid, maar is ook een teken van een slechte gezondheid. 'Zie het als de kanarie in de kolenmijn.'

BETROUWBAAR & REPRODUCEERBAAR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

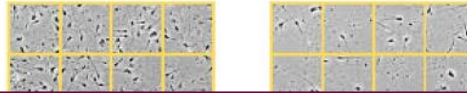
GRAPHICAL ABSTRACT

Sperm count is declining at an accelerated pace **globally**

Human Reproduction Update, pp. 1–20, 2022
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035>

human
reproduction
update

Temporal trends in sperm count: a
systematic review and meta-regression



2017 PAPER



limitations in the studies performed. Regardless of study design, studies on the percentage of motile or morphologically normal spermatozoa are **still limited by the inherent variability in assessment**. Overall, available data do not enable us to conclude that human semen quality is deteriorating worldwide or in the Western world, but that a trend is observed in some specific

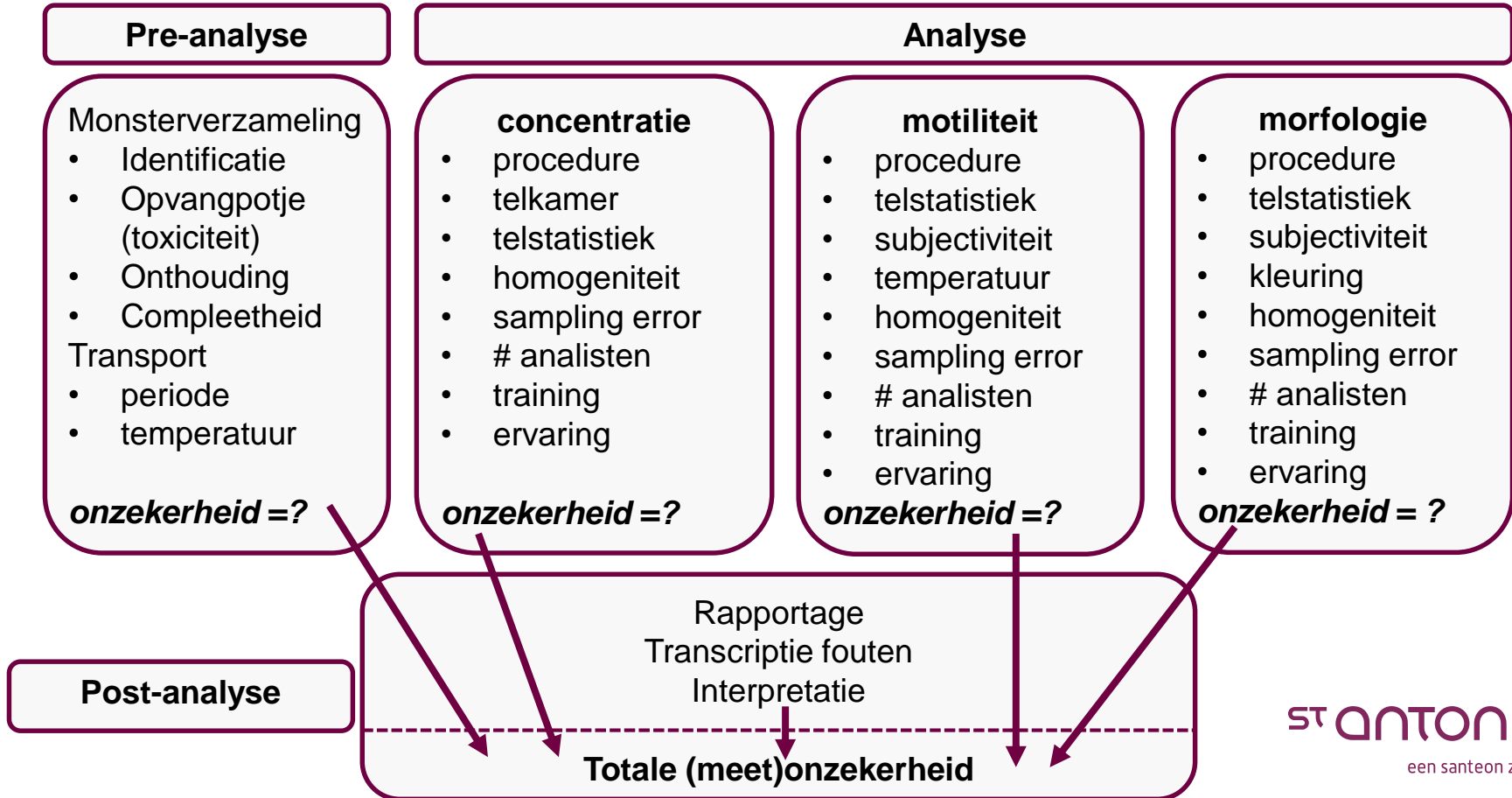
human
reproduction
update

Temporal trends in sperm count:
a systematic review and
meta-regression analysis

Hagai Levine^{1,2,*}, Niels Jørgensen³, Anderson Martino-Andrade^{2,4}, Jaime Mendiola⁵, Dan Weksler-Derri⁶, Irina Mindlis², Rachel Pinotti⁷, and Shanna H. Swan²



MEETONZEKERHEID SEMENANALYSE



MEETONZEKERHEID VERMINDEREN

Door o.a. standaardisatie van methode(n), training en (externe) kwaliteitscontrole

WHO laboratory manual for the
**examination and processing of
human semen**

Sixth Edition

INTERNATIONAL STANDARD ISO/FDIS
23162

**Basic semen examination —
Specification and test methods**

Analyse de base du sperme — Spécifications et méthodologie analytique



Asian Journal of Andrology (2022) 24, 15–20
www.asiaandro.com; www.ajandrology.com

Open Access

ORIGINAL ARTICLE

Semen Analysis

External quality control and training of semen analysis in the Netherlands: starting point for further reduction of outcome variability

Louise Lemmens¹, Leonie van den Hoven¹, Netty J van Vrouwerff², Didi DM Braat³, Willianne LDM Nelen³, Marian A Spath³, Alex MM Wetzels¹

RONDZENDING SEMENANALYSE

Mogelijkheden en uitdagingen

- Uniek, levend en zeer kwetsbaar materiaal.
- Onmogelijk om gehele (pre-) analytische fase en alle bepalingsmethoden met EQC te toetsen.

SEMENANALYSE

Parameters

- Volume (ml)
- Viscositeit
- pH
- Concentratie (miljoen per ml)
- Aantal per ejaculaat (miljoen)
- Motiliteit
 - A: snel progressief motiel ($\geq 25 \mu\text{m/s}$)
 - B: langzaam progressief motiel ($5\text{-}25 \mu\text{m/s}$)
 - C: niet-progressief motiel ($< 5 \mu\text{m/s}$)
 - D: niet motiel (NB \neq dood)
- VCM (aantal A+B per ejaculaat (miljoen))
- Vitaliteit
- Morfologie (% normaal)
- Overig (onthouding, aspect, rondcellen, aggregatie, agglutinatie, etc.)

A



B



C



D



Rondzending semenanalyse⁺ skml

Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

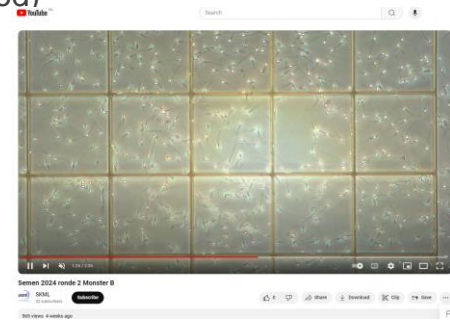
GECONERVEERD SEMEN:

2 suspensies

- Concentratie
- Morfologie (% normaal, zelf uitstrijken, fixeren, kleuren en beoordelen)

Uitstrijkje, gefixeerd en gekleurd (PAP mod)

- Morfologie (% normaal)



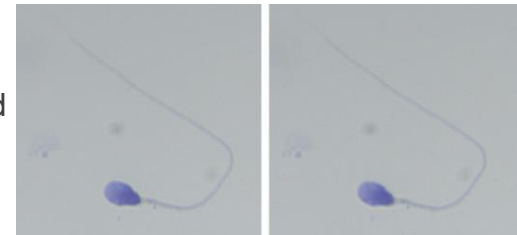
BEELDMATERIAAL

2 Video's (youtube)

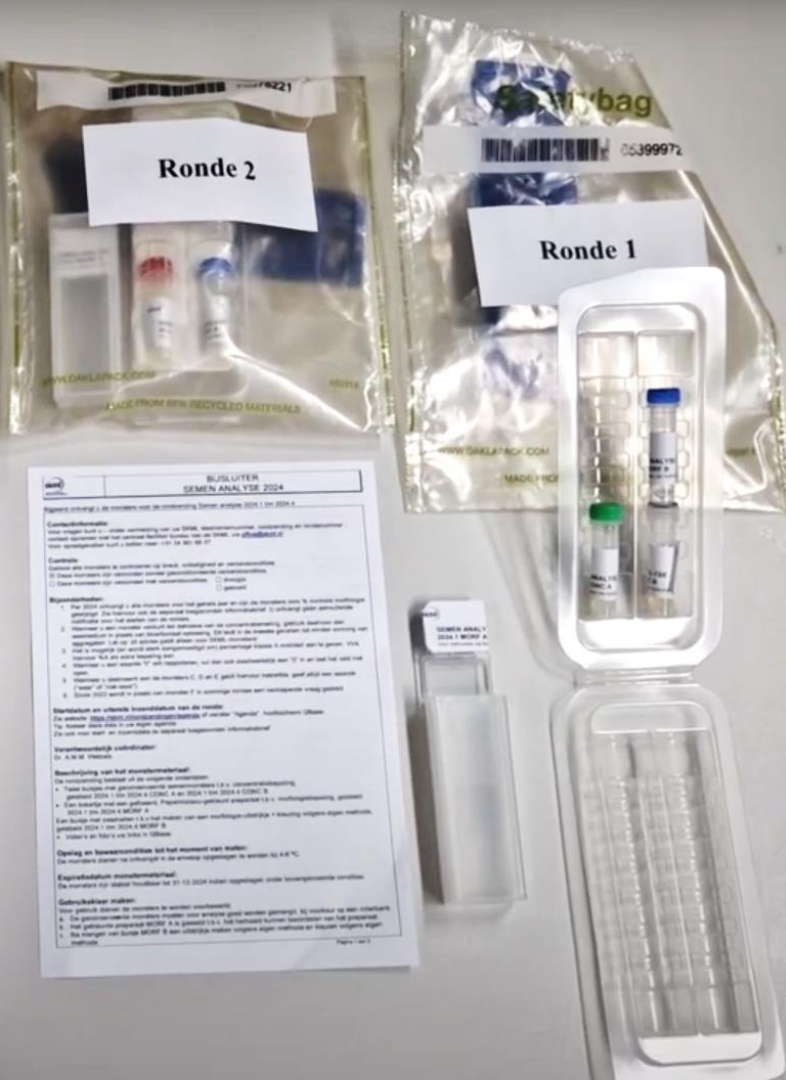
- Motiliteit

3 foto's individuele zaadcellen

- Morfologie (score normaal/afwijkend
Kop/middenstuk/staart)



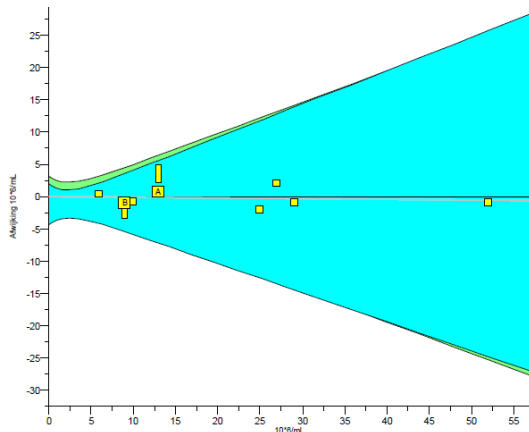
een santeon ziekenhuis



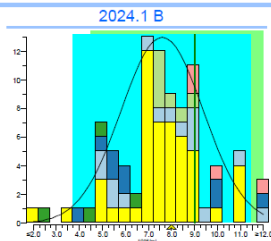
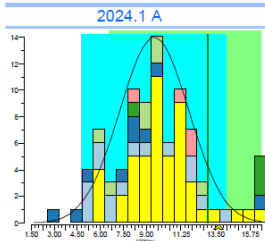
CONCENTRATIE



METHODEN EN PRESTATIES



Juistheid	-1.4%	-0.91%
Precisie	27%	13%
Aantal	2	8
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	5.8	6.0
Sigma-SA	5.8	6.0
Scorepictogram		
Regressielijn		$0.0 + 0.990 \cdot x$
Consensusgroep	Overall	
Methode	Neubauer (improved)	
Analysers	Onbekend	
Uw factor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	



	cons.	meth.	exp.	lab.
gem.	9.5	9.9	13	13.7
SD	2.2	2.1		
n	88	49		
nu	6	1		
rec.	144%	138%	105%	

	cons.	meth.	exp.	lab.
gem.	7.6	7.8	9	8.0
SD	1.8	1.6		
n	89	50		
nu	3	1		
rec.	105%	103%	89%	

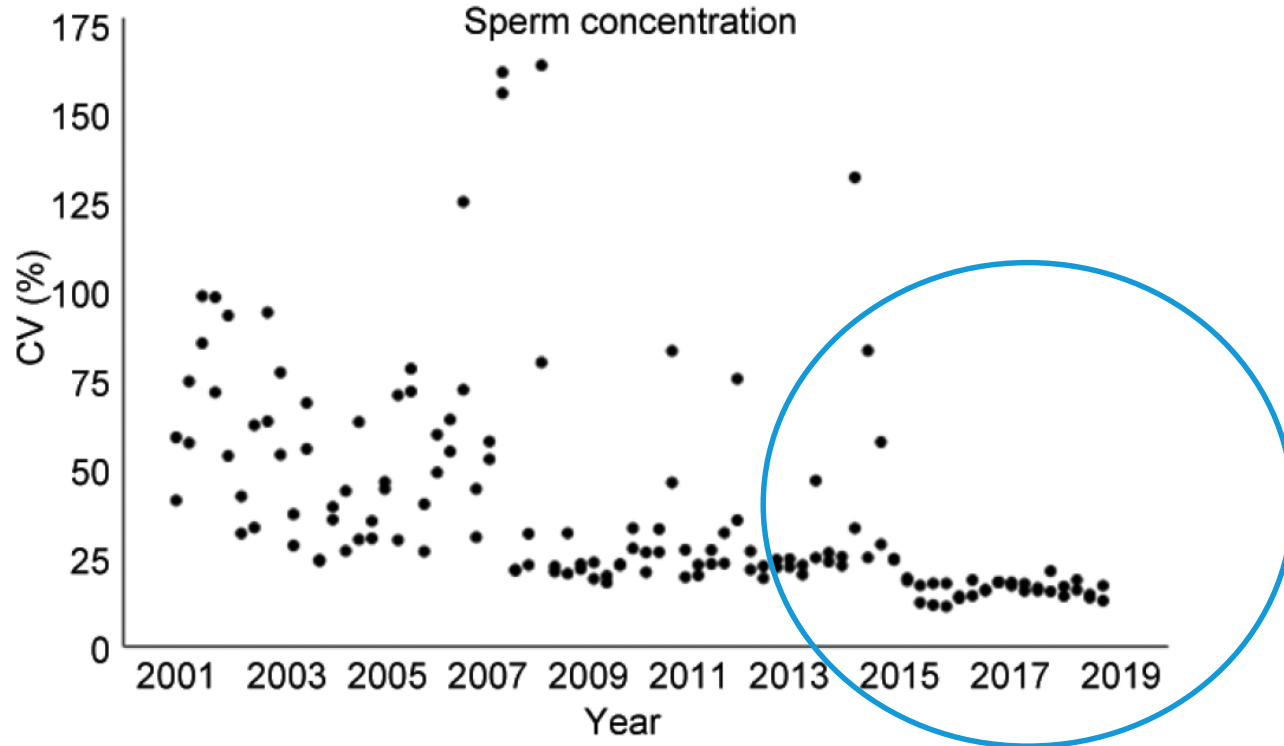
2.4.8.2 The haemocytometer with improved Neubauer ruling

The use of haemocytometer chambers with improved Neubauer ruling is recommended. Dilution factors for the improved Neubauer haemocytometer chamber are given in **Section 2.4.4.3 on page 20**. Other haemocytometer chambers may be used, but if they have different grid patterns and areas, other calculation factors are required. Disposable haemocytometers with Neubauer ruling must be validated (86).

Legenda

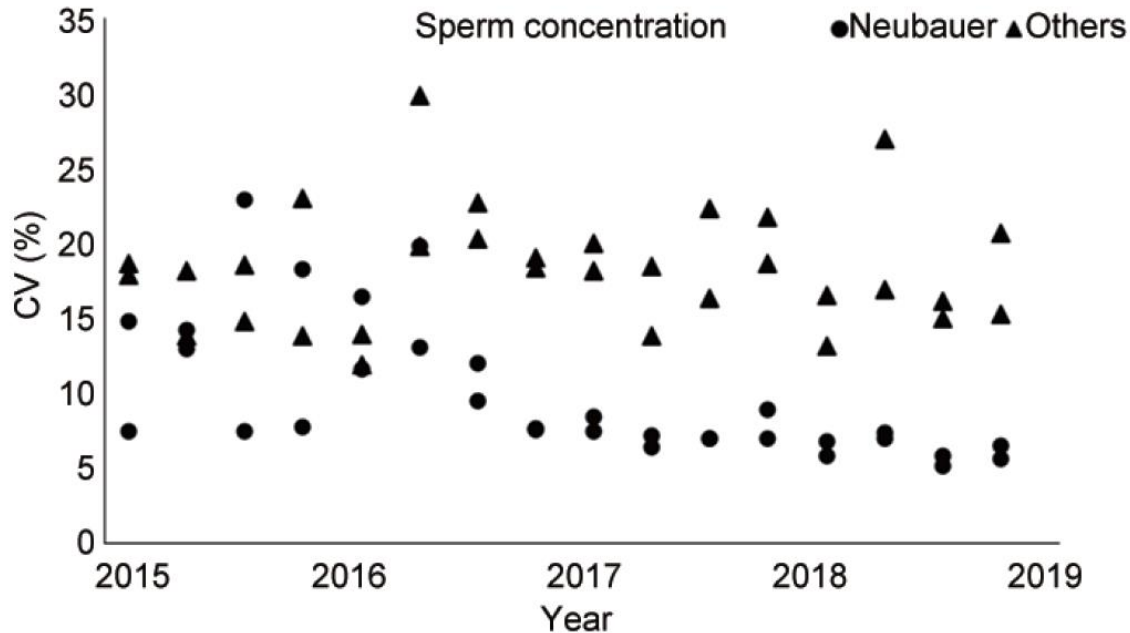
Neubauer (improved)	CellVision	Makler	Overige	SQA-V
Burkert Turk				

EFFECTEN VAN STANDAARDISATIE?

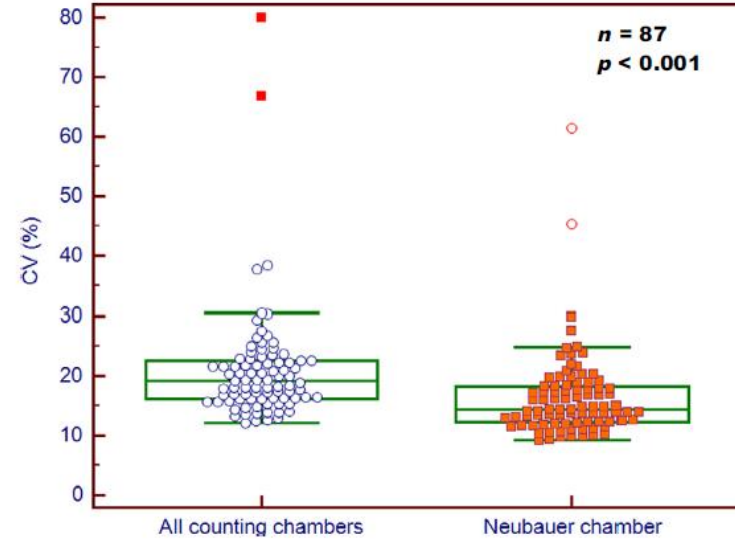


Lemmens e.a. 2022, o.b.v. data SKML

DE GEADVISEERDE TELKAMER PRESTEERT BETER



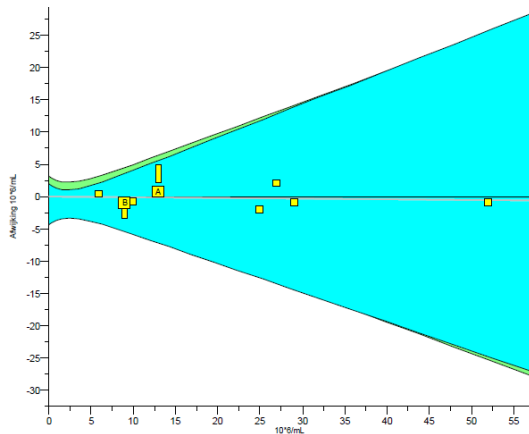
Lemmens ea 2022, EQC NL



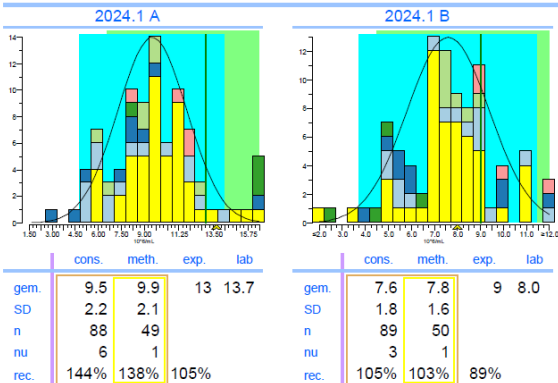
Punjabi ea Androl 2016, EQC België

Door gebruik van Improved Neubauer
Een significant lagere VC

METHODEN EN PRESTATIES

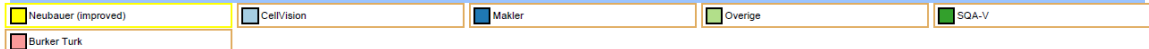


Juistheid	-1.4%	-0.91%
Precisie	27%	13%
Aantal	2	8
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	5.8	6.0
Sigma-SA	5.8	6.0
Scorepictogram		
Regressielijn		$0.0 + 0.990 \cdot x$
Consensusgroep	Overall	
Methoden	Neubauer (improved)	
Analysers	Onbekend	
Uw factor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	



Analist	CONC A	CONC B
1	9	8,1
2	13,7	8
3	17	9,6
4	9,2	7,8
5	10,4	8,9
6	10,2	7
7	12	8,1
Expert	13	9
VC analist	24,7	8,2

Legenda



MENTIMETER

Menti.com



Welk resultaat geeft uw lab door aan SKML als uitslag van de EQC bepalingen?

MORFOLOGIE



“Beste coördinator,

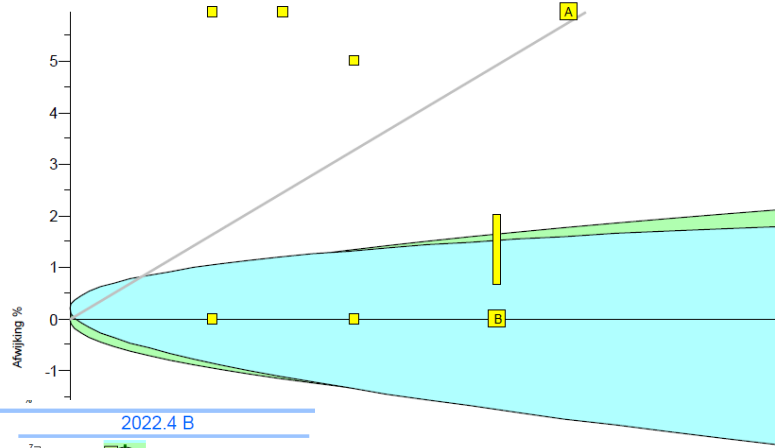
Het valt me op dat als ik altijd “4% normaal” zou invullen, ik altijd goed zit. Dat kan toch niet kloppen?

Vriendelijke groet,

Een deelnemer”

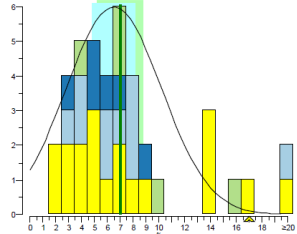
Morfologie (% normaal, WHO 2010)

eenheid : %



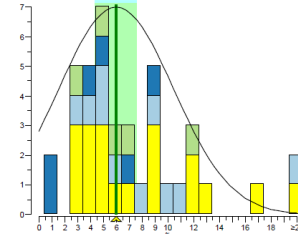
	2022.4	cumulatief
Juistheid	+77%	+90%
Precisie	114%	103%
Aantal	2	8
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	0.4	0.4
Sigma-SA	0.4 0	0.4 0
Scorepictogram		
Regressielijn		0.0 + 1.822.x
Consensusgroep	Overall	
Methode	Diffquik	
Analysér	Onbekend	
Uw factor	0 + 1.000.x	
Methodefactor	0 + 1.000.x	

2022.4 A



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	6.5	7.2	6.5	17
SD	3.7	4.6	3.7	
n	40	19	40	
nu	2	1	2	
rec.	262%	237%	243%	

2022.4 B

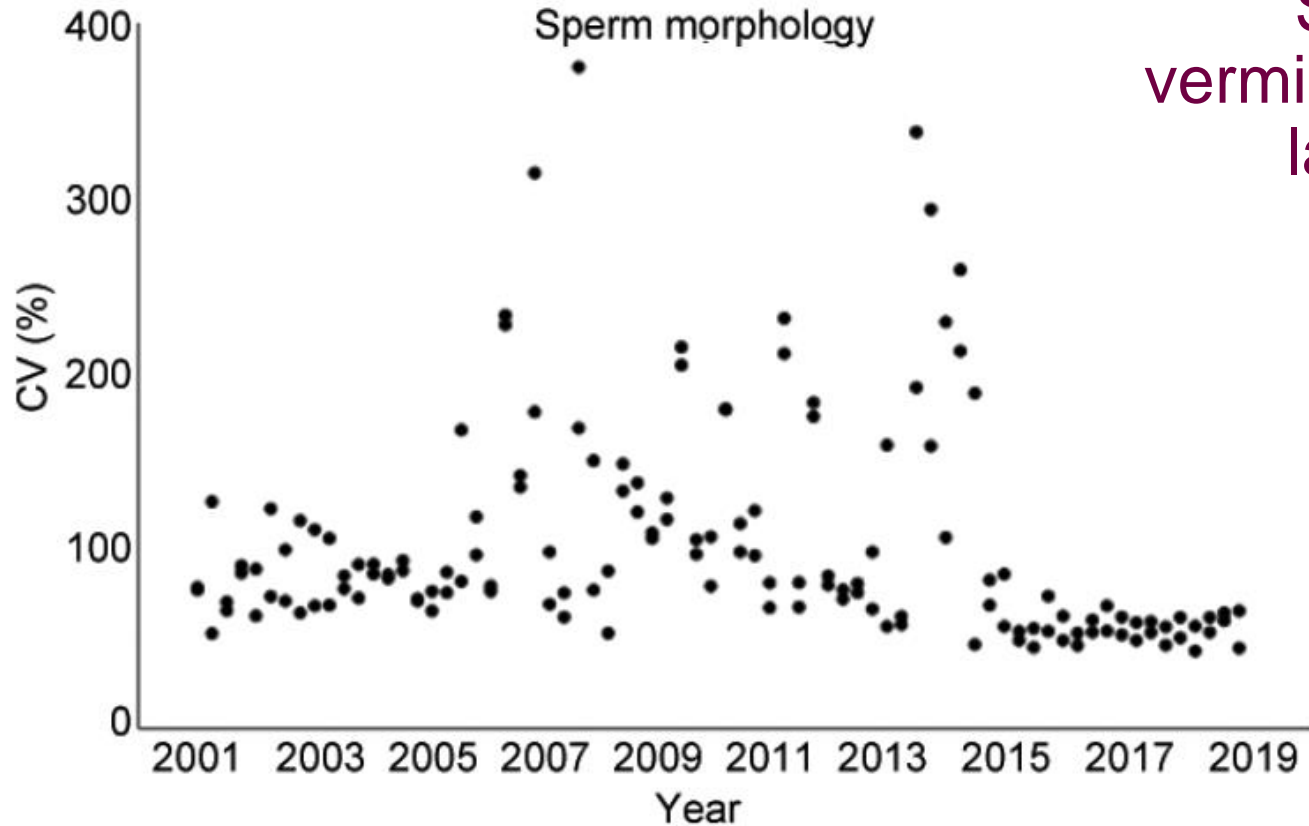


	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	6.0	7.2	6.0	6
SD	4.4	4.1	4.4	
n	40	19	40	
nu	2	1	2	
rec.	100%	83%	100%	

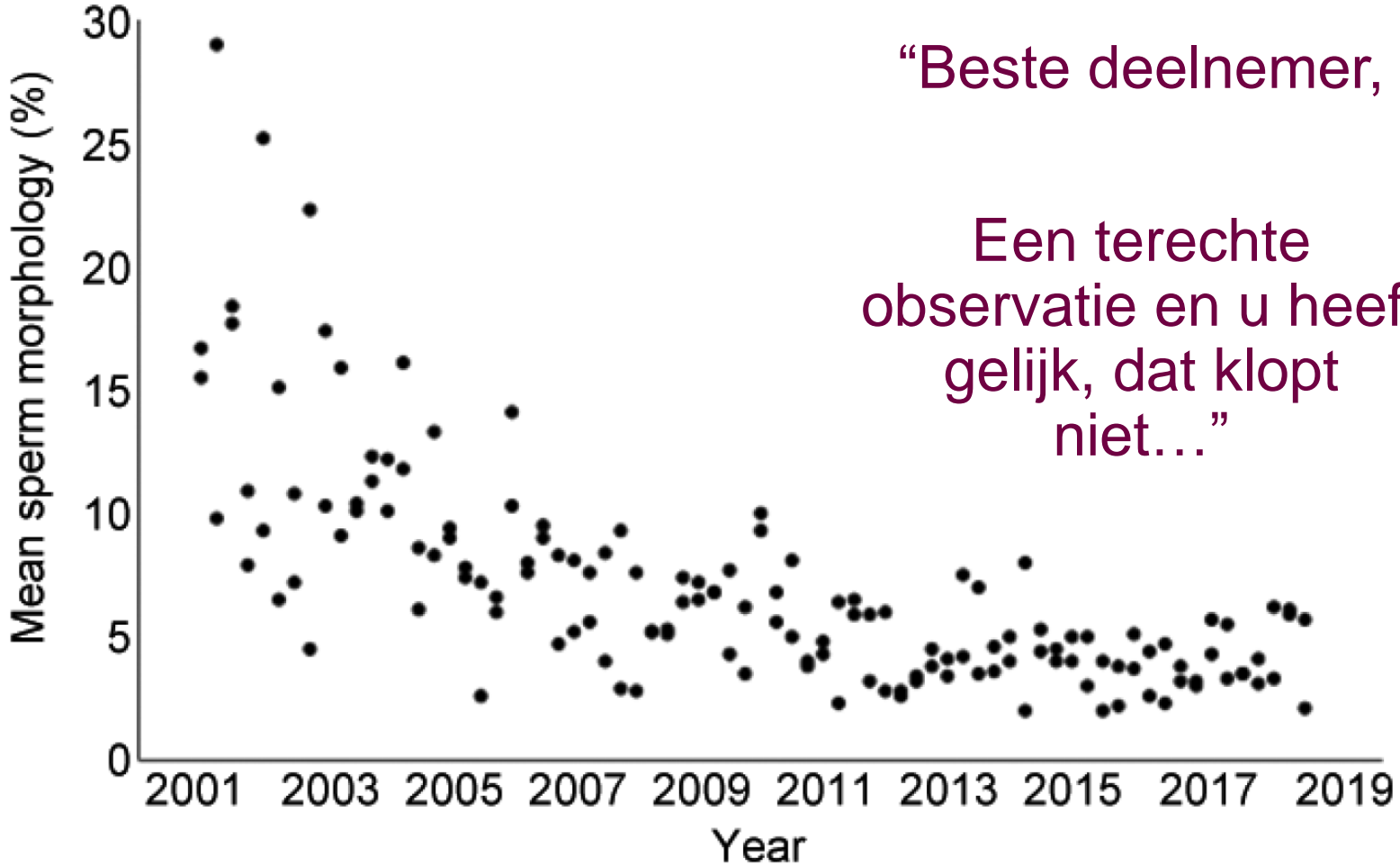
Legenda

- Diffquik
- (MG) Giemsa
- Papanicolaou

analist	MORF A %NORM	MORF B %NORM
1	7	5
2	17	6
3	16	14
4	18	8
5	13	8
6	5	3
7	7	10
VCi lab	43	52



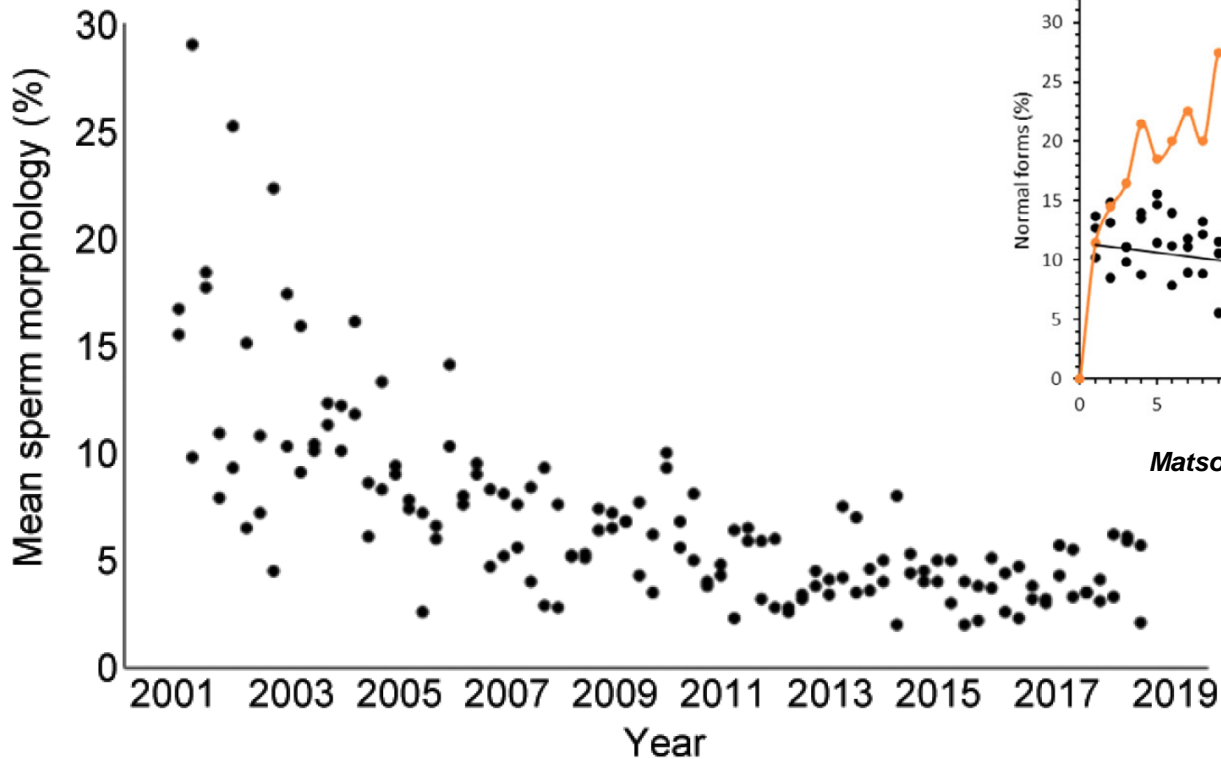
Significant
verminderde tussen-
lab variatie



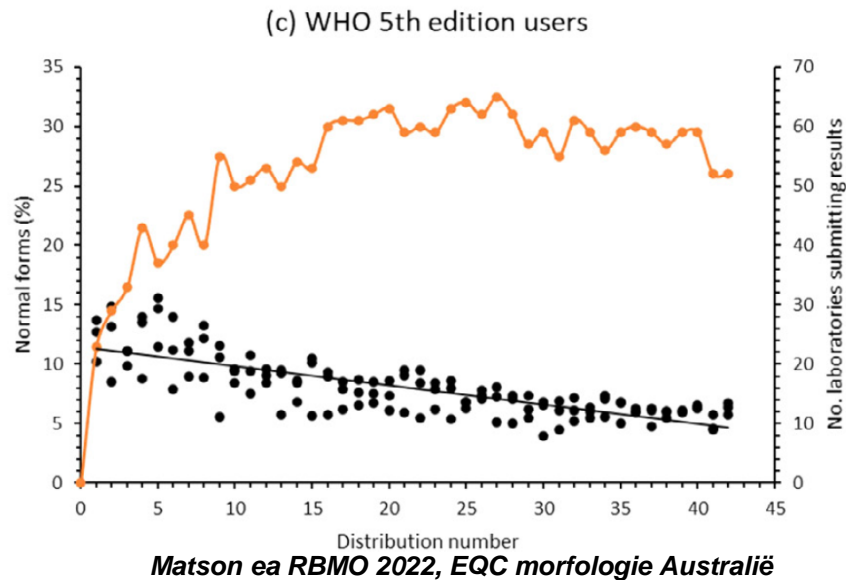
“Beste deelnemer,
Een terechte
observatie en u heeft
gelijk, dat klopt
niet...”

WERELDWIJDE TREND

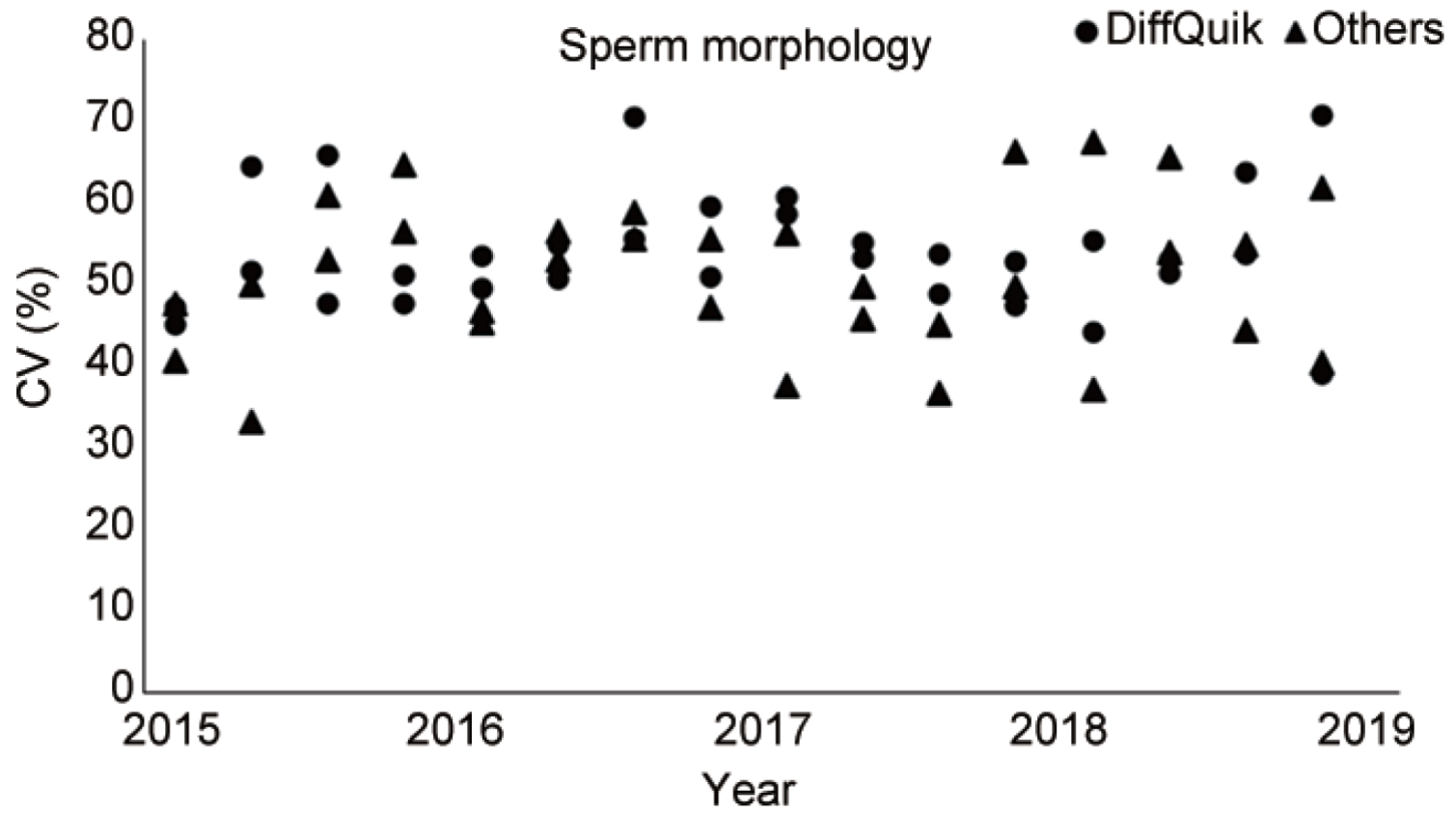
gevolg toepassing WHO aanbevolen strikte criteria



Lemmens ea 2022, EQC NL



KLEURMETHODE?



STRIKTE CRITERIA LEVEREN VEEL VARIATIE

	Agreement		
	Good	Poor	Intermediate
	>90%	<60%	60-90%
Head			
Oval shape	26	10 ²⁾	36
Smooth, regularly contoured	26	12 ²⁾	34
Acrosomal region 40%-70%	46	3	23
Acrosomal region ≤ 2 vac	46	1	25
Acrosomal vacuoles < 20% of the head surface	55 ¹⁾	1	16
No post acrosomal vacuoles	49	3	20
Midpiece			
Slender and regular	14	7 ²⁾	51
About the same length as the sperm head	19	4	49
Major axis of the midpiece = major axis of the sperm head	14	12 ²⁾	46
Excessive Residual Cytoplasm (ERC)			
ERC <1/3 of the head surface	55 ¹⁾	4	13
Tail			
Thinner than the midpiece	68 ¹⁾	0	4
Uniform calibre along its length	46	0	26
About 10 times the head length	61 ¹⁾	0	11
No sharp angle indicative of a flagellar break	52	1	19

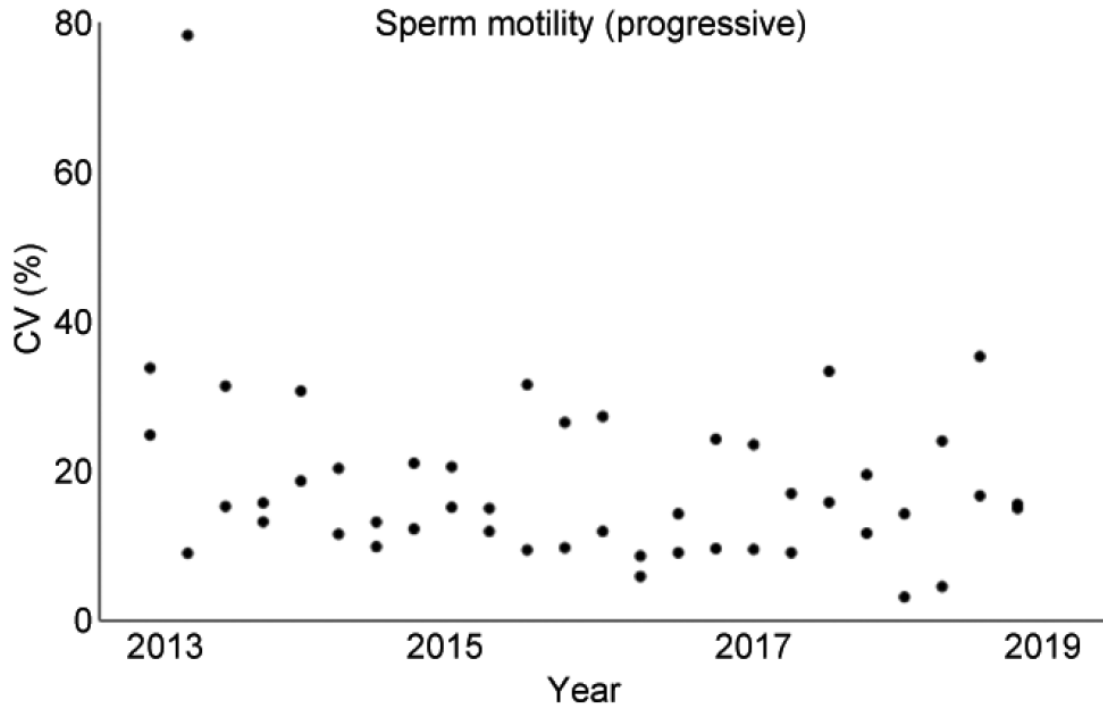
- Lastig: Beoordeling kop, middenstuk en as-alignment
- Makkelijk(er): acrosomale vacuoles, ERC en staart
- Herbeoordeling van vaker rondgestuurde foto's:
 - Wijziging beoordeling door deelnemers: 9%
 - Wijziging beoordeling door experts: 1%

MOTILITEIT



VARIATIE MOTILITEIT BEOORDELING

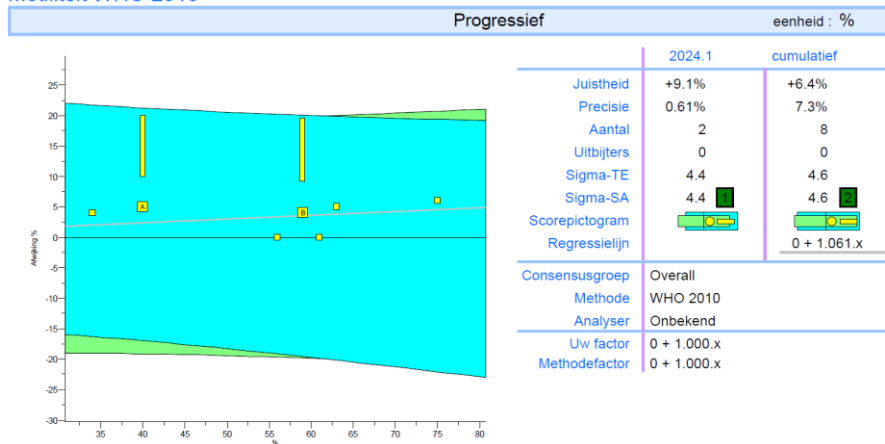
(geen SKML gegevens klasse A, snel progressief)



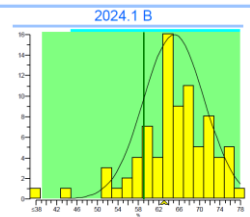
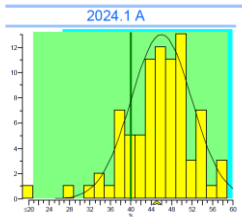
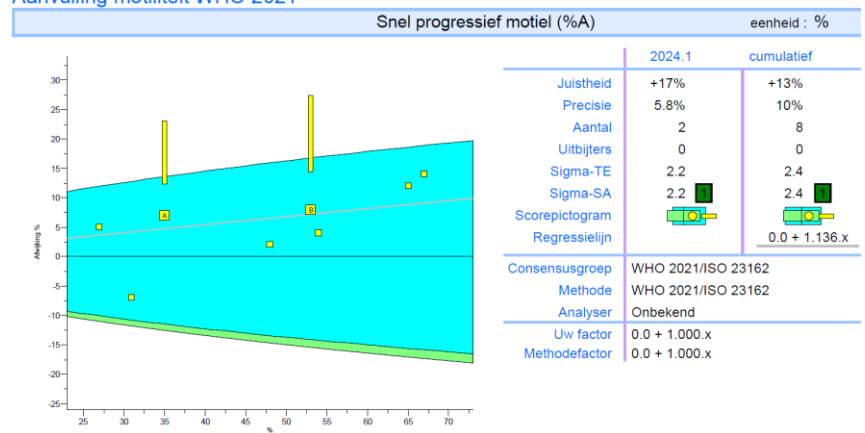
MOTILITEIT – (WEER) IN 4 KLASSEN

Maar (nog) niet voor/door alle deelnemers

Motiliteit WHO 2010



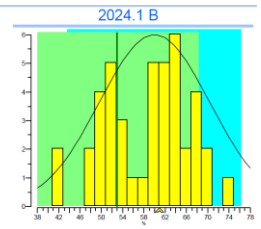
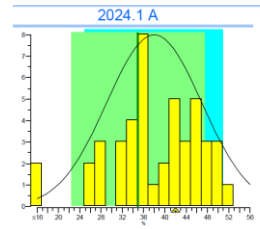
Aanvulling motiliteit WHO 2021



	cons.	meth.	exp.	lab
gem.	46	46	40	45
SD	6	6		
n	84	84		
nu	2	2		
rec.	98%	98%	112%	

	cons.	meth.	exp.	lab
gem.	65	65	59	63
SD	6	6		
n	82	82		
nu	2	2		
rec.	97%	97%	107%	

Analist	Mot A	Mot A+ B
1	45	50
2	42	45
3	54	55
4	46	49
5	32	39
6	47	50
7	40	51
Expert	35	40
VC analist	15,6	10,5



	cons.	meth.	exp.	lab
gem.	38.0	38.0	35	42
SD	8.9	8.9		
n	45	45		
nu	2	2		
rec.	111%	111%	120%	

	cons.	meth.	exp.	lab
gem.	60.0	60.0	53	61
SD	10.4	10.4		
n	43	43		
nu	0	0		
rec.	102%	102%	115%	

Legenda
 WHO 2010

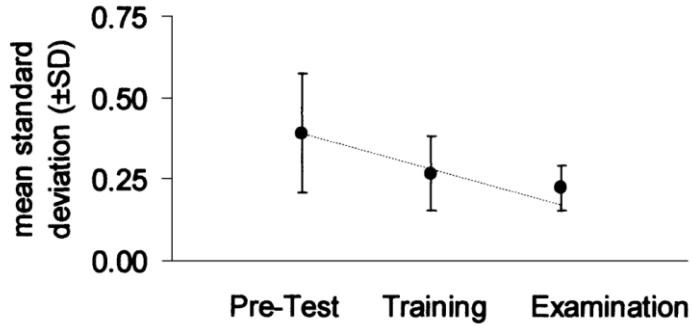
Legenda
 WHO 2021/ISO 23162



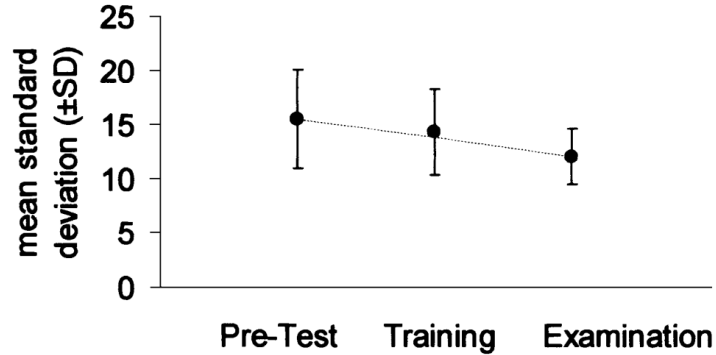
TRAINING?

TRAINING & EFFECT OP VARIATIE

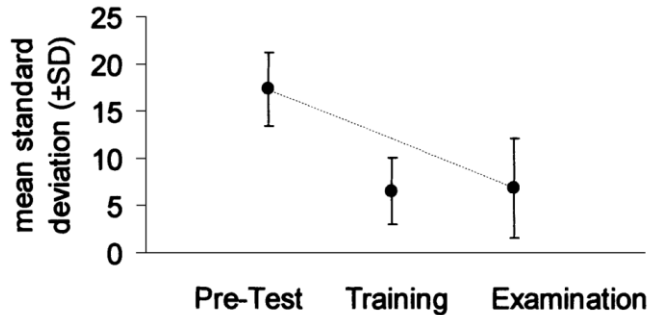
Concentration



% Rapid



% Normal forms



4-daagse ESHRE training

ONTWIKKELINGEN

- Project: focus op motiliteit
 - Verbeteren videomateriaal waarbij zoveel als mogelijk wordt voldaan aan ISO 23162/WHO2021
 - Extra focus op motiliteit klasse A: extra trainingsmogelijkheden
 - Onderzoeken plaats en meerwaarde van CASA bij objectieve vaststelling expertwaarde
- Monitoring effect van introductie expertwaarden
- Aanbieden van “digitale preparaten” voor beoordeling morfologie via EQALM (i.s.m. andere secties)
- Onderzoeken mogelijkheden voor faciliteren IQC

SEMENANALYSE & EQC KNELPUNTEN

Waar (nog) niet of deels in voorzien wordt

- Ontbrekende parameters
 - Volume
 - viscositeit
 - pH
 - Vitaliteit
- Computer geassisteerde methoden (voor motiliteit)
- Stabiele preparaten/suspensies voor morfologie
- Mogelijkheid voor rapportage binnen-lab (tussen-analist) VC

SAMENGEVAT

- Semenanalyse kan, afhankelijk van de toegepaste methodiek, een LDT zijn.
- De meetonzekerheid bij semenanalyse wordt door veel factoren bepaald en is daardoor wereldwijd (nog steeds) (te) groot.
- Standardisatie en (continue) training verminderen meetonzekerheid.
- Een afname in meetonzekerheid is “winst” en draagt bij aan kwaliteitsverbetering van onze kennis en zorg rondom fertiliteit.
- EQC (en IQC) gegevens zijn onmisbaar voor training en het verkrijgen van inzicht voor sturing op de kwaliteit van semenanalyses.

