

Richtlijn voor Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Nederlandse Vereniging van Biomedische Laboratoriummedewerkers

Nederlandse Vereniging voor Immunologie

Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Vereniging Klinische Genetica Nederland

Nederlandse Internisten Vereniging

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

MET ONDERSTEUNING VAN

B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN VOOR MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK VAN INFECTIEZIEKTEN

© 2018

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Postbus 21020

8900 JA Leeuwarden

058 2939249

secretariaat@nvmm.nl

www.nvmm.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	5
Samenvatting.....	6
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	14
1.1 Gebruik van de richtlijn	14
1.2 Aanleiding voor het maken van de richtlijn	14
1.3 Doel van de richtlijn	14
1.4 Afbakening van de richtlijn	14
1.5 Beoogde gebruikers van de richtlijn	15
1.6 Definities en begrippen.....	15
Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling.....	20
2.1 Geldigheid	20
2.2 Algemene gegevens	20
2.3 Doel en doelgroep.....	20
2.4 Samenstelling werkgroep.....	20
2.5 Belangenverklaringen	21
2.6 Inbreng patiëntenperspectief	24
2.7 Implementatie.....	24
2.8 Werkwijze.....	24
Hoofdstuk 3 Personeel van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten	30
3.1 Wat zijn criteria waaraan een analist moet voldoen om moleculaire diagnostiek van infectieziekten uit te voeren?	30
3.2 Wat zijn de criteria waaraan de vakinhoudelijk en medisch inhoudelijk verantwoordelijken voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten moeten voldoen? ..	33
Hoofdstuk 4 Randvoorwaarden laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten	36
4.1 Wat zijn de ruimtelijke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?	37
4.2 Wat zijn de logistieke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?	43
Hoofdstuk 5 Beleid rondom het verrichten van handelingen in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten	46

5.1	Wat is het beleid rond algemene, ruimteoverstijgende handelingen in een laboratorium specifiek voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten?.....	46
5.2	Wat is het beleid rond niet-bevoegde personen om een laboratorium voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten te betreden?	50
Hoofdstuk 6	Schoonmaak laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten...	52
6.1	Wat is het beleid rond schoonmaak in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten?	52
Hoofdstuk 7	Controles en kwaliteitsborging	54
7.1	Op welke wijze kan men de betrouwbaarheid van een moleculaire bepaling borgen?	54
Hoofdstuk 8	Point of care diagnostiek infectieziekten	59
8.1	Wat zijn de randvoorwaarden ten aanzien van decentraal gebruik en rapportage van point-of-care testing van infectieziekten?	59
Hoofdstuk 9	Implementatieplan	63
9.1	Implementatieplan	63

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. L. E. S. Bruijnesteijn van Coppenraet (voorzitter), medisch moleculair microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten Isala Zwolle, Zwolle; namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dr. G. Boland (vicevoorzitter), medisch moleculair microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; namens de NVMM
- Dr. I. van Loo, arts-microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; namens de NVMM
- Dr. Theo Schuurs, medisch moleculair microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Izore, Leeuwarden; namens de NVMM
- Dr. P. Smits, medisch moleculair microbioloog, Afdeling Moleculaire Biologie, MC Slotervaart, Amsterdam; namens de NVMM
- Dr. A. M. J. Wensing, arts-microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; namens de NVMM
- Dr. A.J.C. van den Brule, medisch moleculair microbioloog en klinisch moleculair bioloog in de pathologie, Afdeling Medische Microbiologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch; namens de Nederlandse Vereniging voor de Pathologie (NVVP)
- Dr. H. Ruven, klinisch chemicus, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht; namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- Mevr. E. Kampert, Biosafety officer, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Meelezers:

- dr. E. Meijer, hematoloog, VU medisch centrum, Amsterdam; namens de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- mevr. C. Groen-Schipper, analist, COMICRO, Horn; namens de Nederlandse Vereniging van Biomedische Laboratoriummedewerkers (NVML)
- mevr. G. van der Wal, Deskundige Infectiepreventie, Deventer Ziekenhuis; namens de Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
- Mevr. L. Bovée, verpleegkundige, GGD, Amsterdam; namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Dr. A. W. Langerak, immunoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; namens de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI)
- drs. B.P.M. van Nesselrooij, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; namens de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- mevr. D. Bodmer, klinisch moleculair geneticus, Universitair Medisch Centrum, Nijmegen; namens de Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)
- Dr. J. Verweij, medisch moleculair microbioloog/parasitoloog, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Tilburg; namens NVMM
- WMDI-bestuursleden (Dr. E. Wessels, Dr. A. de Jong, Dr. S. Pas, Dr. P. Wolffs, Dr. N. van Burgel, Dr. N. van Maarseveen)

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire richtlijn Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten. In deze samenvatting ontbreekt de toelichting (overwegingen) die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn.

Over de hele linie zijn de aanbevelingen in de gereviseerde richtlijn concreter geformuleerd. De belangrijkste inhoudelijke wijzigingen t.o.v. de NVMM-richtlijn voor Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten (2014 / versie 2.1), zijn:

Hoofdstuk 1:

- In de gereviseerde richtlijn komt PCR-ruimte 2b overeen met ruimte 3a in de richtlijn uit 2014 (versie 2.1).

Hoofdstuk 3:

- De competenties voor de inhoudelijke verantwoordelijkheid zijn meer gespecificeerd.

Hoofdstuk 4:

- De indeling van PCR-ruimten zijn anders gedefinieerd (zie hoofdstuk 1).
- Er zijn PCR-risiconiveaus toegekend aan andere laboratoria, omdat die een contaminatierisico met zich meebrengen voor moleculaire diagnostiek.
- Er wordt geen veiligheidskabinet meer aanbevolen in een PCR-ruimte 1.

Hoofdstuk 5:

- Afspraken omtrent de toegang voor niet-bevoegde personen zijn toegevoegd.

Hoofdstuk 7:

- Prestatiecriteria:
 - de criteria accuraatheid en precisie zijn niet meer opgenomen;
 - het criterium detectielimiet is toegevoegd.
- Validatie:
 - wordt niet meer gespecificeerd, maar overgelaten aan de vakbekwaamheid van de laboratoria.

Hoofdstuk 8:

- Toevoeging POCT.

Hoofdstuk 3 Personeel van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

3.1 Wat zijn de criteria waaraan een analist moet voldoen om moleculaire diagnostiek van infectieziekten uit te voeren?

Minimale criteria voor het uitvoeren van complexe moleculaire bepalingen

- De minimale kwaliteitscriteria voor een analist om complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten te mogen verrichten zijn:
 1. een moleculair biologische opleiding behaald;
 - **èn** een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling en dit met succes hebben afgerond;
 - **èn** aantoonbare deelname aan nascholingen of andere activiteiten die bijdragen aan de competenties en kennis over moleculaire technieken.
 - of*
 2. een andere behaalde laboratoriumopleiding;
 - **èn** vakinhoudelijke bijscholing gekregen waarin specifiek aandacht werd besteed aan de achtergrondkennis ten aanzien van de vereisten voor moleculaire diagnostiek, zoals genoemd in deze richtlijn. Bijscholing werd gegeven door een vakinhoudelijk professional (zoals beschreven in 3.2);

- èn een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling en dit met succes hebben afgerond;
- èn aantoonbare deelname aan nascholingen of andere activiteiten waardoor voldaan wordt aan de vereiste competenties en kennis over moleculaire technieken. De vereisten worden vastgesteld door de inhoudelijk verantwoordelijke..

Minimale criteria voor het uitvoeren van eenvoudige moleculaire diagnostiek

- De minimale kwaliteitscriteria voor een analist om eenvoudige moleculaire diagnostiek van infectieziekten te mogen verrichten zijn:
 - een behaalde laboratoriumopleiding of daaraan gelijkgestelde opleiding;
 - een aantoonbare introductie gehad in techniek en test.

3.2 Wat zijn de criteria waaraan de vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten moeten voldoen?

Vakinhoudelijk verantwoordelijk professional voor complexe moleculaire diagnostiek

- Minimale kwaliteitscriteria voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke voor complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis blijkend uit:
 - registratie als MMM;
 - of eventueel: een registratie als arts-microbioloog en samenwerking met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek van infectieziekten. Frequente en recente nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is voor arts-microbioloog en klinisch moleculair bioloog noodzakelijk;
 - of eventueel: een registratie als arts-microbioloog met aantoonbare moleculaire achtergrondkennis op postacademisch niveau waarbij technische vaardigheden zijn opgedaan, zoals bijvoorbeeld een arts-microbioloog met een promotieonderzoek op een moleculair onderwerp. Frequente en recente aantoonbare nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is noodzakelijk.

Vakinhoudelijk verantwoordelijk professional voor eenvoudige moleculaire diagnostiek

- Minimale kwaliteitscriteria voor de vakinhoudelijk verantwoordelijke voor eenvoudige moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis. De volgende beroepsgroepen voldoen aan de vereiste competenties:
 - Eerder genoemde beroepsgroepen, zoals omschreven bij complexe moleculaire diagnostiek;
 - of
 - Arts-microbioloog zonder moleculaire achtergrondkennis op postacademisch niveau: in dit geval dienen implementatie en periodieke evaluatie te worden verricht onder auspiciën van een MMM-er of arts-microbioloog in samenwerking met een moleculaire bioloog, bijvoorbeeld in de vorm van consultancy.

Vakinhoudelijk verantwoordelijk voor Point-of-care testing buiten het laboratorium

- Zie hoofdstuk 8.

Medisch inhoudelijk verantwoordelijkheid

- De arts-microbioloog is medisch inhoudelijk verantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

Hoofdstuk 4 Randvoorwaarden laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

4.1 Wat zijn de ruimtelijke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

- Een moleculair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar *geen post-amplificatie handelingen* verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten:
 - PCR-ruimte 1;
 - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door middel van een risicoanalyse. Documenteer potentiële risico's.
- Een moleculair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar *ook post-amplificatie handelingen* verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten:
 - PCR-ruimte 1;
 - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door middel van een risicoanalyse; documenteer potentiële risico's.
 - PCR-ruimte 3.

Voor geïntegreerde systemen (dit betreft zowel gesloten als niet-gesloten systemen)

- Plaats geïntegreerde systemen die gebruikt worden voor patiëntmaterialen niet in een PCR-ruimte 1 of 3.

Ruimten van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

PCR-ruimte 1

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.
- De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën;
- Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2 of 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 1 kan stromen.
- Laboratoriumuitrusting en materialen (inclusief schoonmaakmaterialen) zijn ruimtegebonden met uitzondering van reagens bereidingen en hun transportmiddelen*.

PCR-ruimte 2 of 2a

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.
- De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium en is uitgerust met een biologisch veiligheidskabinet klasse II.
- De ruimte is voorzien van een wasbak.
- Waarborg dat geen lucht (via een ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 2 (a) kan stromen.
- Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden met uitzondering van patiëntmaterialen, producten verkregen in PCR-ruimte 2 en bijbehorende transportmiddelen*.

PCR-ruimte 2b

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.
- De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën.
- Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2b naar PCR-ruimte 2a of 1 kan stromen.
- Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden*.

PCR-ruimte 3

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.
- De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium.
- De ruimte is voorzien van een wasbak.
- Waarborg dat de uitgaande luchtstroom vanuit een PCR-ruimte 3 niet gekoppeld is aan een ingaande luchtstroom van het gebouw waarin het laboratorium zich bevindt.
- Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden met uitzondering van producten verkregen in PCR-ruimte 3*.

*zie logistiek/beleid rondom handelen.

4.2 Wat zijn de logistieke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Eénrichtingsverkeer personen

- Volg een unidirectionele workflow.
- Na handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 2 mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 1 binnengaan. Indien hiervan wordt afgeweken dient dit onderbouwd te worden met een periodieke risicoanalyse.
- Na handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 3 mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 2 of 1 binnengaan.

Eénrichtingsverkeer laboratoriumuitrusting en materialen

- Reagensbereidingen uit PCR-ruimte 1 en hun transportmiddelen mogen worden uitgewisseld op gelijk niveau of getransporteerd naar een PCR-ruimte 2 of 3.
- Patiëntmaterialen en producten verkregen in PCR-ruimte 2 met bijbehorende transportmiddelen mogen worden uitgewisseld op gelijk niveau of getransporteerd worden naar een PCR-ruimte 3.
- Sterk positieve materialen, bijvoorbeeld opgekweekte micro-organismen, amplificaten en plasmiden mogen alleen in PCR-ruimte 3 worden gebruikt.
- Opgekweekte materialen of stockoplossingen met hoge concentraties nucleïnezuren dienen verdund te worden tot aanvaardbare concentraties voordat ze verwerkt kunnen worden in een PCR-ruimte 2.

Werkvoorraden en opslag materialen

- Ieder laboratorium includeert voorraadbeheer en afvalbeheer in een risicoanalyse.

Documenteer potentiële risico's.

- Reagentia en nucleïnezuuroplossingen worden bij voorkeur alleen langdurig opgeslagen in een ruimte van het niveau waarin ze bereid zijn. Kortstondige opslag hiervan mag ook in een ruimte van het niveau waarop ze gebruikt zullen worden.
- Sla bekend sterk positieve materialen, zoals bijvoorbeeld opgekweekte micro-organismen, amplificaten of plasmiden, zodanig op dat er geen contaminatierisico voor PCR-ruimte 1 en 2 is.

Inrichting onderzoeksprocedure

- Beperk het transport tot de werkwijze van de onderzoeksprocedure: richt een onderzoeksprocedure zodanig in dat een minimaal aantal bewegingen nodig zijn van personen en goederen.

Hoofdstuk 5 Beleid rondom het verrichten van handelingen in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

5.1 Wat is het beleid rond algemene, ruimteoverstijgende handelingen in een laboratorium specifiek voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Laboratoriumjas

- Draag altijd een laboratoriumjas in een moleculair laboratorium voor infectieziekten.
- Gebruik per ruimte een aparte laboratoriumjas.
- Gebruik een laboratoriumjas nooit buiten de daartoe aangewezen ruimte.
- Hang laboratoriumjassen binnen de laboratoriumruimte op.
- Leg afspraken vast over:
 - de frequentie van reinigen en/of vervanging van gebruikte laboratoriumjassen;
 - de beschikbaarheid van laboratoriumjassen voor gastmedewerkers.

Handschoenen

- Draag handschoenen bij het inzetten van moleculaire testen.
- Leg afspraken vast over het gebruik/vervangen van handschoenen bij overige handelingen.

Varia

- Iedere laboratoriummedewerker dient te handelen volgens de geldende procedures en afspraken.
- Reinig of desinfecteer de handen voor het verlaten van een PCR-ruimte 2 of 3.
- Neem het gebruik van inlog-pasjes, tablets, telefoons, ect. op in een risicoanalyse in het kader van contaminatierisico. Documenteer potentiële risico's.
- Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van personen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld veiligheidskabinetten.
- Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van materialen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld met een PCR-kabinet.
- Iedere specifieke inperkingsplek is voorzien van eigen pipetten en kleine apparatuur.
- Gebruik in het hele diagnostische proces disposables bestemd voor moleculaire diagnostiek, zoals bijvoorbeeld filtertips.
- Ieder laboratorium beschikt over een procedure hoe te handelen bij contaminatie calamiteiten.
- Opgekweekte materialen of stockoplossingen met hoge concentraties nucleïnezuren dienen verdund te worden tot aanvaardbare concentraties voordat ze verwerkt kunnen worden in

een PCR-ruimte 2.

5.2 Wat is het beleid rond niet-bevoegde personen om een laboratorium voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten te betreden?

- De afspraken over niet-bevoegde personen die toegang krijgen tot een moleculaire laboratoriumruimte voor infectieziekten, dienen vastgelegd te zijn in een procedure.

Hoofdstuk 6 Schoonmaak laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

6.1 Wat is het beleid rond schoonmaak in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Laboratoriumruimten

- Leg in een procedure vast:
 - wie de schoonmaak uitvoert (extern personeel of eigen laboratoriumpersoneel);
 - op welke wijze de schoonmaak uitgevoerd wordt.
- Maak afspraken met betrekking tot schoonmaak over:
 - de te volgen routing van de verschillende laboratoriumruimten;
 - de frequentie;
 - welke schoonmaakmiddelen te gebruiken;
 - welke werkkleding te dragen;
 - het gebruik van handschoenen;
 - de te verrichten werkzaamheden.

Laboratoriumapparatuur

- Leg vast:
 - de frequentie van het schoonmaken van apparatuur;
 - de wijze van schoonmaken van apparatuur.

Schoonmaakmiddelen

- Maak apparatuur, (tafel)oppervlakken, buizenrekken en andere hulpmiddelen schoon met middelen waarvan bij voorkeur is aangetoond dat deze effectief zijn in de afbraak van kleine DNA fragmenten.

Hoofdstuk 7 Controles en kwaliteitsborging

7.1 Op welke wijze kan men de betrouwbaarheid van een moleculaire bepaling borgen?

Voor kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire bepalingen - voor ingebruikname

- Beoordeel bij een validatie van een moleculaire bepaling, indien mogelijk, de volgende prestatiecriteria:
 - detectielimiet;
 - diagnostische sensitiviteit;
 - analytische en diagnostische specificiteit;
 - reproduceerbaarheid.
- Beoordeel voor een reeds gevalideerde bepaling* of een verificatie volstaat of een aanvullende validatie noodzakelijk is voor de beoogde klinische toepassing.
- Beoordeel bij aanpassing van een reeds gevalideerde bepaling* op welke prestatiecriteria de

aanpassing mogelijk effect heeft. Voer aanvullende validatie uit gericht op deze criteria.

- Leg voor elke moleculaire bepaling criteria vast waaraan interne controles en procescontroles moeten voldoen.

*CE-IVD, gepubliceerde, of elders gevalideerde moleculaire bepaling.

Voor kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire bepalingen - tijdens gebruik

- Neem in elk monster een interne controle mee die, zo mogelijk, het gehele proces doorloopt.
- Neem, zo mogelijk, in elke bepaling-run een negatieve controle mee die het hele analyseproces doorloopt (procescontrole).
- Neem, zo mogelijk, in elke bepaling-run een positieve controle mee die het hele analyseproces doorloopt (procescontrole).
- Voor kwantitatieve testen: gebruik bij voorkeur internationale standaarden of standaarden waarvan de waarde geijkt is aan een internationale standaard.

Voor kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire bepalingen - continue geschiktheid

- Bewaak de continue geschiktheid van iedere moleculaire bepaling aan de hand van vooraf vastgestelde prestatie indicatoren (bijvoorbeeld op het gebied van sensitiviteit en specificiteit). Voer de periodieke controles uit met een frequentie passend bij het micro-organisme en controleer op indicatie. Neem hierbij de volgende punten in overweging:
 - Traceer structurele afwijkingen in het diagnostisch proces door op de meegenomen controles trendanalyse uit te voeren.
 - Bewaak, zo mogelijk, structureel de performance van de moleculaire bepaling aan de hand van de gevonden diagnostische resultaten.
 - Beoordeel periodiek de omgeving op contaminatie.
 - Beoordeel periodiek de specificiteit van een moleculaire bepaling ten aanzien van de circulerende varianten.
- Participeer aan rondzendingen/interlaboratorium-vergelijkingen die gegevens verschaffen over de continue geschiktheid van een moleculaire bepaling.

Voor alle andere moleculaire bepalingen, zoals verdere identificatie van micro-organismen of hun eigenschappen

- Beoordeel voor iedere moleculaire bepaling welke controles noodzakelijk zijn voor het bevestigen van gelijkblijvend functioneren van de test.

Hoofdstuk 8 Point of care diagnostiek infectieziekten

8.1 Wat zijn de randvoorwaarden ten aanzien van decentraal gebruik en rapportage van point-of-care testing van infectieziekten?

- Het medisch microbiologisch laboratorium neemt de verantwoordelijkheid van moleculair diagnostische point-of-care testing (POCT) van infectieziekten op zich, op voorwaarde dat voldaan is aan de volgende items:

- Het medisch microbiologisch laboratorium is betrokken bij de initiële en periodieke beoordeling van de doelmatigheid van de POCT van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten; inclusief bij de keuze van de apparatuur en wanneer deze te gebruiken.
- Het medisch microbiologisch laboratorium implementeert en beheert de POCT van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.
- De vakinhoudelijk verantwoordelijke MMeR, medisch verantwoordelijke arts-microbioloog en desbetreffende afdeling/instelling leggen gezamenlijk de verantwoordelijkheden vast voor het volgende:
 - procedures omtrent indicatiestelling van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten;
 - werkvoorschriften apparaat;
 - uitvoering van de analyse;
 - vastleggen testresultaat;
 - interpretatie en vervolgstappen.
- De vakinhoudelijk verantwoordelijke voldoet aan de criteria voor het verrichten van eenvoudige moleculaire bepalingen zoals beschreven in 3.2.
- De vakinhoudelijk verantwoordelijke zoals beschreven in 3.2 beoordeelt of een bepaalde ruimte geschikt is voor het plaatsen en uitvoeren van de moleculaire bepaling voor infectieziekten diagnostiek.
- De uitvoerder (zorgprofessional) van de POCT heeft aantoonbare scholing gehad in techniek en test.
- Het medisch microbiologisch laboratorium beoordeelt of de zorgprofessional die de POCT van de moleculaire bepaling van infectieziekten uitvoert, hiervoor bekwaam is conform de geldende ISO norm.
- Het medisch microbiologisch laboratorium borgt continu de kwaliteit van de POCT van moleculaire diagnostiek van infectieziekten op basis van bijvoorbeeld kwaliteitscontroles, testuitslagen en inter-operator variability.
- De arts-microbioloog autoriseert (eventueel retrospectief) en is medisch eindverantwoordelijke voor het resultaat.
- Individuele testuitslagen worden gerapporteerd in het laboratorium informatiesysteem (LIS).

Hoofdstuk 1

Algemene inleiding

1.1 Gebruik van de richtlijn

De aanbevelingen in de richtlijn vormen de professionele standaard voor moleculair microbiologische diagnostiek. Deze aanbevelingen kunt u vinden in de grijze kaders van de hoofdstukken (telkens op het einde van desbetreffende module) en in de samenvatting van de richtlijn. Verder staat per module, voorafgaand aan de aanbevelingen, een kopje professioneel perspectief. Dit professioneel perspectief is een toelichting op de aanbevelingen. Hierin geeft de richtlijncommissie de argumentatie voor de aanbevelingen. Hierbij worden soms ook suggesties gegeven voor een mogelijke invulling van de aanbevelingen en de eventuele consequentie van de aanbevelingen.

1.2 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De NVMM-richtlijn Moleculaire diagnostiek van Infectieziekten, versie 2.1, uit 2014 is herzien. De gereviseerde richtlijn heeft als doel een betere aansluiting aan de ISO 15189 norm te verkrijgen, te kunnen voldoen aan richtlijnen 2.0 en een breder draagvlak in het veld te realiseren door ook andere beroepsgroepen buiten de NVMM bij de herziening te betrekken. De gereviseerde richtlijn beoogt vooral aanvullend te zijn op de bestaande ISO 15189 kwaliteitsnorm en geeft specifiek aanbevelingen voor het borgen van betrouwbare moleculaire diagnostiek. In deze vernieuwde richtlijn zijn een aantal aanvullingen gemaakt, waaronder “Point of Care diagnostiek” (moleculaire sneltesten die bijvoorbeeld op een ziekenhuisafdeling worden verricht). Ook sluit de richtlijn nu beter aan bij “gecombineerde moleculaire laboratoria”, waarbij het moleculair laboratorium voor infectieziekten een moleculaire unit is waar verschillende disciplines samenwerken. Derhalve zijn bij deze revisie ook meerdere disciplines betrokken.

1.3 Doel van de richtlijn

Het ontwikkelen van een richtlijn over de moleculaire diagnostiek van infectieziekten met als doel de patiëntveiligheid te verhogen door het produceren van betrouwbare laboratoriumuitslagen.

1.4 Afbakening van de richtlijn

De richtlijn richt zich op het detecteren en typeren van micro-organismen in het kader van patiëntdiagnostiek op basis van hun genetisch materiaal:

- Amplificatie van genetisch materiaal of signaalamplificatie, zoals PCR (polymerase chain reaction), RT-PCR (reverse-transcription PCR), LAMP (loop-mediated isothermal amplification of DNA), TMA (transcription-mediated amplification);
- Analyse van geamplificeerd materiaal, zoals fragment-lengteanalyse, melting-curve analyse, hybridisatie van PCR-producten;
- Sequencing: next generation sequencing (NGS) en Sanger sequencing.

Het uitgangspunt is dat moleculaire diagnostiek van infectieziekten wordt verricht in een daartoe ingericht moleculair laboratorium. Moleculaire sneltesten voor het detecteren van infectieziekten kunnen ook buiten het moleculaire laboratorium worden uitgevoerd, bijvoorbeeld op een ziekenhuisafdeling of bij de huisartsenpraktijk (“Point of care diagnostiek”). Ook hieraan wordt aandacht besteed in deze richtlijn.

De richtlijn sluit aan op:

- De ISO 15189 norm (Algemene eisen voor de competentie en kwaliteit van medische laboratoria) en ISO 22870 norm (Eisen kwaliteit en geschiktheid POCT);
- Het normendocument moleculaire pathologie;
- Beroepsprofielen medisch moleculair microbioloog en arts-microbioloog;
- De richtlijn Point-of-care testing (POCT) in de huisartsenzorg (2015);
- WIP richtlijn Microbiologische veiligheid in diagnostische laboratoria (2013)

Specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn:

Hoofdstuk 3 Personeel van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

3.1 Wat zijn de criteria waaraan een analist moet voldoen om moleculaire diagnostiek van infectieziekten uit te voeren?

3.2 Wat zijn de criteria waaraan de vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten moeten voldoen?

Hoofdstuk 4 Randvoorwaarden laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

4.1 Wat zijn de ruimtelijke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

4.2 Wat zijn de logistieke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Hoofdstuk 5 Beleid rondom het verrichten van handelingen in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

5.1 Wat is het beleid rond algemene, ruimteoverstijgende handelingen in een laboratorium voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

5.2 Wat is het beleid rond niet-bevoegde personen om een laboratorium voor de diagnostiek van infectieziekten te betreden?

Hoofdstuk 6 Schoonmaak laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

6.1 Wat is het beleid rond schoonmaak in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Hoofdstuk 7 Controles en kwaliteitsborging.

7.1 Op welke wijze kan men de betrouwbaarheid van een moleculaire bepaling borgen?

Hoofdstuk 8 Point of care diagnostiek infectieziekten.

8.1 Wat zijn de randvoorwaarden ten aanzien van decentraal gebruik en rapportage van point-of-care testing van infectieziekten?

1.5 Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die moleculaire diagnostiek van infectieziekten uitvoeren; de medische professionals die de resultaten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten interpreteren; en andere professionals die gebruik maken van laboratoriumruimten waarin ook moleculaire diagnostiek van infectieziekten plaatsvindt.

1.6 Definities en begrippen

Analyseproces	Het technische gedeelte van een bepaling vanaf voorbereiding tot testresultaat.
---------------	---

Analytische sensitiviteit (ook wel detectielimiet)	In kwantitatieve termen vastgestelde minimale hoeveelheid die met vastgestelde betrouwbaarheid wordt gedetecteerd.
Analytische Specificiteit	De mate van correcte identificatie van de variatie op stam- of speciesniveau. Dit kan veelal <i>in silico</i> worden beoordeeld en door middel van praktische experimenten worden bevestigd.
Bepalingskarakteristieken	Karakteristieken zoals sensitiviteit, specificiteit en reproduceerbaarheid.
Bevoegd personeel	Moleculaire laboratoriummedewerkers en personeel dat door het laboratorium is getraind en door het laboratorium bevoegd is verklaard.
BSL	Bio-safety level. Zie veiligheid in het microbiologisch laboratorium (Zie 'Veilig werken met micro-organismen, parasieten en cellen in laboratoria en andere werkruimten', Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie; link: https://www.knvm.org/publications/knvm-biosafety-booklet); 4th Edition, 1st print (2016).
Complexe moleculaire diagnostiek	CE-IVD testen op (half)open apparatuur; gemodificeerde CE-IVD testen, aangepaste protocollen of toepassingen; lab-developed tests, inclusief elders gevalideerde bepalingen; sequencing en typeringen.
Desinfectie	Proces om het aantal micro-organismen te reduceren naar een aanvaardbaar niveau (WIP). Ter info: er is geen overzicht beschikbaar welke desinfectiemiddelen ook effectief zijn in de afbraak van nucleïnezuren. Er zijn wel enkele publicaties (Borst et al., 2004).
Detectielimiet	Zie analytische sensitiviteit.
Diagnostische sensitiviteit	Percentage terecht positieve testuitslagen onder de daadwerkelijk geïnfecteerde patiënten.
Diagnostische specificiteit	Het percentage terecht negatieve testuitslagen onder de daadwerkelijk niet geïnfecteerde patiënten.
Eenvoudige moleculaire diagnostiek	"Gesloten" CE-IVD apparatuur met bijbehorende kant en klare IVD (in-vitro diagnostische)-testen: reagentia worden kant en klaar door fabrikant aangeleverd. Het

	betreft enkel IVD testen welke worden uitgevoerd zonder aanpassingen aan het testprotocol en reagentia.
Geïntegreerd systeem	Apparaat waarin zowel monsteropwerking (DNA- of RNA-extractie), als amplificatie en detectie plaats vindt. Hieronder vallen ook de zogenoemde “gesloten systemen” waarbij geen enkele aanpassing aan het protocol mogelijk is vanaf toevoeging patiëntmateriaal tot de berekening van het resultaat.
Gesloten systeem	Systeem waarbij geen enkele aanpassing aan het protocol mogelijk is vanaf toevoeging patiëntmateriaal tot de berekening van het resultaat.
Interne controle	Moleculaire target die voorafgaand of tijdens het proces aan het monster wordt toegevoegd als controle op het amplificatieproces of isolatie- en amplificatieproces.
MMM	Medisch moleculair microbioloog.
Moleculair laboratorium voor infectieziekten	Alle (deel)ruimten die tot het proces behoren van het openen van het patiënten materiaal tot en met het produceren van een laboratoriumresultaat, exclusief de computerruimte.
Moleculaire diagnostiek	Detecteren en typeren van micro-organismen op basis van hun genetisch materiaal ten behoeve van patiëntenzorg: - amplificatie van genetisch materiaal, zoals PCR, RT-PCR, LAMP, TMA; - analyse van geamplificeerd materiaal, zoals fragment-lengteanalyse, melting-curve analyse; - sequencing: next generation sequencing en Sanger sequencing. Hier wordt enkel bedoeld: de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.
PCR-kabinet	Inperkingsruimte, meestal een (plexi)glazen kastje waar alleen de armen in kunnen om werkzaamheden te verrichten.
PCR-ruimte met risiconiveau 1 (= PCR-ruimte 1)	Een ruimte met beperkte toegang voor alleen de opslag en bereiding van (stock)reagentia. Dit is een schone ruimte met het laagste contaminatierisico.
PCR-ruimte met risiconiveau 2 (= PCR-ruimte 2)	Een ruimte voor de verwerking van patiëntmaterialen en pre-amplificatiehandelingen en voor nucleïnezuuramplificatie en detectie in een

	afgesloten compartiment. Dit laatste mag niet worden geopend. Ruimte 2 wordt bij voorkeur onderverdeeld in twee gescheiden ruimten: PCR-ruimte 2a en 2b.
PCR-ruimte met risiconiveau 2a (= PCR-ruimte 2a)	Een ruimte voor de verwerking van patiëntmaterialen en pre-amplificatie handelingen (voorbewerking materiaal, isolatie nucleïnezuur), de (kortdurende) opslag van patiëntmateriaal en tevens voor opslag van werkoplossingen van reagentia.
PCR-ruimte met risiconiveau 2b (= PCR-ruimte 2b)	Een ruimte voor de combinatie van nucleïnezuuramplificatie en detectie in een afgesloten compartiment, zoals een gesealde plaat bij real-time PCR of gesloten automatische systemen. Ter info: in richtlijn versie 2.1 (2014) was dit ruimte 3a.
PCR-ruimte met risiconiveau 3 (= PCR-ruimte 3)	Een ruimte voor post-amplificatie handelingen, zoals gel-elektroforese of sequencing, waarbij direct met amplificaten en/of hoge concentratie nucleïnezuren of micro-organismen gewerkt wordt, en de opslag hiervan. Dit is een ruimte met het hoogste contaminatierisico. Ter info: ook laboratoria waar micro-organismen gekweekt worden, zoals een bacteriologisch en/of virologisch kweeklaboratorium vallen onder risiconiveau 3.
Point-of-care testing (POCT)	Het decentraal (= buiten het laboratorium) uitvoeren van een eenvoudige moleculair microbiologische test (CE-IVD gemarkeerd) mogelijkwerijs door een niet-laboratoriummedewerker, waarbij het resultaat ter plaatse beschikbaar komt.
Reiniging	Het verwijderen van vuil en ander ongewenst materiaal (WIP).
Reproduceerbaarheid	Voor kwantitatieve bepalingen omvat de reproduceerbaarheid de kwantitatieve accuraatheid over de hele detectierange.
Schoonmaak	Reiniging van ruimten en meubilair op een zodanige manier dat nucleïnezuren (DNA/RNA) worden afgebroken. Ter info: er is geen overzicht beschikbaar welke schoonmaakmiddelen ook effectief zijn

	in de afbraak van nucleïnezuren.
Validatie	Het vaststellen en de beoordeling van prestatiecriteria.
Veiligheidskabinet	Microbiologisch Veiligheidskabinet klasse II
Verificatie	Het controleren van reeds vastgestelde en beoordeelde prestatiecriteria.

Literatuurlijst

Borst A, Box AT, Fluit AC. False-positive results and contamination in nucleic acid amplification assays: suggestions for a prevent and destroy strategy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Apr;23(4):289-99.

ISO 22870 Second edition:2016. Point-of-care testing (POCT) - Requirements for quality and competence.

Kwaliteitsrichtlijn voor de Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie. Herziene versie 2014

NEN-EN-ISO 15189:2012. Medical laboratories - Requirements for quality and competence.

Normendocument Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie:2014. Commissie Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie (CMDP) – Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP).

Richtlijn Microbiologische veiligheid in diagnostische laboratoria: 2013. Werkgroep Infectiepreventie

Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg: 2015. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Veilig werken met micro-organismen, parasieten en cellen in laboratoria en andere werkruimten', Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie; 4th Edition, 1st print (2016).

Hoofdstuk 2

Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 Geldigheid

Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Dit wordt halverwege de looptijd geëvalueerd.

De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

2.2 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door B. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

2.3 Doel en doelgroep

Doel

Het doel van de richtlijn is om laboratoria te ondersteunen in het tot stand komen van betrouwbare laboratoriumuitslagen binnen de moleculaire diagnostiek van infectieziekten, in aanvulling op de bestaande ISO 15189 norm.

Doelgroep

De richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die moleculaire diagnostiek van infectieziekten uitvoeren; de medische professionals die de resultaten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten interpreteren; en andere professionals die gebruik maken van laboratoriumruimten waarin ook moleculaire diagnostiek van infectieziekten plaatsvindt.

2.4 Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de moleculaire diagnostiek van infectieziekten (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 18 maanden aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Dr. L. E. S. Bruijnesteijn van Coppenraet (voorzitter), medisch moleculair microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten Isala Zwolle, Zwolle; namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dr. G. Boland (vicevoorzitter), medisch moleculair microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; namens de NVMM

- Dr. I. van Loo, arts-microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; namens de NVMM
- Dr. Theo Schuurs, medisch moleculair microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Izore, Leeuwarden; namens de NVMM
- Dr. P. Smits, medisch moleculair microbioloog, Afdeling Moleculaire Biologie, MC Slotervaart, Amsterdam; namens de NVMM
- Dr. A. M. J. Wensing, arts-microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; namens de NVMM
- Dr. A.J.C. van den Brule, medisch moleculair microbioloog en klinisch moleculair bioloog in de pathologie, Afdeling Medische Microbiologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch; namens de Nederlandse Vereniging voor de Pathologie (NVVP)
- Dr. H. Ruven, klinisch chemicus, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht; namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- Mevr. E. Kampert, Biosafety officer, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Meelezers:

- dr. E. Meijer, hematoloog, VU medisch centrum, Amsterdam; namens de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- mevr. C. Groen-Schipper, analist, COMICRO, Horn; namens de Nederlandse Vereniging van Biomedische Laboratoriummedewerkers (NVML)
- mevr. G. van der Wal, Deskundige Infectiepreventie, Deventer Ziekenhuis; namens de Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
- Mevr. L. Bovée, verpleegkundige, GGD, Amsterdam; namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Dr. A. W. Langerak, immunoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; namens de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI)
- drs. B.P.M. van Nesselrooij, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; namens de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- mevr. D. Bodmer, klinisch moleculair geneticus, Universitair Medisch Centrum, Nijmegen; namens de Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)
- Dr. J. Verweij, medisch moleculair microbioloog/parasitoloog, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Tilburg; namens NVMM
- WMDI-bestuursleden (Dr. E. Wessels, Dr. A. de Jong, Dr. S. Pas, Dr. P. Wolffs, Dr. N. van Burgel, Dr. N. van Maarseveen)

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer

2.5 Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, een overzicht vindt u hieronder:

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis Valorisatie	Overige belangen
Lesla Bruijnesteijn van Coppenraet	medisch moleculair microbioloog	Vakspecialist/auditor van de RvA	geen	geen	Voorzitter van de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Lid van de beroepsbelangen commissie voor medisch microbiologisch onderzoekers.	geen	geen	geen
Inge van Loo	arts-microbioloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Theo Schuurs	moleculair bioloog	Bestuurslid SKML sectie parasitologie (onbetaald)	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Paul Smits	medisch moleculair microbioloog	Vakspecialist/auditor van RVA en krijgt daarvoor kostenvergoeding.	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Greet Boland	medisch moleculair microbioloog UMC	Voorzitter Stichting Hepatitis informatie (betaling op declaratiebasis aan afdeling). Auditor voor de Raad van Accreditatie (betaald). Secretaris SKML sectie IZS (onbetaald).	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Anne Wensing	arts-microbioloog, viroloog.	CEO European Society for Translational antiviral research, (onbetaald)	geen	geen	geen	Merck, Janssen, Viiv Healthcare, Gilead, niet gerelateerd aan deze richtlijn	geen	Adviesraad Merck, Janssen, Viiv Healthcare, Gilead, CLJI niet gerelateerd aan deze richtlijn
Adriaan van de Brule	medisch moleculair microbioloog,	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

	Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie							
Henk Ruven	klinisch chemicus	Teamleider (extern), Raad van Accreditatie (betaald).	geen	geen	Lid van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC); lid van de Commissie Moleculair Biologische Diagnostiek van de NVKC.	geen	geen	geen
Evelien Kampert	Biosafety officer RIVM	geen	geen	geen	Geen (ter info: heeft geen beleidsbepalende rol bij infectieziektenbestrijding RIVM)	geen	geen	geen

2.6 Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door in de voorbereidende fase de Patiëntenfederatie Nederland te vragen om schriftelijke input omtrent knelpunten en aandachtspunten. De Patiëntenfederatie gaf aan geen knelpunten aan te leveren vanwege het technisch karakter van de richtlijn. De werkgroep heeft de conceptrichtlijn ook tijdens de commentaarfase voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland.

2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de korte en lange termijn praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren (zie implementatiehoofdstuk).

2.8 Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.zorginstituutnederland.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Deze werden met de werkgroep besproken. Tevens werd aan de volgende organisaties gevraagd om knelpunten aan te dragen: het Zorginstituut Nederland, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Patiëntenfederatie Nederland, Nederlands Huisartsen Genootschap, Zorgverzekeraars Nederland, Samenwerkende topklinische ziekenhuizen, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Centra voor medische diagnostiek en de Nederlandse Internisten Vereniging. Uit de analyse kwam naar voren dat er behoefte is aan regularisatie van de (moleculaire) point of care diagnostiek.

Uitgangsvragen

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur conceptuitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en naar systematische reviews. De zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie zijn te vinden in bijlage 1 van dit hoofdstuk.

Ter info: er zijn geen recente (buitenlandse) richtlijnen gevonden die relevant waren voor het richtlijntraject; en er zijn geen systematische reviews gevonden over het richtlijnonderwerp.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Er zijn geen systematische reviews verricht.

Samenvatten van de literatuur

Er zijn geen systematic reviews verricht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Er zijn geen systematic reviews verricht.

Formuleren van de conclusies

Er zijn geen systematic reviews verricht.

Overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs nog andere aspecten van belang.

Genoemd kunnen worden:

- Professioneel perspectief
- Waarden en voorkeuren van patiënten
- Kosten en middelen
- Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)
- Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op de belangrijkste overwegingen. De sterkte van de aanbeveling wordt bepaald door de weging van alle relevante argumenten tezamen.

Kennislacunes

Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er wetenschappelijk onderzoek gewenst is.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen (genoemd op voorzijde richtlijn) voorgelegd voor commentaar. Tevens werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende organisaties ter becommentariëring: Nederlands Huisartsen Genootschap, Zorginstituut Nederland, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Patiëntenfederatie Nederland, Zorgverzekeraars Nederland, Samenwerkende topklinische ziekenhuizen, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra en Centra voor medische diagnostiek. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Literatuur

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

Bijlage 1 Zoekverantwoording oriënterende search

Data-base	Zoektermen	Totaal
Voor (internationale) richtlijnen		
WHO	molecular diagnostics	1
GIN	molecul* diagn*	13
GIN aanvulling	infectiou* diagn* lab*	2
NGC	infectiou* molec* diagn*"	6
Medline guidelines na 2007	Zie history hieronder	57
Embase guidelines na 2007	Zie history hieronder	17
Voor systematic reviews		
Medline (OVID) From January 2007 to April 2017	1 Pathology, Molecular/ (1372) 2 (molecular adj3 (diagnos* or pathol*)).ti,ab. (22439) 3 (molecular adj3 (diagnos* or pathol*)).kf. (1175) 4 Virus Diseases/di [Diagnosis] (4431) 5 Bacterial Infections/di, dg [Diagnosis, Diagnostic Imaging] (9446) 6 Viruses/ip [Isolation & Purification] (3939) 7 Bacteria/ip [Isolation & Purification] (30517) 8 or/1-7 (68739) 9 clinical laboratory techniques/ or exp clinical chemistry tests/ or exp cytological techniques/ or exp genetic testing/ or exp hematologic tests/ or exp histological techniques/ or exp immunologic tests/ or laboratory critical values/ or exp microbiological techniques/ or exp molecular diagnostic techniques/ or exp parasite load/ or exp parasitic sensitivity tests/ (2328845) 10 Point-of-Care Systems/ (9931) 11 ((molecular adj3 labor* adj3 techni*) or (point adj3 care adj3 (diagn* or test*))).ti,ab. (5463) 12 ((molecular adj3 labor* adj3 techni*) or (point adj3 care adj3 (diagn* or test*))).kf. (458) 13 or/9-12 (2338952) 14 (virus* or viral or bacteri*).ti. (604687) 15 (virus* or viral or bacteri*).kf. (96999) 16 8 or 14 or 15 (700280) 17 13 and 16 (144678) 18 Molecular Diagnostic Techniques/ (8415) 19 Nucleic Acid Amplification Techniques/ (8354) 20 Polymerase Chain Reaction/ (231828) 21 (amplification adj3 technic*).ti,ab. (20) 22 ((dna or rna) adj3 techni*).ti,ab. (9162) 23 ((dna or rna) adj3 techni*).kf. (17) 24 or/18-23 (252715) 25 13 or 24 (2522363) 26 16 and 25 (164108) 27 guideline/ or practice guideline/ (29753) 28 consensus development conference/ or consensus development conference, nih/ (10741) 29 protocol?.kf. (2384) 30 protocol?.ti. (41552) 31 guideline?.kf. (7323) 32 guideline?.ti. (63187) 33 consensus.ti. (19133) 34 consensus.kf. (1351) 35 standar*.ti. (82806) 36 standar*.kf. (7049)	35

37	(verificat* or validat*).ti. (64143)	
38	(verificat* or validat*).kf. (6180)	
39	st.fs. (637909)	
40	or/27-39 (863321)	
41	26 and 40 (4482)	
42	27 or 28 or 31 or 32 or 35 or 36 (177678)	
43	41 and 42 (870)	
44	Validation Studies as Topic/ (1807)	
45	Quality Control/ (45640)	
46	(validat* or (quality adj3 control*)).ti,ab. (420440)	
47	(validat* or (quality adj3 control*)).kf. (7671)	
48	or/44-47 (454404)	
49	(dutch or english or geman or french).la. (23842089)	
50	43 and 48 and 49 (97)	
51	50 (97)	
52	limit 51 to yr="2005 -Current" (63)	
53	13 or 16 or 24 (3058535)	
54	"filter systematic reviews".ti. (0)	
55	meta analysis.pt. (79319)	
56	(meta-anal\$ or metaanal\$).af. (141107)	
57	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6738)	
58	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (116305)	
59	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8989)	
60	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (30)	
61	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (7823)	
62	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (36)	
63	medline.tw. and review.pt. (63266)	
64	(pooled adj3 analy*).tw. (13805)	
65	(pooled adj3 analy*).kf. (122)	
66	"cochrane\$.fc_jour. (13279)	
67	or/55-66 (253027)	
68	49 and 53 and 67 (9516)	
69	48 and 68 (525)	
70	69 (525)	
71	limit 70 to yr="2010 -Current" (341)	
72	13 or 24 (2522363)	
73	71 and 72 (265)	
74	16 and 73 (22)	
75	(virus* or viral or bacteri*).tw. (1403491)	
76	16 or 75 (1467198)	
77	73 and 76 (34)	
78	77 not 74 (12)	
79	from 52 keep 1-63 (63)	
80	from 74 keep 1-22 (22)	
81	"Rabenau\$.fc_auts. and "verification and validation".fc_titl. and "2007".fc_pubyr. and "93".fc_pg. (1)	
82	"raymaekers\$.fc_auts. and "reflections".fc_titl. and "2011".fc_pubyr. (1)	
83	81 or 82 (2)	
84	(13 or 24) and 8 and 83 (2)	
85	(13 or 24) and 8 and 48 and 49 (1147)	
86	27 or 31 or 32 or 35 or 36 (169739)	
87	85 and 86 (44)	
88	87 (44)	
89	limit 88 to yr="2007 -Current" (31)	
90	85 and 67 (9)	
91	limit 90 to yr="2007 -Current" (8)	
92	(13 or 24) and 8 and 49 and 67 (126)	
93	*Point-of-Care Systems/ (6021)	
94	((molecular adj3 labor* adj3 techni*) or (point adj3 care adj3 (diagn* or test*))).ti. (1906)	
95	93 or 94 or 12 (7018)	
96	*Molecular Diagnostic Techniques/ (5366)	
97	*Nucleic Acid Amplification Techniques/ (4754)	

	98 *Polymerase Chain Reaction/ (35420) 99 (amplification adj3 technic*).ti. (4) 100 ((dna or rna) adj3 techni*).ti. (641) 101 or/23,96-100 (45003) 102 95 or 101 (51883) 103 16 and 102 (8079) 104 103 and 42 and 49 (95) 105 104 (95) 106 limit 105 to yr="2007 -Current" (57) guidelines 107 103 and 67 and 49 (44) 108 107 (44) 109 limit 108 to yr="2007 -Current" (37) systematic reviews	
Embase From January 2007 to April 2017	1 molecular diagnosis/ (11259) 2 *molecular diagnosis/ (3129) 3 molecular diagnosis.kw. (1365) 4 instrument validation/ or quality control/ (154735) 5 exp *diagnostic test/ (167085) 6 *diagnostic test/ (9958) 7 fluorescence in situ hybridization/ (57198) 8 exp polymerase chain reaction/ (673247) 9 nucleic acid amplification/ (6673) 10 ((polymerase adj chain adj reaction) or pcr).tw. (681454) 11 ((polymerase adj chain adj reaction) or pcr).kw. (75030) 12 ((polymerase adj chain adj reaction) or pcr).ti. (63582) 13 (nucleic adj acid adj amplification).tw. (3822) 14 (nucleic adj acid adj amplification).ti. (849) 15 (nucleic adj acid adj amplification).kw. (387) 16 (molecular adj diagnost*).ti. (1982) 17 2 or 3 or 6 or 7 or 8 or 9 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16 (753530) 18 practice guideline/ (296717) 19 (practice adj guideline).kw. (909) 20 (practice adj guideline).ti. (2301) 21 18 or 19 or 20 (297100) 22 17 and 21 (3262) 23 4 and 22 (212) 24 *fluorescence in situ hybridization/ (6461) 25 exp *polymerase chain reaction/ (44566) 26 *nucleic acid amplification/ (1955) 27 2 or 3 or 6 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16 or 24 or 25 or 26 (143118) 28 21 and 27 (1031) 29 4 and 28 (89) 30 communicable disease/ (19007) 31 infection/ or exp zoonosis/ (388071) 32 exp *bacterial infection/ (534982) 33 exp *virus infection/ (662780) 34 (virus* or viral or bacteri*).ti. (632962) 35 or/30-34 (1908121) 36 28 and 35 (181) 37 (validat* or (quality adj3 control*)).ti.ab. (569741) 38 (validat* or (quality adj3 control*)).kw. (28474) 39 4 or 37 or 38 (685326) 40 36 and 39 (25) 41 (english or french or german or dutch).la. (27288761) 42 40 and 41 (22) 43 42 (22) 44 limit 43 to yr="2007 -Current" (17) 45 from 44 keep 1-17 (17) 46 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0) 47 meta analysis/ (123159) 48 "systematic review"/ (132190) 49 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (139124) 50 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (132723)	20

51	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3652)	
52	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (319)	
53	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (18727)	
54	(pooled adj3 analy\$).tw. (19335)	
55	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2852)	
56	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1174233)	
57	review.pt. (2223138)	
58	56 and 57 (108940)	
59	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (15773)	
60	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (45)	
61	(pooled adj3 analy\$).kw. (343)	
62	or/47-55,58-61 (367383)	
63	27 and 35 and 39 and 41 and 62 (29) guidelines	
64	63 (29)	
65	limit 64 to yr="2007 -Current" (21)	
66	65 not 45 (21) systematic reviews	

Hoofdstuk 3 Personeel van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

Uitgangsvragen

3.1 Wat zijn de criteria waaraan een analist moet voldoen om moleculaire diagnostiek van infectieziekten uit te voeren?

3.2 Wat zijn de criteria waaraan de vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten moeten voldoen?

Inleiding

De complexiteit van moleculaire diagnostiek varieert van eenvoudig tot zeer complex. In dit hoofdstuk worden aanbevelingen gedaan over de kwaliteitscriteria waaraan een analist moet voldoen om moleculaire diagnostiek betrouwbaar uit te kunnen voeren.

3.1 Wat zijn criteria waaraan een analist moet voldoen om moleculaire diagnostiek van infectieziekten uit te voeren?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het effect van verschillende niveaus in vakkennis en vaardigheden op de uitkomstmaat betrouwbare laboratoriumuitslagen niet is onderzocht en waarschijnlijk ook nooit zal worden onderzocht, omdat dergelijk onderzoek niet realiseerbaar is. De werkgroep is op basis van expert opinion tot aanbevelingen gekomen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Laboratoria die moleculaire diagnostiek uitvoeren zonder adequate vakinhoudelijke borging kunnen te maken krijgen met extra (personeels)kosten. Omdat de aanbevelingen in 3.1 veelal aansluiten bij de huidige praktijk zal dit voor de meeste laboratoria niet gelden.

➤ *Professioneel perspectief*

Minimale kwaliteitscriteria voor complexe moleculaire diagnostiek

Moleculaire bepalingen zijn veelal sensitiever in de detectie van pathogenen dan de klassieke kweekmethode. Hierdoor vergen ze specifieke vaardigheden en kennis om contaminatie te voorkomen. Daarnaast is specifieke kennis vereist, zoals interpretatie van testalgoritmen, kennis van eigenschappen van patiëntmaterialen in relatie met isolatietechnieken, kennis van factoren die testresultaten kunnen beïnvloeden, en kennis van reagensinteracties. Bij een algemene laboratoriumopleiding ontbreekt de benodigde diepgang hiervoor. Daarom is aanvullende vakinhoudelijke scholing nodig.

Laboratoria in Nederland verschillen in onder andere type patiëntenpopulatie, diagnostische pakketten, beschikbare apparatuur en laboratoriuminrichting. Daarom is een laboratorium specifiek inwerktraject noodzakelijk.

Het werkveld van de moleculaire diagnostiek ontwikkelt zich snel op het gebied van automatisering, nieuwe technieken en bioinformatica. De nieuwe informatie en ontwikkelingen maken nascholing noodzakelijk. Tevens is het van belang competenties van analisten te monitoren, hetgeen aansluit op de criteria geformuleerd in de ISO 15189 norm. Te denken valt aan het beoordelen/monitoren van onderzoeksresultaten die verkregen zijn door de medewerker, bijvoorbeeld aan de hand van resultaten verkregen met procescontroles of (externe) rondzendingsmaterialen of door confirmatie van (routine) uitslagen door een tweede analist.

Minimale kwaliteitscriteria voor eenvoudige moleculaire diagnostiek

Voor eenvoudige moleculaire bepalingen zijn uitvoeringsvariaties tot een minimum beperkt. Daarom zijn voor de praktische uitvoering algemene laboratoriumvaardigheden voldoende. De verantwoordelijkheid voor de interpretatie ligt niet bij de analist, maar deze dient wel problemen in de uitvoering te herkennen. Om fouten in de uitvoering te voorkomen en zaken zoals veiligheid en herleidbaarheid te borgen, is een introductie in techniek en test noodzakelijk.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en).*

De aanbevelingen in 3.1 sluiten grotendeels aan bij de huidige praktijk en formaliseert deze. Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie geen of nauwelijks neveneffecten zoals eventuele kostenstijging met uitzondering van de laboratoria zonder vakinhoudelijk adequate borging. De aanbevelingen zijn aanvaardbaar en haalbaar voor alle belanghebbenden.

Rationale van de aanbeveling(en)

Bekwaam personeel in termen van opleiding, inwerken en het up-to-date houden van kennis lijkt vanzelfsprekend. Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is de benodigde diepgang bij het uitvoeren van complexe moleculaire diagnostiek.

Aanbevelingen

Minimale criteria voor het uitvoeren van complexe moleculaire bepalingen

- De minimale kwaliteitscriteria voor een analist om complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten te mogen verrichten zijn:
 3. een moleculair biologische opleiding behaald;
 - èn een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling en dit met succes hebben afgerond;
 - èn aantoonbare deelname aan nascholingen of andere activiteiten die bijdragen aan de competenties en kennis over moleculaire technieken.
 - of
 4. een andere behaalde laboratoriumopleiding;
 - èn vakinhoudelijke bijscholing gekregen waarin specifiek aandacht werd besteed aan de achtergrondkennis ten aanzien van de vereisten voor moleculaire diagnostiek, zoals genoemd in deze richtlijn. Bijscholing werd gegeven door een vakinhoudelijk professional (zoals beschreven in 3.2);
 - èn een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling en dit met succes hebben afgerond;
 - èn aantoonbare deelname aan nascholingen of andere activiteiten waardoor voldaan wordt aan de vereiste competenties en kennis over moleculaire technieken. De

vereisten worden vastgesteld door de inhoudelijk verantwoordelijke..

Minimale criteria voor het uitvoeren van eenvoudige moleculaire diagnostiek

- De minimale kwaliteitscriteria voor een analist om eenvoudige moleculaire diagnostiek van infectieziekten te mogen verrichten zijn:
 - een behaalde laboratoriumopleiding of daaraan gelijkgestelde opleiding;
 - een aantoonbare introductie gehad in techniek en test.

3.2 Wat zijn de criteria waaraan de vakinhoudelijk en medisch inhoudelijk verantwoordelijken voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten moeten voldoen?

Inleiding

De complexiteit van moleculaire diagnostiek, op het raakvlak van techniek en klinische toepasbaarheid/achtergrond, is groot en nog steeds sterk in ontwikkeling. Overkoepelende kennis, kwaliteit en ontwikkeling van dit vakgebied dienen inhoudelijk geborgd te zijn. De aanbevelingen voor de minimale kwaliteitscriteria, voor verschillende situaties, worden hieronder beschreven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het effect van verschillende niveaus in vakkennis op de uitkomstmaat betrouwbare laboratoriumuitslagen niet is onderzocht en waarschijnlijk ook nooit zal worden onderzocht, omdat dergelijk onderzoek niet realiseerbaar is. De werkgroep is op basis van expert opinion tot aanbevelingen gekomen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Laboratoria die moleculaire diagnostiek uitvoeren zonder adequate vakinhoudelijke borging kunnen te maken krijgen met extra (personeels)kosten. Omdat de aanbevelingen in 3.2 veelal aansluiten bij de huidige praktijk zal dit voor de meeste laboratoria niet gelden.

➤ *Professioneel perspectief*

Voor complexe moleculaire bepalingen

De vakinhoudelijk verantwoordelijke voor de moleculaire diagnostiek draagt de verantwoordelijkheid voor en heeft kennis van de technische eigenschappen van de bepaling en de klinische toepasbaarheid, de validiteit van het testresultaat en de continue geschiktheid van de diagnostiek. Deze blijft op de hoogte van de (snelle) ontwikkelingen en daarmee gepaard gaande veranderingen in de technische specificaties en klinische interpretaties, en heeft kennis over specifieke (genetische) eigenschappen van micro-organismen. Al deze aspecten zijn nodig voor het verantwoord inzetten van de moleculaire diagnostiek. Problemen in de bepaling of uitvoering kunnen dan bijtijds herkend worden en de doelmatigheid evenals de klinische toepasbaarheid kunnen getoetst worden.

Minimale kwaliteitscriteria voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke voor complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis zoals bijvoorbeeld worden opgedaan tijdens het opleidingstraject tot geregistreerd MMM. Het is ook toegestaan als meerdere personen samen deze competenties hebben, zoals

wanneer een geregistreerd arts-microbioloog samenwerkt met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek.

Voor eenvoudige moleculaire diagnostiek

Indien deze uitgevoerd worden onder de dagelijkse verantwoordelijkheid van een arts-microbioloog dan dient deze achtergrondkennis te hebben van de betreffende technieken en organismen om technische problemen te herkennen en om de klinische toepasbaarheid te kunnen waarborgen;

Daarnaast dient er actieve betrokkenheid te zijn van een MMMer, een moleculair bioloog of arts-microbioloog met uitgebreide kennis van de moleculaire diagnostiek zoals nader omschreven in de aanbeveling. Een korte stage, zoals in het opleidingscurriculum tot arts-microbioloog is geïncorporeerd, is hiervoor onvoldoende. De technische kennis van deze professional betreffende moleculaire epidemiologie, de achtergronden van de bepalingen, de recente ontwikkelingen in het veld als ook de periodieke evaluaties zijn ondersteunend in het borgen van continue kwaliteit.

Bij de implementatie en evaluatie van een eenvoudige moleculaire bepaling is moleculair biologische kennis nodig over de technische eigenschappen van de test en de klinische toepasbaarheid voor de laboratorium-specifieke situatie.

In de dagelijkse praktijk komt het voor dat eenvoudige moleculaire diagnostiek van infectieziekten of point of care testen plaats vinden in samenwerking met andere professionals, zoals laboratoriumspecialisten klinische chemie, klinisch pathologen en huisartsen. De kwaliteitsborging van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten is beschreven in de aanbevelingen.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

De aanbevelingen beschrijven de rol van MMMers, moleculair biologen en artsen-microbioloog als vakinhoudelijk verantwoordelijken voor adequate uitvoering van moleculaire diagnostiek. De borging van vakinhoudelijke verantwoordelijkheid kan gepaard gaan met extra (personeels)kosten, maar zal aanvaardbaar zijn voor de Nederlandse laboratoria vanwege het nastreven van hoge kwaliteit.

Rationale van de aanbeveling(en)

Ook voor de vakinhoudelijk verantwoordelijken is in de huidige richtlijn onderscheid gemaakt tussen de kwaliteitsborging van complexe en eenvoudige moleculaire diagnostiek. De benodigde kennis en het bijhouden van de ontwikkelingen zal voor eenvoudige moleculaire diagnostiek een veel kleinere tijdsinvestering zijn.

Aanbevelingen

Vakinhoudelijk verantwoordelijk professional voor complexe moleculaire diagnostiek

- Minimale kwaliteitscriteria voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke voor complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis blijkend uit:
 - registratie als MMM;
 - of eventueel: een registratie als arts-microbioloog en samenwerking met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek van infectieziekten. Frequente en recente nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is voor arts-microbioloog en klinisch moleculair bioloog noodzakelijk;
 - of eventueel: een registratie als arts-microbioloog met aantoonbare moleculaire

achtergrondkennis op postacademisch niveau waarbij technische vaardigheden zijn opgedaan, zoals bijvoorbeeld een arts-microbioloog met een promotieonderzoek op een moleculair onderwerp. Frequente en recente aantoonbare nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is noodzakelijk.

Vakinhoudelijk verantwoordelijk professional voor eenvoudige moleculaire diagnostiek

- Minimale kwaliteitscriteria voor de vakinhoudelijk verantwoordelijke voor eenvoudige moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis. De volgende beroepsgroepen voldoen aan de vereiste competenties:
 - Eerder genoemde beroepsgroepen, zoals omschreven bij complexe moleculaire diagnostiek;
 - of
 - Arts-microbioloog zonder moleculaire achtergrondkennis op postacademisch niveau: in dit geval dienen implementatie en periodieke evaluatie te worden verricht onder auspiciën van een MMM-er of arts-microbioloog in samenwerking met een moleculaire bioloog, bijvoorbeeld in de vorm van consultancy.

Vakinhoudelijk verantwoordelijk voor Point-of-care testing buiten het laboratorium

- Zie hoofdstuk 8.

Medisch inhoudelijk verantwoordelijkheid

- De arts-microbioloog is medisch inhoudelijk verantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

Hoofdstuk 4 Randvoorwaarden laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

Uitgangsvragen

4.1 Wat zijn de ruimtelijke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

4.2 Wat zijn de logistieke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Inleiding

Moleculair diagnostische bepalingen zijn over het algemeen in staat om één of enkele kopieën targetnucleïnezuur te detecteren vanuit een te onderzoeken materiaal. Bevestigd moet kunnen worden dat deze kopieën afkomstig zijn uit het te onderzoeken patiëntmateriaal, en geen contaminatie vanuit de omgeving zijn. In dit hoofdstuk worden de ruimtelijke en logistieke randvoorwaarden op een rij gezet om de risico's op contaminatie zo veel mogelijk in te perken.

Definitie ruimten in moleculair laboratorium nieuwe en oude richtlijn

	Nieuwe richtlijn	Verskil met oude richtlijn (2014)
PCR-ruimte 1	Een ruimte met beperkte toegang voor alleen de opslag en bereiding van (stock)reagentia. Dit is een schone ruimte met het laagste contaminatierisico.	Geen verschil.
PCR-ruimte 2	Een ruimte voor de verwerking van patiëntmaterialen en pre-amplificatiehandelingen en voor nucleïnezuuramplificatie en detectie in een afgesloten compartiment. Deze kunnen bij voorkeur onderverdeeld worden in twee gescheiden ruimten: PCR-ruimte met risiconiveau 2a en 2b.	Geen verschil.
PCR-ruimte 2a	Een ruimte voor de verwerking van patiëntmaterialen en pre-amplificatie handelingen (voorbewerking materiaal, isolatie nucleïnezuur), de (kortdurende) opslag van patiëntmateriaal en tevens voor opslag van werkoplossingen van reagentia.	Bestaat niet.
PCR-ruimte 2b	Een ruimte voor de combinatie van nucleïnezuuramplificatie en detectie in een afgesloten compartiment, zoals een gesealde plaat bij real-time PCR of gesloten automatische systemen.	Is gelijk aan ruimte 3a.
PCR-ruimte 3	Een ruimte voor post-amplificatie handelingen, zoals gel-elektroforese of sequencing, waarbij direct met amplificaten en/of hoge concentratie nucleïnezuren of micro-organismen	Geen verschil (ruimte 3/3b)

	gewerkt wordt, en de opslag hiervan. Dit is een ruimte met het hoogste contaminatierisico. Ter info: ook laboratoria waar micro-organismen gekweekt worden, zoals een bacteriologisch en/of virologisch kweeklaboratorium vallen onder PCR-ruimte 3.	
--	--	--

4.1 Wat zijn de ruimtelijke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het effect van verschillende randvoorwaarden op de uitkomstmaat betrouwbare laboratoriumuitslagen niet is onderzocht en waarschijnlijk ook nooit zal worden onderzocht, omdat dergelijk onderzoek niet realiseerbaar is. De werkgroep is op basis van expert opinion tot aanbevelingen gekomen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen in 4.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie wel leiden tot hogere kosten voor de laboratoria die nog niet geheel ingericht zijn conform de aanbevelingen, omdat de structurele kosten kunnen stijgen door bijvoorbeeld het reinigen van extra laboratoriumjassen, het onderhoud en kalibratie van extra kleine apparaten en de bewaking van contaminatie d.m.v. extra of uitgebreidere controles en analyses. Aan de andere kant kunnen de structurele kosten dalen door het voorkomen van kosten voor de afhandeling van contaminatie.

➤ *Professioneel perspectief*

Omdat ook laboratoriumruimten met een andere functie dan de moleculaire diagnostiek van infectieziekten een contaminatierisico voor de PCR-ruimten en -reacties met zich meebrengen, is aan elk van deze ruimten een PCR-ruimte risiconiveau toegewezen (PCR-ruimte 1, 2, 3), zodat eventuele bouwkundige en logistieke overwegingen ten aanzien van de moleculaire diagnostiek onderbouwd kunnen worden.

Zo worden hier de laboratoriumruimten waar vermeerdering (kweek) van micro-organismen plaatsvindt allen geclassificeerd als PCR-ruimte 3, ondanks dat dit strikt genomen geen PCR-

ruimte betreft. Dit geldt voor een bacteriologische, virologische, mycologische en parasitologische laboratoriumruimte. Laboratoria van andere disciplines waar wel gewerkt wordt met patiëntmaterialen maar niet met vermeerderde micro-organismen of geamplificeerde nucleïnezuren van micro-organismen, worden geclassificeerd als ruimten met contaminatieniveau 2 (PCR-ruimte 2).

Laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten:

Indien in een moleculair diagnostisch laboratorium geen post-amplificatie handelingen worden verricht

In een PCR-ruimte 2 worden patiëntmaterialen verwerkt met daarin onbekende concentraties pathogenen. Deze patiëntmaterialen moeten beschermd worden tegen contaminatie vanuit de omgeving of uit andere monsters, en voorkomen moet worden dat de patiëntmaterialen een bron van contaminatie zijn. Om deze redenen moet de ruimte waarin bereiding en opslag van stockreagentia plaatsvindt, gescheiden zijn van de ruimte waarin patiëntmaterialen worden verwerkt. Tevens dient te worden voorkomen dat patiëntmaterialen in contact kunnen komen met amplificaten of ander bekend sterk positief materiaal.

Wanneer in een moleculair diagnostisch laboratorium wel post-amplificatie handelingen worden verricht

Amplificaten vormen een groot risico voor contaminatie wanneer bij post-amplificatiehandelingen de reactiecupjes worden geopend. Vanwege de aanwezigheid van hoge concentraties amplificaat in de cupjes, is het risico groot dat deze in de lucht vrijkomen en de omgeving contamineren. Wanneer een volgende bepaling in dezelfde ruimte ingezet wordt, kunnen deze amplificaten een template vormen in de reactie, en leiden tot een fout positief resultaat. Om die reden kunnen post-amplificatiehandelingen niet plaatsvinden in een ruimte waar patiëntmaterialen of schone reagentia verwerkt of opgeslagen worden en is een afgescheiden ruimte noodzakelijk. Om dezelfde redenen kunnen ook bacterie- of virale kweken een contaminatierisico vormen voor reagentia die gebruikt worden voor moleculaire diagnostiek.

Geïntegreerde systemen

Wanneer een geïntegreerd systeem (gesloten of niet-gesloten) gebruikt wordt voor patiëntmateriaal dan mag het systeem niet in een ruimte met contaminatieniveau 3 staan (waar kweek of post-amplificatiehandelingen worden verricht: PCR-ruimte 3) vanwege de mogelijke contaminatierisico's via werkoppervlakken of lucht. In de gevallen dat zo'n systeem zowel voor kweekoplossingen als voor patiëntmateriaal wordt gebruikt zal men op basis van een risicoinschatting moeten beoordelen wat de beste oplossing is voor plaatsing en gebruik.

Ruimten van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten:

PCR-ruimte 1

Een fysiek gescheiden schone laboratoriumruimte

Een PCR-ruimte 1 is een 'schone' ruimte. Dat wil zeggen een ruimte waarin zo min mogelijk stof, cellen en DNA-fragmenten aanwezig zijn. In deze ruimte moeten de oppervlakken afneembaar zijn om stofvorming te beperken en schoonmaak te vereenvoudigen. In deze ruimte wil men ervan verzekerd zijn dat reagentia, enzymen, oligonucleotiden en dergelijke beschermd zijn tegen contaminaties. Vandaar dat het noodzakelijk is dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden. Een contaminatie in een PCR-ruimte 1 kan langdurig de betrouwbaarheid van testen beïnvloeden.

Waarborg dat geen lucht vanuit PCR-ruimten 2 of 3 naar PCR-ruimte 1 kan stromen

Luchtstromen uit andere ruimten naar een PCR-ruimte 1 vergroten het risico op contaminaties. Vooral luchtstromen vanuit hogere naar lagere contaminatierisico's vormen een risico. Deze kunnen vooral ontstaan ten gevolge van foutief geplaatste ventilatiesystemen.

Luchtstromen die binnen een ruimte ontstaan door het openen van deuren of verplaatsingen in de ruimte zelf, kunnen deels worden voorkomen door het betreden van de ruimte tot een minimum te beperken. Tevens beperkt het gebruik van een sluis ingaande luchtstromen; door gebruik van overdruk in de ruimte zijn alleen uitgaande luchtstromen mogelijk; en door het gebruik van een werkkabinet (met stilstaande lucht) of opstaande schotten op een werkblad worden luchtwervelingen bij het werkoppervlak beperkt.

Laboratoriumuitrusting en materialen

De introductie van contaminaties (waaronder DNA, micro-organismen en nucleasen) kan plaatsvinden aan een vaste drager, zoals transportmaterialen, papier, stiften, telefoons, kleding en schoenen. Om deze reden moet het transport de ruimte *in* zo veel mogelijk worden beperkt. Voorbeelden om het transport te beperken zijn:

- Beperk het gebruik van papieren voorschriften voor een reactiemix. Een computer in de laboratoriumruimte heeft de voorkeur.
- Beperk het gebruik van mobiele telefoons, omdat deze (bijna) nooit gedecontamineerd worden. Door aanwezigheid en gebruik in de verschillende ruimten vormen telefoons een mogelijke contaminatiebron. Mogelijke oplossingen zijn het gebruik van vaste telefoons of intercoms.
- Hang laboratoriumjassen binnen de laboratoriumruimte op. Op een gang is veel transport. Een gang kan niet voldoen aan een ruimte met een voldoende laag contaminatierisico, zoals een PCR-ruimte 1. Een gang is daarom niet geschikt als kapstokruimte.

Gebruik voor iedere ruimte aparte pipetten en laboratoriumuitrusting. Omdat alle andere ruimten in het laboratorium een hoger contaminatierisico creëren, kunnen ook de schoonmaakmaterialen niet in andere ruimten gebruikt worden.

PCR-ruimte 2

Een fysiek gescheiden laboratoriumruimte die af te sluiten is.

In een PCR-ruimte 2 wordt met patiëntmaterialen gewerkt die mogelijk pathogene micro-organismen bevatten. Omdat micro-organismen potentieel infectieus zijn alvorens ze geïnactiveerd zijn, dient deze ruimte tenminste te voldoen aan de inrichtingseisen voor BSL2 en te zijn uitgerust met een biologisch veiligheidskabinet klasse II.

Amplificatie in een gesloten -en niet meer te openen- compartiment, zoals bij voorbeeld een gesealde real-time PCR plaat, mag in een PCR-ruimte 2 plaatsvinden. Echter, bij een incident (breach) met een dergelijke plaat na amplificatie, wordt de gehele ruimte gecontamineerd. Vandaar dat het raadzaam is PCR-ruimten 2 onder te verdelen in een ruimte 2a en een ruimte 2b. Zo kan men amplificatie scheiden van andere werkzaamheden. PCR-ruimte 2a is dan bedoeld voor opwerking van patiëntmaterialen en pre-amplificatie handelingen en PCR-ruimte 2b voor combinatie van nucleïnezuuramplificatie en detectie in een afgesloten compartiment, zoals gesealde plaat in real-time PCR.

Wasbak

In PCR-ruimte 2 wordt met patiëntmaterialen gewerkt. Daarom is een wasbak noodzakelijk. Voor de schoonmaak van rekjes en andere transportmiddelen die de ruimte verlaten dient zowel in ruimte 2 als 3 een wasbak aanwezig te zijn.

Luchtstromen

Waarborg dat geen lucht (bijvoorbeeld via een ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 3 naar 2 kan stromen: voorkom de contaminatie van de materialen in PCR-ruimte 2 met amplificaten of gekweekte micro-organismen uit PCR-ruimte 3 (en dus ook een kweeklaboratoriumruimte) door onbedoelde luchtstromen. Zie de redenering beschreven voor PCR-ruimten 1 met betrekking tot luchtstromen.

Laboratoriumuitrusting en materialen

Zie de redenering beschreven voor PCR-ruimte 1 met betrekking tot uitrusting en materialen.

PCR-ruimte 3

Een fysiek gescheiden laboratoriumruimte die af te sluiten is.

Omdat in een PCR-ruimte 3 post-amplificatie handelingen worden verricht, vormt alles binnen deze ruimte een risico voor besmetting van PCR-ruimte 2 en 1. Daarom is het van belang amplificaten of micro-organismen met hoog contaminatierisico binnen de PCR-ruimte 3 te houden.

Wasbak

Zie PCR-ruimte 2.

Luchtstromen:

Zie de redenering beschreven voor PCR-ruimte 1 met betrekking tot luchtstromen. Er moet voor PCR-ruimte 3 worden voorkomen dat contaminerende amplificaten of micro-organismen de ruimte verlaten. Een mogelijkheid hiervoor is het creëren van onderdruk en/of het gebruik van een sluis.

Laboratoriumuitrusting en materialen

Zie de redenering beschreven voor PCR-ruimte 1 met betrekking tot uitrusting en materialen.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen al grotendeels aansluiten op de bestaande praktijk. Het voorkomen van fout-uitslagen zal voor de Nederlandse laboratoria van het grootste belang zijn.

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft het inperken van de risico's op contaminatie voorop gestaan en daarmee het reduceren van foute uitslagen in de patiëntendiagnostiek. De rationale voor het indelen van PCR-ruimten in contaminatierisiconiveaus, is het beheersen van die risico's ten aanzien van contaminatie van de te testen materialen.

Aanbevelingen

Laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

- Een moleculair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar *geen post-amplificatie handelingen* verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten:
 - PCR-ruimte 1;
 - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door

middel van een risicoanalyse. Documenteer potentiële risico's.

- Een moleculair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar *ook post-amplificatie handelingen* verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten:
 - PCR-ruimte 1;
 - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door middel van een risicoanalyse; documenteer potentiële risico's.
 - PCR-ruimte 3.

Voor geïntegreerde systemen (dit betreft zowel gesloten als niet-gesloten systemen)

- Plaats geïntegreerde systemen die gebruikt worden voor patiëntmaterialen niet in een PCR-ruimte 1 of 3.

Ruimten van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

PCR-ruimte 1

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.
- De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën;
- Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2 of 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 1 kan stromen.
- Laboratoriumuitrusting en materialen (inclusief schoonmaakmaterialen) zijn ruimtegebonden met uitzondering van reagens bereidingen en hun transportmiddelen*.

PCR-ruimte 2 of 2a

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.
- De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium en is uitgerust met een biologisch veiligheidskabinet klasse II.
- De ruimte is voorzien van een wasbak.
- Waarborg dat geen lucht (via een ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 2 (a) kan stromen.
- Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden met uitzondering van patiëntmaterialen, producten verkregen in PCR-ruimte 2 en bijbehorende transportmiddelen*.

PCR-ruimte 2b

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.
- De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën.
- Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2b naar PCR-ruimte 2a of 1 kan stromen.
- Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden*.

PCR-ruimte 3

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.

- De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium.
- De ruimte is voorzien van een wasbak.
- Waarborg dat de uitgaande luchtstroom vanuit een PCR-ruimte 3 niet gekoppeld is aan een ingaande luchtstroom van het gebouw waarin het laboratorium zich bevindt.
- Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden met uitzondering van producten verkregen in PCR-ruimte 3*.

*zie logistiek/beleid rondom handelen.

4.2 Wat zijn de logistieke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het effect van verschillende logistieke randvoorwaarden op de uitkomstmaat betrouwbare laboratoriumuitslagen niet is onderzocht en waarschijnlijk ook nooit zal worden onderzocht, omdat dergelijk onderzoek niet realiseerbaar is. De werkgroep is op basis van expert opinion tot aanbevelingen gekomen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen in 4.2 zal naar verwachting van de richtlijncommissie wel leiden tot hogere personele kosten voor de laboratoria die nog niet geheel handelen volgens het eenrichtingsverkeer.

➤ *Professioneel perspectief*

Eénrichtingsverkeer personen

Personen zijn vectoren voor contaminanten en mogen daarom niet binnen dezelfde werkdag van ruimten met een hoger contaminatierisiconiveau naar ruimten met een lager PCR contaminatierisico (PCR-ruimte 2 naar 1 of PCR-ruimte 3 naar 2 of 1). Hierbij wordt verondersteld dat men een dag later inmiddels andere kleding draagt, schoon is en voldoende buiten geweest is. Daardoor lijkt de kans klein om nog als vector te fungeren voor contaminanten die van een eerdere dag uit ruimten met een hoger contaminatierisico zijn opgedaan. Hieronder valt dus ook een kweeklaboratorium.

De aanbevelingen met betrekking tot eenrichtingsverkeer van personeel zijn bedoeld om de kans op introductie van contaminatie in het werkproces, te minimaliseren. Laboratoria die bijvoorbeeld vanwege beperkte beschikbaarheid van personeel, moeite hebben te voldoen aan deze aanbevelingen wordt geadviseerd kritisch te kijken naar hun lokale laboratoriumprocessen en afspraken, en deze te optimaliseren. Denk hierbij aan het aanhouden van (kleine) voorraden werkoplossingen in PCR-ruimte 2, zodat dagelijks verkeer van personen tussen PCR-ruimte 1 en 2 kan worden geminimaliseerd.

Eénrichtingsverkeer laboratoriumuitrusting en materialen

Verplaatsen van materialen zonder rekken of andere transportmiddelen kan niet op een veilige manier. Daarom moeten deze mee verplaatst worden naar een hoger ruimteniveau. Welke maatregelen getroffen moeten worden om vervolgens de transportmiddelen, zoals rekken, weer terug te brengen naar de originele ruimte, zal op basis van een risicoinschatting in een procedure opgenomen moeten worden.

Werkvoorraden en opslag materialen

Neem de opslag van voorraad en tijdelijke opslag van volle afvalbakken op in het logistieke plan om het risico op contaminaties te minimaliseren. De plaats van het laboratorium in een gebouw en de bestaande faciliteiten kunnen tussen laboratoria erg verschillen. Daarom zal ieder laboratorium, door middel van inclusie van deze aspecten in een risicoanalyse, moeten vaststellen welke afspraken voor opslag, transport en afvalbeheer passend en veilig zijn.

Opslag van amplificaten, hoge concentratie plasmiden of onverdund positieve kweek suspensies in de nabijheid van patiëntmaterialen of reagentia, vormt een risico op contaminatie van deze materialen. Bij langdurige opslag is onvoldoende zicht op welke andere materialen in die periode in de directe nabijheid worden bewaard. Om die reden is opslag in dezelfde ruimte als waarin ze bereid zijn, het minst risicovol. Voor kortstondige opslag wordt verondersteld dat dit zicht er wel is, waardoor het bewaren van het materialen in de ruimte waar ze gebruikt gaan worden, verantwoord is. De meest geschikte locatie voor de kortstondige opslag van commerciële kits is de ruimte waar ze gebruikt gaan worden. Voor langdurige opslag kunnen andere ruimtes gebruikt worden mits het risico op contaminatie laag is.

Inrichting onderzoeksprocedure

Elke verplaatsing van personen of goederen creëert een kans op contaminatie. Vanwege de verschillende stappen in een onderzoeksprocedure van pre-analyse tot post-analyse is enige mate van transport wel noodzakelijk. Richt de onderzoeksprocedure zodanig in dat het transport tijdens de onderzoeksprocedure beperkt blijft, en het aantal bewegingen van personen en goederen tot een minimum beperkt blijft. Hierbij kan gedacht worden aan het gelijktijdig bijeen plaatsen van controles en patiëntmaterialen voor een bepaling, maar ook het combineren van bepalingen op dusdanige wijze dat laboratoriummedewerkers zich niet onnodig vaak hoeven te verplaatsen.

Voor controles worden vaak opgekweekte materialen met hoge concentraties nucleïnezuren gebruikt. Deze dienen eerst verdund te worden tot aanvaardbare concentraties voordat ze verwerkt kunnen worden in een PCR-ruimte 2. In dit geval moet worden afgeweken van het principe van eenrichtingsverkeer, omdat de verdunning hiervan gebeurt in een kweekruimte of een PCR-ruimte 3.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk en eventuele veranderingen -die nodig zijn om te voldoen aan de aanbevelingen- zich zullen beperken tot het aanpassen van de logistieke afspraken.

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft het inperken van de risico's op contaminatie voorop gestaan en daarmee het reduceren van foute uitslagen.

Aanbevelingen

Eénrichtingsverkeer personen

- Volg een unidirectionele workflow.
- Na handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 2 mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 1 binnengaan. Indien hiervan wordt afgeweken dient dit onderbouwd te worden met

een periodieke risicoanalyse.

- Na handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 3 mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 2 of 1 binnengaan.

Eénrichtingsverkeer laboratoriumuitrusting en materialen

- Reagensbereidingen uit PCR-ruimte 1 en hun transportmiddelen mogen worden uitgewisseld op gelijk niveau of getransporteerd naar een PCR-ruimte 2 of 3.
- Patiëntmaterialen en producten verkregen in PCR-ruimte 2 met bijbehorende transportmiddelen mogen worden uitgewisseld op gelijk niveau of getransporteerd worden naar een PCR-ruimte 3.
- Sterk positieve materialen, bijvoorbeeld opgekweekte micro-organismen, amplificaten en plasmiden mogen alleen in PCR-ruimte 3 worden gebruikt.
- Opgekweekte materialen of stockoplossingen met hoge concentraties nucleïnezuren dienen verdund te worden tot aanvaardbare concentraties voordat ze verwerkt kunnen worden in een PCR-ruimte 2.

Werkvoorraden en opslag materialen

- Ieder laboratorium includeert voorraadbeheer en afvalbeheer in een risicoanalyse. Documenteer potentiële risico's.
- Reagentia en nucleïnezuuroplossingen worden bij voorkeur alleen langdurig opgeslagen in een ruimte van het niveau waarin ze bereid zijn. Kortstondige opslag hiervan mag ook in een ruimte van het niveau waarop ze gebruikt zullen worden.
- Sla bekend sterk positieve materialen, zoals bijvoorbeeld opgekweekte micro-organismen, amplificaten of plasmiden, zodanig op dat er geen contaminatierisico voor PCR-ruimte 1 en 2 is.

Inrichting onderzoeksprocedure

- Beperk het transport tot de werkwijze van de onderzoeksprocedure: richt een onderzoeksprocedure zodanig in dat een minimaal aantal bewegingen nodig zijn van personen en goederen.

Literatuur

Moissl-Eichinger C, Auerbach AK, Probst AJ, Mahnert A, Tom L, Piceno Y, Andersen GL, Venkateswaran K, Rettberg P, Barczyk S, Pukall R, Berg G. Quo vadis? Microbial profiling revealed strong effects of cleanroom maintenance and routes of contamination in indoor environments. *Sci Rep.* 2015.17;5:9156.

Hoofdstuk 5 **Beleid rondom het verrichten van handelingen in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten**

Uitgangsvragen

5.1 Wat is het beleid rond algemene, ruimteoverstijgende handelingen in een laboratorium specifiek voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

5.2 Wat is het beleid rond niet-bevoegde personen om een laboratorium voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten te betreden?

5.1 Wat is het beleid rond algemene, ruimteoverstijgende handelingen in een laboratorium specifiek voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Inleiding

Betrouwbare moleculaire diagnostiek wordt verricht met bekwaam en bevoegd personeel (Hoofdstuk 3) in een daartoe adequaat ingericht laboratorium (Hoofdstuk 4). Echter, daarnaast is het noodzakelijk om aanvullende afspraken te maken met betrekking tot bepaalde handelingen/activiteiten die in het laboratorium plaatsvinden. Dit hoofdstuk richt zich met name op de algemene handelingen/activiteiten die in alle ruimten, behorende tot het moleculaire laboratorium, van toepassing zijn. Deze handelingen en regels met betrekking tot de laboratoriumruimten waar de moleculaire diagnostiek van infectieziekten wordt verricht, dienen gericht te zijn op de bescherming van de medewerkers en op het voorkomen van contaminatie van patiëntmaterialen, nucleïnezuuroplossingen en reagentia.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het effect van verschillende algemeen, ruimte-overstijgende handelingen op de uitkomstmaten preventie van 'contaminatie van patiëntmaterialen, nucleïnezuuroplossingen en reagentia' en 'beroepsziekten bij laboratoriummedewerkers' niet is onderzocht en waarschijnlijk ook nooit zal worden onderzocht, omdat dergelijk onderzoek niet realiseerbaar is. De werkgroep is op basis van expert opinion tot aanbevelingen gekomen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn maar op het niveau van het laboratorium.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie niet leiden tot een kostenverhoging. De extra gemaakte kosten, zoals bijvoorbeeld de aanschaf / het gebruik van extra laboratoriumjassen, PCR-kabinetten, pipetten, danwel het veelvuldig gebruik van handschoenen, zullen uiteindelijk leiden tot meer betrouwbare diagnostiek waardoor minder testen herhaald hoeven te worden.

De aanbevelingen betreffen hoofdzakelijk de manier van werken van het betrokken personeel.

➤ *Professioneel perspectief*

Laboratoriumjas

Laboratoriumjassen dienen als persoonlijk beschermingsmiddel. Deze moeten daarom bij het uitvoeren van werkzaamheden met patiëntmaterialen of chemicaliën, bij het bedienen van medische apparatuur en bij het uitvoeren van overige werkzaamheden op diagnostische laboratoria gedragen worden. Het adequaat gebruik van een laboratoriumjas voorkomt tevens de overdracht van PCR amplificaten van de post-PCR ruimte naar een schonere ruimte. Gezien de gescheiden werkruimten zoals beschreven in hoofdstuk 4, zal per ruimte een aparte laboratoriumjas gebruikt moeten worden. De laboratoriumjassen blijven in deze ruimte aanwezig. De jas dient uitgedaan te worden nadat handschoenen verwijderd zijn; vervolgens wordt de jas opgehangen aan een kapstok binnen de ruimte en kan, na het reinigen of desinfecteren van de handen (in ruimten met niveau 2 of 3), de ruimte verlaten worden. Op deze wijze is het risico op het meenemen van DNA uit een ruimte geminimaliseerd. Het is dan ook evident dat jassen regelmatig vervangen/gewassen dienen te worden, passend bij de intensiviteit van het gebruik.

Ook moeten er afspraken gemaakt worden met betrekking tot beschikbaarheid/vervanging van laboratoriumjassen voor gastmedewerkers.

Omdat de jas een barrière vormt tussen huid en kleding en de werkplek met materialen, verdient het de voorkeur dat de jassen voorzien zijn van lange mouwen met idealiter een rekbaar manchet.

Handschoenen

Net als laboratoriumjassen dienen handschoenen als persoonlijk beschermingsmiddel. Handschoenen zijn niet alleen een bescherming voor potentieel besmettelijke patiëntmaterialen, maar ze beschermen ook de materialen tegen contaminatie met lichaamseigen materiaal, zoals RNAses. Het continu gebruiken van (dezelfde) handschoenen induceert een risico voor contaminatie. Verschillende handelwijzen van medewerkers voor handschoengebruik bij bijvoorbeeld het opnemen van de telefoon en het aanraken van deurklinken/ lichtknoppen, zijn eveneens een risico. Op basis van risico-inschattingen kunnen afspraken gemaakt worden wanneer handschoenen gebruikt dienen te worden en wanneer schone handschoenen aangetrokken dienen te worden. Afspraken hierover dienen vastgelegd te worden, zodat het beleid voor het gebruik van handschoenen uniform kan worden toegepast. Het veelvuldig moeten wisselen van de handschoenen mag hierin geen belemmering vormen. De kwaliteit van werken moet leidend zijn.

Varia

Iedere laboratoriummedewerker dient te handelen volgens de binnen het laboratorium geldende procedures en afspraken om het effect van die afspraken te borgen. Speciale aandacht moet besteed worden aan handelingen die het risico op contaminatie verder minimaliseren, zoals het reinigen of desinfecteren van de handen voor het verlaten van een laboratoriumruimte.

Voor controles worden vaak opgekweekte materialen met hoge concentraties nucleïnezuren gebruikt. Deze dienen eerst verdund te worden tot aanvaardbare concentraties voordat ze verwerkt kunnen worden in een PCR-ruimte 2. In dit geval moet worden afgeweken van het principe van eenrichtingsverkeer, omdat de verdunning hiervan gebeurd in een kweekruimte of een PCR-ruimte 3.

Binnen het laboratorium vindt steeds meer automatisering en digitalisering plaats waardoor processen efficiënter en minder fout-gevoelig verlopen en privacy van patiëntgegevens beter geborgd is. Omdat de lokale situaties voor het gebruik van inlogpasjes, usb-sticks, telefoons en dergelijke zullen verschillen, zal elk laboratorium specifiek aandacht moeten besteden aan de

risico's van het gebruik en transport van deze gebruiksartikelen tussen verschillende ruimten. (Zie ook 4.2) Het laboratorium dient deze aspecten op te nemen in een risicoanalyse en beleid te maken hoe dit risico in te perken.

Er is verschil in maatregelen die dienen ter bescherming van een infectie van een persoon en maatregelen die dienen om contaminatierisico te beperken. Medewerkers dienen zich hier bewust van te zijn. Binnen een laboratoriumruimte kunnen de processen verder opgesplitst worden in inperkingsruimten. Zo kunnen voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van de betrokken laborant bij het werken met infectieuze patiëntmaterialen een specifieke inperkingsplek ingericht worden zoals een veiligheidskabinet. Maar ook voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van patiëntmaterialen en testreagentia, kan een specifieke inperkingsplek ingericht worden zoals bijvoorbeeld PCR-kabinetten waarin deze handeling (bv. Het inzetten van een “nested” PCR, het gebruik van hoog positief materiaal, of RNA werkzaamheden) verricht kan worden. Deze aanvullende inperkingsplekken zijn voorzien van eigen pipetten, afvalcontainer en zo nodig kleine apparatuur, zoals een centrifuge en vortex. Het onnodig transport van materiaal, reagentia en laboratoriumbenodigdheden werkt contaminatie in de hand.

Tijdens het gehele diagnostisch proces dienen zoveel mogelijk disposables gebruikt te worden, zoals disposable filtertips, die tot doel hebben carry-over van materiaal te voorkomen. Voor gebruik ten behoeve van DNA- of RNA-werkzaamheden kan gebruik gemaakt worden van een aparte set filtertips (RNase vrij) en aparte pipettensets. Het staat moleculaire laboratoria vrij om verdere preventieve maatregelen te nemen om contaminatierisico verder te minimaliseren, zoals het dragen van slofjes of het gebruik van kleine werkvolumes (zogenaamd aliquoteren van reagentia).

Ondanks alle geldende procedures, afspraken en aanvullende werkwijzen zoals hierboven beschreven, kunnen er ongelukken gebeuren. Een calamiteit met een hoog positief materiaal waarbij contaminatie van de laboratoriumruimte of reagentia kan optreden, is nadrukkelijk anders dan een incident met een potentieel infectieus materiaal. Een contaminatiecalamiteit kan langdurig resulteren in fout-positieve resultaten. Daarom is het van belang dat ieder laboratorium beschikt over een procedure hoe te handelen bij contaminatiecalamiteiten.

Het meenemen van opgekweekte materialen of kweeksupernatanten of stockoplossingen met hoge concentraties creëert een hoger risico op contaminatie indien hiermee gewerkt wordt in dezelfde ruimten als waar de patiëntmaterialen worden voorbereid. Het verdient daarom aanbeveling deze materialen te verdunnen tot aanvaardbare concentraties alvorens met deze materialen te werken in PCR-ruimte 2.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

De commissie verwacht dat het toepassen van de aanbevelingen in 5.1 aanvaardbaar zal zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen al grotendeels aansluiten op de huidige praktijk. Uitzondering hierop zouden microbiologische laboratoria kunnen zijn die momenteel moleculaire diagnostiek verrichten met minder moleculaire laboratoriumruimten/inperkingsplekken of met procedures in strijd met deze richtlijn. In het algemeen geldt dat de aanbevelingen in 5.1. zullen leiden tot een grotere bewustwording van de mogelijke risico's (m.n. als gevolg van de risicoanalyses).

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen al grotendeels aansluiten op de bestaande praktijk. De verwachting is dat eventuele extra kosten gedragen kunnen worden door de laboratoria. Daarnaast geldt dat de aanbevelingen in 5.1. zullen leiden tot een grotere bewustwording van de mogelijke risico's (m.n. als gevolg van de risicoanalyses)

Rationale van de aanbeveling(en)

De rationale voor verder beleid m.b.t. handelen is het zoveel mogelijk preventief inperken van risico's ten aanzien van contaminaties. Van essentieel belang is de grotere bewustwording van de mogelijke risico's (m.n. door de door het laboratorium te maken risicoanalyses). Veel aspecten zijn ook in de ISO15189 norm geregeld, maar zijn hier verder gespecificeerd indien dit relevant is ten aanzien van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

Aanbevelingen

Laboratoriumjas

- Draag altijd een laboratoriumjas in een moleculair laboratorium voor infectieziekten.
- Gebruik per ruimte een aparte laboratoriumjas.
- Gebruik een laboratoriumjas nooit buiten de daartoe aangewezen ruimte.
- Hang laboratoriumjassen binnen de laboratoriumruimte op.
- Leg afspraken vast over:
 - de frequentie van reinigen en/of vervanging van gebruikte laboratoriumjassen;
 - de beschikbaarheid van laboratoriumjassen voor gastmedewerkers.

Handschoenen

- Draag handschoenen bij het inzetten van moleculaire testen.
- Leg afspraken vast over het gebruik/vervangen van handschoenen bij overige handelingen.

Varia

- Iedere laboratoriummedewerker dient te handelen volgens de geldende procedures en afspraken.
- Reinig of desinfecteer de handen voor het verlaten van een PCR-ruimte 2 of 3.
- Neem het gebruik van inlog-pasjes, tablets, telefoons, ect. op in een risicoanalyse in het kader van contaminatierisico. Documenteer potentiële risico's.
- Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van personen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld veiligheidskabinetten.
- Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van materialen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld met een PCR-kabinet.
- Iedere specifieke inperkingsplek is voorzien van eigen pipetten en kleine apparatuur.
- Gebruik in het hele diagnostische proces disposables bestemd voor moleculaire diagnostiek, zoals bijvoorbeeld filtertips.
- Ieder laboratorium beschikt over een procedure hoe te handelen bij contaminatie calamiteiten.
- Opgekweekte materialen of stockoplossingen met hoge concentraties nucleïnezuren dienen verdund te worden tot aanvaardbare concentraties voordat ze verwerkt kunnen worden in een PCR-ruimte 2.

5.2 Wat is het beleid rond niet-bevoegde personen om een laboratorium voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten te betreden?

Inleiding

Naast de personen die bevoegd zijn om een of meerdere laboratoriumruimten te betreden, zijn er ook personen die niet bevoegd zijn, maar wel beroepshalve activiteiten binnen het laboratorium moeten verrichten, zoals servicemonteurs, schoonmakers etc. Het is belangrijk het beleid met betrekking tot de toegang en handelen van deze personen vast te stellen en hier eventueel randvoorwaarden aan te stellen.

Definities ruimten in moleculair laboratorium nieuwe en oude richtlijn

	Definities
Bevoegd personeel	Moleculaire laboratoriummedewerkers en personeel dat door het laboratorium is getraind en door het laboratorium bevoegd is verklaard.
Niet bevoegd personeel	Alle overige personen die beroepshalve op het laboratorium moeten zijn, maar die niet door het laboratorium zijn getraind.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het effect van verschillende afspraken over niet-bevoegde personen die toegang krijgen tot een moleculair laboratorium voor infectieziekten op de uitkomstmaat 'preventie van contaminatie van patiëntmaterialen, nucleïnezuuroplossingen en reagentia' niet is onderzocht en waarschijnlijk ook nooit zal worden onderzocht, omdat dergelijk onderzoek niet realiseerbaar is. De werkgroep is ook op basis van expert opinion tot aanbevelingen gekomen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn maar op het niveau van het laboratorium.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen in 5.2. zal naar verwachting van de richtlijncommissie niet leiden tot een kostenverhoging.

De aanbevelingen hebben hoofdzakelijk invloed op de manier van werken van het betrokken personen.

➤ *Professioneel perspectief*

Naast de personen die bevoegd zijn om een of meerdere laboratoriumruimten te betreden, zijn er ook personen die niet bevoegd zijn, maar wel beroepshalve activiteiten binnen het laboratorium moeten verrichten. Deze personen nemen dus niet deel aan het diagnostisch proces en zullen niet op de hoogte zijn van de geldende maatregelen om contaminatie te voorkomen; dit kunnen zijn bijv. servicemonteurs voor diagnostische apparatuur, (service)monteurs voor infrastructuur (ventilatiesysteem), glazenwassers en schoonmakers, maar ook analisten/(lab)specialisten vanuit een andere afdeling, zoals bijv. bacteriologische analist of laboratoriumspecialist die geen aandachtgebied moleculaire diagnostiek heeft. Het is

van belang om afspraken te maken over niet-bevoegde personen die toegang krijgen/moeten hebben tot een moleculaire laboratoriumruimte; deze dienen vastgelegd te zijn in een procedure. De maatregelen zijn zo geformuleerd dat enerzijds getracht wordt te voorkomen dat er calamiteiten optreden (verloren gaan of interfereren met diagnostisch materiaal of testresultaten) en anderzijds betreffen de maatregelen het ongewenst vrijkomen van privacygevoelige informatie.

De werkzaamheden van de personen mogen niet interfereren met de kwaliteit van diagnostische werkzaamheden.

Extern technisch personeel dat werkzaamheden moet verrichten aan apparatuur of laboratoriumruimte kan dit vaak zelfstandig doen met toestemming van een van de laboratoriummedewerkers. Tijdelijke medewerkers die zelfstandig werkzaamheden verrichten (bijvoorbeeld studenten) dienen op de hoogte te zijn van de laboratoriumvoorschriften en veiligheidsregels en dienen daar naar te handelen.

Bezoek dat rondgeleid wordt over het laboratorium dient altijd door één van de vaste medewerkers van het laboratorium rondgeleid te worden die er op toeziet dat er geen ongewenste informatie zichtbaar is voor de gasten en er geen kans op contaminatie wordt gecreëerd.

De schoonmaakdienst is in het algemeen niet op de hoogte van infectie- en contaminatierisico. Daarom dienen duidelijke afspraken gemaakt te worden waar de schoonmakers wel kunnen schoonmaken en waar ze niet kunnen schoonmaken. De (operationeel) verantwoordelijke persoon van het moleculaire laboratorium dient zorg te dragen dat afspraken gecommuniceerd worden met de betrokken personen en controleert de naleving van de afspraken.

Diagnostische laboratoria dienen toegankelijk te zijn voor bevoegde medewerkers echter niet vrij toegankelijk voor onbevoegde personen. De manier waarop dit bereikt wordt is afhankelijk van de omstandigheden en mogelijkheden in het laboratorium.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

De commissie verwacht dat het toepassen van de aanbevelingen in 5.1 aanvaardbaar en haalbaar zullen zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen al grotendeels aansluiten op de huidige praktijk.

Rationale van de aanbeveling(en)

De rationale van de aanbevelingen ligt in het voorkomen van het ongewenst beïnvloeden van de verrichtingen op een moleculair laboratorium voor infectieziekten door niet-bevoegd personeel.

Aanbevelingen

- De afspraken over niet-bevoegde personen die toegang krijgen tot een moleculaire laboratoriumruimte voor infectieziekten, dienen vastgelegd te zijn in een procedure.

Hoofdstuk 6 Schoonmaak laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

6.1 Wat is het beleid rond schoonmaak in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten?

Inleiding

De schoonmaak van een laboratorium voor moleculaire diagnostiek verdient bijzondere aandacht, omdat hier niet alleen gewerkt wordt met potentieel infectieus materiaal, maar DNA en RNA op vloeren en tafels kunnen ook het diagnostische proces verstoren en dus leiden tot fout-positieve uitslagen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Professioneel perspectief*

Laboratoriumruimten

Schoonmaakpersoneel is zich niet altijd bewust van contaminatierisico's. Daarom is het belangrijk dat de afspraken omtrent schoonmaak van de moleculaire laboratoriumruimten schriftelijk wordt vastgelegd en dat de uitvoering van de werkzaamheden worden gecontroleerd. Het vastleggen van de afspraken dient er eveneens voor dat eenieder die betrokken is bij de schoonmaak op de hoogte is van dezelfde afspraken.

De volgorde waarin de verschillende ruimten worden schoongemaakt moet dezelfde zijn als de uni-directionele werkvolgorde die de laboratoriummedewerkers gebruiken (zie ook Hoofdstuk 4). Dit voorkomt contaminatie die onbedoeld vanuit een hoger risiconiveau wordt geïntroduceerd in een ruimte met lager risiconiveau via bijvoorbeeld een dweil. Om diezelfde reden kunnen disposable schoonmaakhulpmiddelen uitkomst bieden. Ook afspraken over de frequentie, de te gebruiken schoonmaakmiddelen, eventuele werkkleding en handschoenen en welke werkzaamheden worden verricht dragen bij aan het inzicht in mogelijke contaminatierisico's die ontstaan gedurende de schoonmaak.

De effectiviteit van de schoonmaakprocedure kan deels gemeten worden door het continu monitoren van negatieve runcontroles of het uitvoeren van veegtesten.

Laboratoriumapparatuur en schoonmaakmiddelen

Gecontamineerde apparaten kunnen structurele fout-positieve resultaten veroorzaken. Maar ook kunnen apparaten dusdanig vies zijn dat de functionaliteit beïnvloed wordt. Zorg daarom dat de wijze en frequentie van schoonmaak in het onderhoudsplan wordt geïncorporeerd, waarbij

rekening gehouden wordt met zowel het contaminatierisico als het behoud van het apparaat zelf. Bijvoorbeeld, hypochloriet-bevattende middelen zijn geschikt voor oppervlaktereiniging en breken nucleïnezuren effectief af, maar het dagelijks gebruik kan mogelijk schadelijk zijn voor apparatuur. 0,1N HCl wordt ook toegepast om nucleïnezuren af te breken, maar is tevens ook erg corrosief.

Voor andere oppervlakken zoals werkbladen en bijvoorbeeld transportmiddelen zullen de corrosieve eigenschappen van het schoonmaakmiddel minder van belang zijn of is direct naspoelen met water mogelijk. Voor die oppervlakken heeft het dus de voorkeur om ze zeer frequent schoon te maken en met een middel waarvan de effectiviteit is aangetoond, zodat het contaminatierisico via die oppervlakken minimaal zal zijn. Direct na het gebruik schoonmaken voorkomt verdere verspreiding.

➤ *Aanvaardbaarheid + haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

De aanbevelingen in 6.2 zijn voor alle stakeholders aanvaardbaar en haalbaar, omdat deze voor het grootste deel al aansluiten bij de huidige praktijk.

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft het minimaliseren van fout positieve uitslagen voorop gestaan. Een betere kennis en bewustwording bij schoonmaakpersoneel is hierbij van essentieel belang.

Aanbevelingen

Laboratoriumruimten

- Leg in een procedure vast:
 - wie de schoonmaak uitvoert (extern personeel of eigen laboratoriumpersoneel);
 - op welke wijze de schoonmaak uitgevoerd wordt.
- Maak afspraken met betrekking tot schoonmaak over:
 - de te volgen routing van de verschillende laboratoriumruimten;
 - de frequentie;
 - welke schoonmaakmiddelen te gebruiken;
 - welke werkkleding te dragen;
 - het gebruik van handschoenen;
 - de te verrichten werkzaamheden.

Laboratoriumapparatuur

- Leg vast:
 - de frequentie van het schoonmaken van apparatuur;
 - de wijze van schoonmaken van apparatuur.

Schoonmaakmiddelen

- Maak apparatuur, (tafel)oppervlakken, buizenrekken en andere hulpmiddelen schoon met middelen waarvan bij voorkeur is aangetoond dat deze effectief zijn in de afbraak van kleine DNA fragmenten.

Hoofdstuk 7 Controles en kwaliteitsborging

7.1 Op welke wijze kan men de betrouwbaarheid van een moleculaire bepaling borgen?

Inleiding

Om de betrouwbaarheid van de resultaten van moleculaire bepalingen te borgen dienen per bepalingenrun controles meegenomen te worden om een goed verloop van het proces te controleren. Ook periodieke evaluatie van het proces is nodig om de kwaliteit van de bepaling te borgen. Voorafgaand aan de implementatie van een bepaling dient te worden vastgesteld of de bepaling geschikt is voor de beoogde toepassing (validatie of verificatie). In dit hoofdstuk wordt beschreven wat (minimaal) nodig is om de kwaliteit van de moleculaire bepalingen te borgen. In veel gevallen zal dit niet afwijken van de huidige praktijk en van de ISO 15189 norm. In dit hoofdstuk wordt de kwaliteitsborging toegespitst op de moleculaire diagnostiek.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van expert opinion.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Validatie en verificatie voorafgaand aan de implementatie van een nieuwe bepaling brengen eenmalig kosten met zich mee. Het meenemen van positieve en negatieve controles in elke bepalingen-run brengt structurele kosten met zich mee; zowel voor de controle als voor de extra testen die per run meegenomen worden. Het aanschaffen van externe positieve controles neemt i.h.a. meer kosten mee dan het zelf bereiden van positieve controles.

Het beoordelen van de continue geschiktheid van bepalingen door periodieke analyse van de testresultaten (trendanalyses) genereert geen extra kosten maar kost wel tijd. Participatie aan rondzendingen neemt eveneens kosten met zich mee.

De baten van controles en aanvullende maatregelen voor kwaliteitsborging zijn dat indien er afwijkingen in het proces zijn, deze tijdig opgemerkt kunnen worden en daarmee voorkomen kan worden dat verdere kosten gemaakt worden door het gebruik van minder betrouwbare diagnostiek.

➤ *Professioneel perspectief*

Voor ingebruikname kwalitatieve/kwantitatieve moleculaire bepaling:

Voorafgaand aan de implementatie van een moleculaire bepaling dient te worden beoordeeld of de bepaling voldoet aan de criteria die vooraf zijn opgesteld. De criteria die worden opgesteld hangen af van de toepassing van de bepaling: De materiaalsoorten waarop de bepaling wordt toegepast, de variatie aan stammen of species die gedetecteerd dienen te worden, de benodigde sensitiviteit passend bij de indicatiestelling, de interacties die een mogelijke rol kunnen spelen in de betrouwbaarheid van het resultaat, enzovoort. De prestatiecriteria (eisen), de verslaglegging van methode en resultaten en de conclusie (voldoet de bepaling aan de eisen)

worden vastgelegd in een validatie- of verificatierapport. Voor de prestatiecriteria die voorafgaand gesteld worden geldt:

Sensitiviteit, specificiteit, reproduceerbaarheid

Voor een moleculaire (kwalitatieve en kwantitatieve) bepaling dient in elk geval de sensitiviteit, de specificiteit en de reproduceerbaarheid beoordeeld te worden. Naast het bepalen van de analytische sensitiviteit, oftewel de detectielimiet, dient eveneens beoordeeld te worden of de sensitiviteit in de beoogde patiëntmaterialen passend is bij de indicatiestelling.

Voor het beoordelen van de specificiteit kan na een *in silico* beoordeling van de mogelijke interacties een panel getest worden dat representatief is voor de diagnostische toepassing.

De reproduceerbaarheid geeft informatie over de mogelijke verandering in het resultaat door kleine variaties in de uitvoering zoals bijvoorbeeld batch-to-batch verschillen en uitvoerder.

Andere prestatiecriteria, zoals genoemd in de ISO 15189 norm (juistheid, accuraatheid), kunnen afhankelijk van de bepaling nog bijdragen. Deze andere prestatiecriteria zijn veelal voor moleculaire bepalingen echter niet nodig om een compleet beeld van de geschiktheid van een bepaling te krijgen.

Aanvullend voor kwantitatieve bepalingen

Verder is het voor kwantitatieve bepalingen vereist om inzicht te hebben in de meetonzekerheid van de bepaling zodat een oordeel gegeven kan worden over de feitelijke gedetecteerde hoeveelheid, stijging en daling. Dit kan verricht worden door de standaardafwijking van de bepaling vast te stellen aan de hand van reproduceerbaarheidsexperimenten, bij voorkeur rondom de medische beslissingswaarde en zo nodig ook bij andere meetwaarden.

Reeds gevalideerde bepalingen

Hoe uitgebreid de validatie moet zijn hangt af van een eventueel vooraf verrichte validatie en de inzichtelijkheid daarvan. Bij een Lab Developed Test (LDT) is nog niets verricht en dient het laboratorium de gehele validatie uit te voeren. Bij een CE-IVD bepaling wordt al een uitgebreide validatie verricht door de fabrikant, waardoor (indien de bepaling zonder aanpassing wordt verricht) een verificatie in principe voldoende is. Dit kan gedaan worden door een controle op de sensitiviteit, de specificiteit en de reproduceerbaarheid. De toepassing kan echter vereisen dat er een aanvullende validatie nodig is, bijvoorbeeld indien de bepaling gebruikt zal worden voor een andere materiaalsoort dan getest tijdens de CE-IVD validatie, of bij een andere indicatiestelling. Andere voorbeelden zijn bepalingen gericht op a) een organisme dat sterk onderhevig is aan genetische drift of b) een lokale variant van een micro-organisme. In dat geval zal beoordeeld moeten worden of tijdens de validatie voldoende naar de verschillende (recente) varianten is gekeken. Oftewel, het laboratorium zal zelf moeten vaststellen op welke criteria een aanvullende validatie nodig is.

Aanpassingen aan een gevalideerde bepaling

Een aanvullende validatie kan ook nodig zijn bij gepubliceerde moleculaire bepalingen of CE-IVD bepalingen die enige aanpassing ondergaan (op iets andere wijze worden uitgevoerd). Denk hierbij aan het gebruik van een andere nucleïnezuurextractiemethode, of een extra interne controle. In die gevallen dient de verificatie aangevuld te worden met validatietesten die specifiek gericht zijn op het aantonen van het mogelijk ontstane verschil in prestatie.

Tijdens gebruik kwalitatieve/kwantitatieve moleculaire bepaling:

Positieve controle

Bij de uitvoering van een moleculaire bepaling dienen controles meegenomen te worden die de gehele uitvoering van het proces controleren. Een positieve controle wordt meegenomen om het hele proces, van isolatie tot detectie, te controleren. Criteria waaraan de uitkomst van de positieve controle moet voldoen dienen van tevoren vastgesteld te worden. Veelal gebeurt dit aan de hand van het meermaals testen van de controle en het vaststellen van de gemiddelde waarde en de standaarddeviatie. Een hulp bij het vaststellen van acceptatiecriteria aan de hand van de positieve controle zijn de Westgard Rules.

Zowel bij kwalitatieve als kwantitatieve bepalingen worden positieve controles meegenomen. Bij kwantitatieve bepalingen kan de positieve controle ook dienen als kalibrator indien deze geijkt is aan een internationale standaard. Periodiek dient de kalibrator opnieuw geijkt te worden aan de internationale standaard om te controleren of de afgegeven kwantitatieve waarden nog correct zijn.

Bij batchgewijs testen dient in elke testrun een positieve controle te worden meegenomen. Tenslotte kan bij elke bepalingrun iets mis gaan gedurende het proces waardoor de reactie niet goed verloopt. Een positieve controle maakt dit inzichtelijk.

Bij random-access apparatuur is het niet mogelijk in elke run een positieve controle mee te nemen. Een positieve controle dient dan regelmatig getest te worden.

De waarden van de controle in de tijd worden vastgelegd om daarmee trendanalyses te kunnen uitvoeren.

Negatieve controle

Een negatieve controle dient in elke run te worden meegenomen. Een negatieve controle dient bij voorkeur te bestaan uit een negatief monster voor het betreffende target. Indien een negatieve controle toch een positief resultaat geeft, kan dit duiden op contaminatie van één van de reagentia of ruimten, of op fouten bij het inzetten van de test. Het ondersteunt bij het inschatten van de betrouwbaarheid van een positief resultaat.

Bij batchgewijs testen dient in elke testrun een negatieve controle te worden meegenomen. Bij random-access apparatuur is het niet mogelijk in elke run een negatieve controle mee te nemen. Een negatieve controle dient dan regelmatig getest te worden.

Interne controle

Interne controles worden meegenomen om het proces per monster te controleren. Interne controles kunnen aan het te onderzoeken materiaal toegevoegd DNA, RNA of virussen zijn, of bv huishoudgenen voor het bepalen van de aanwezigheid van voldoende humaan DNA.

Een interne controle kan niet altijd aan het oorspronkelijke materiaal worden toegevoegd. De interne controle wordt in zulke gevallen na de isolatie maar voor de amplificatie toegevoegd. Afhankelijk van het moment van toevoegen wordt met een interne controle het proces per monster bewaakt op isolatie, cDNA synthese en de amplificatie. Indien er storende factoren in het opgewerkte materiaal aanwezig zijn die de effectieve detectie van het te onderzoeken micro organisme beperken, kunnen deze aan de hand van de interne controle opgemerkt worden.

Continue geschiktheid kwalitatieve/kwantitatieve moleculaire bepaling

De continue geschiktheid van moleculaire bepalingen wordt geborgd door:

- periodieke evaluatie van de positieve controles op trendafwijkingen,
- Periodieke analyse van gevonden resultaten,
- controle op contaminatie van de omgeving bij voorbeeld met behulp van veegproeven,
- periodieke controle van primers en probes op de op dat moment circulerende stammen,
- participatie aan interlaboratoriumvergelijkingen (zoals rondzendingen).

Door periodieke evaluatie van de waarde van de positieve controle in de tijd kunnen afwijkingen door bijvoorbeeld achteruitgang in reagentia of batchverschillen, tijdig worden herkend. Indien nodig kunnen maatregelen getroffen worden.

Ook de gevonden diagnostische resultaten geven informatie over de continue prestaties. Zo kan een daling in het aantal zwak positieve detecties een indicatie zijn voor een verminderde gevoeligheid en is een stijging van het aantal zwak positieven een indicatie voor een mogelijke contaminatie of voor aspecificiteit.

Sommige micro-organismen veranderen in de loop van de tijd door genetische shift en drift. Periodieke controle op de geschiktheid van de methode om de op dat moment circulerende stammen en varianten goed op te pikken is nodig om de geschiktheid van de bepaling te waarborgen. Dit kan bv *in silico* door te controleren of de in gebruik zijnde primers en probes nieuwe varianten oppikken, of *in vitro* op diagnostisch materiaal of stammen. De keuze van de frequentie van de controle kan afhankelijk zijn van de mutatiefrequentie en/of het ontstaan van recombinant stammen, etc. Het laboratorium dient hier zelf een beleid in te ontwikkelen.

Een rondzending kan informatie verschaffen over de specificiteit en geschiktheid van de bepaling voor het doel waarvoor deze wordt toegepast. Kies daarom voor participatie aan een rondzending die daarbij het beste past.

Voor alle andere moleculaire bepalingen, zoals verdere identificatie van micro-organismen of hun eigenschappen

Verdere identificaties, typering en resistentiebepalingen worden in het algemeen verricht op geamplificeerd materiaal of na verdere kweek. Het meenemen van positieve, negatieve en interne controles is dan niet altijd zinvol en niet altijd mogelijk. Het laboratorium dient zelf een beleid te maken waardoor de continue kwaliteit geborgd wordt, bijvoorbeeld door het periodiek testen van bekende stammen of varianten en/of participatie aan interlaboratoriumvergelijkingen.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

De aanbevelingen in 7.1 sluiten grotendeels aan bij de ISO 15189 norm en de huidige praktijk, hetgeen aanvaardbaar en haalbaar zal zijn voor betrokken partijen.

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan het feit dat 1) een ingangsvalidatie en een validatie tijdens gebruik zekerheid geeft dat een diagnostische bepaling een betrouwbaar antwoord geeft op de diagnostische vraag; en 2) observaties tijdens gebruik noodzakelijk zijn voor betrouwbare diagnostiek.

Aanbevelingen

Voor kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire bepalingen - voor ingebruikname

- Beoordeel bij een validatie van een moleculaire bepaling, indien mogelijk, de volgende prestatiecriteria:
 - detectielimiet;
 - diagnostische sensitiviteit;
 - analytische en diagnostische specificiteit;
 - reproduceerbaarheid.
- Beoordeel voor een reeds gevalideerde bepaling* of een verificatie volstaat of een aanvullende validatie noodzakelijk is voor de beoogde klinische toepassing.

- Beoordeel bij aanpassing van een reeds gevalideerde bepaling* op welke prestatiecriteria de aanpassing mogelijk effect heeft. Voer aanvullende validatie uit gericht op deze criteria.
- Leg voor elke moleculaire bepaling criteria vast waaraan interne controles en procescontroles moeten voldoen.

*CE-IVD, gepubliceerde, of elders gevalideerde moleculaire bepaling.

Voor kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire bepalingen - tijdens gebruik

- Neem in elk monster een interne controle mee die, zo mogelijk, het gehele proces doorloopt.
- Neem, zo mogelijk, in elke bepaling-run een negatieve controle mee die het hele analyseproces doorloopt (procescontrole).
- Neem, zo mogelijk, in elke bepaling-run een positieve controle mee die het hele analyseproces doorloopt (procescontrole).
- Voor kwantitatieve testen: gebruik bij voorkeur internationale standaarden of standaarden waarvan de waarde geijkt is aan een internationale standaard.

Voor kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire bepalingen - continue geschiktheid

- Bewaak de continue geschiktheid van iedere moleculaire bepaling aan de hand van vooraf vastgestelde prestatie indicatoren (bijvoorbeeld op het gebied van sensitiviteit en specificiteit). Voer de periodieke controles uit met een frequentie passend bij het micro-organisme en controleer op indicatie. Neem hierbij de volgende punten in overweging:
 - Traceer structurele afwijkingen in het diagnostisch proces door op de meegenomen controles trendanalyse uit te voeren.
 - Bewaak, zo mogelijk, structureel de performance van de moleculaire bepaling aan de hand van de gevonden diagnostische resultaten.
 - Beoordeel periodiek de omgeving op contaminatie.
 - Beoordeel periodiek de specificiteit van een moleculaire bepaling ten aanzien van de circulerende varianten.
- Participeer aan rondzendingen/interlaboratorium-vergelijkingen die gegevens verschaffen over de continue geschiktheid van een moleculaire bepaling.

Voor alle andere moleculaire bepalingen, zoals verdere identificatie van micro-organismen of hun eigenschappen

- Beoordeel voor iedere moleculaire bepaling welke controles noodzakelijk zijn voor het bevestigen van gelijkblijvend functioneren van de test.

Literatuur

Rabenau HF, Kessler HH, Kortenbusch M, Steinhorst A, Raggam RB, Berger A.
Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. J Clin Virol. 2007;40:93-8.
Review.

Hoofdstuk 8 Point of care diagnostiek infectieziekten

8.1 Wat zijn de randvoorwaarden ten aanzien van decentraal gebruik en rapportage van point-of-care testing van infectieziekten?

Inleiding

Voor het verrichten van point-of-Care testing (POCT) is een specifieke ISO richtlijn (ISO 22870) beschikbaar. Tevens heeft het Nederlandse Huisartsen Genootschap een richtlijn voor het verrichten van POCT in de huisartsenzorg (geautoriseerd door NHG, NVMM, KVKC en SAN). Dit hoofdstuk doet specifiek aanbevelingen voor het uitvoeren van moleculaire diagnostische POCT en is een aanvulling op beide richtlijnen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het effect van verschillende randvoorwaarden ten aanzien van POCT op valide laboratoriumuitslagen niet is onderzocht, omdat dergelijk onderzoek niet realiseerbaar is. Bestaande richtlijnen (Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg (Hopstaken et al.; 2015), ISO 22870 norm en ISO 15189 werden geraadpleegd. De werkgroep is op basis van expert opinion tot aanbevelingen gekomen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Moleculair microbiologische POCT is dermate nieuw, dat ieder laboratorium hier implementatiekosten zal hebben. Kosten die gemaakt worden voor de kwaliteitsbeheersing zullen structureel blijven bestaan, evenals dit het geval is voor elk ander soort diagnostiek.

➤ *Professioneel perspectief*

De technische achtergrond van moleculaire POCT is ingewikkeld. Ondanks dat een POCT zo eenvoudig mogelijk gemaakt is om uit te voeren, vergt een correcte toepassing en uitvoering toch nog meer kennis dan van de al langer bestaande immuun-chromatografische testen en klinisch chemische POCT. Om die reden is het van belang dat een goede samenwerking wordt onderhouden tussen uitvoerder en het microbiologisch laboratorium ten aanzien van de POCT, en worden er naast de bestaande ISO 22870 norm en de NHG richtlijn "Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg". aanvullende aanbevelingen gegeven voor moleculair diagnostische POCT.

Het medisch microbiologisch laboratorium is betrokken bij zowel de initiële beoordeling van de doelmatigheid van een POCT als bij de periodieke beoordeling hiervan. Niet altijd is de doelmatigheid van een POCT beter dan van een test die op het laboratorium wordt uitgevoerd. Logistieke- en isolatiemaatregelen, "turn-around-time", beheer, uitvoeringskosten, indicatiestelling en vervolgdagnostiek zijn voorbeelden van aspecten die de doelmatigheid kunnen beïnvloeden. Maar eveneens belangrijk hierin zijn: welke test het beste past bij de beantwoording van de klinische vraagstelling; welke test heeft geschikte test-karakteristieken

(sensitiviteit en specificiteit) voor de beschikbare afnamematerialen en welke conclusies kunnen worden getrokken uit het testresultaat.

Deze aspecten dienen eveneens periodiek (her)beoordeeld te worden zodat op veranderingen in gebruik, toepassing en beschikbaarheid kan worden ingespeeld.

De implementatie en het beheer van het POC-apparaat en -test wordt door het laboratorium uitgevoerd. Hierdoor houdt het laboratorium zicht op de plaatsing, de uitvoering, de logistiek en de kwaliteitsborging.

Voor het goed functioneren van POCT dient een werkgroep opgericht te worden met deelnemers vanuit het medisch microbiologische laboratorium en de uitvoerder van de POCT. Het is belangrijk dat de betrokken partijen periodiek overleg voeren.

Er dient vastgelegd te worden dat er een gezamenlijk verantwoordelijkheid is t.a.v. het uitvoeren van POCT, omdat de moleculair microbiologische kennis, de patiëntachtergronden en therapeutische mogelijkheden allen een rol spelen in de correcte toepassing van POCT.

Duidelijke afspraken omtrent gebruik van de POCT, de indicatiestelling en vervolgstappen voorkomen ondeugdelijke interpretaties van het testresultaat en ondersteunen een correcte toepassing.

Het medische microbiologische laboratorium beoordeelt welke ruimte geschikt is om POCT in uit te voeren, waarbij eisen die de firma aan de ruimte stelt in acht worden genomen. Het is belangrijk om de ruimte te beoordelen, met name op de kans op contaminatie, tijdens het inzetten van POCT. Bijvoorbeeld, het uitvoeren van POCT in een ruimte waarin veel in- en uitgelopen wordt of stoffige opslag plaatsvindt, is om die reden niet wenselijk.

De uitvoerder van POCT moet in staat zijn om reproduceerbare en betrouwbare resultaten te produceren. Medewerkers die POCT uitvoeren dienen een inwerktraject te volgen, waarbij zowel test-specifieke als technische aspecten aan bod komen. Hierdoor is deze uitvoerder in enige mate in staat om zelfstandig een risico-inschatting te kunnen maken over een juiste uitvoering van de test. Omdat het laboratorium over de kennis van test, apparaat, toepassing en bijbehorende kwaliteitsnormen beschikt, zal het laboratorium er ook op toe moeten zien dat de uitvoerders bekwaam zijn en blijven.

Het medisch microbiologische laboratorium waarborgt de kwaliteit van POCT door regelmatig kwaliteitscontroles uit te voeren, zicht op de testuitslagen te houden en inter- en intra-operator variability te registreren. Hierdoor kan een gelijkblijvende functionaliteit van de test en het apparaat worden beoordeeld, kunnen structurele afwijkingen worden geïdentificeerd, en waar nodig kan aanvullende scholing gegeven worden.

De arts-microbioloog beoordeelt mede de indicatiestelling voor het juist gebruik van POCT, de betekenis van het resultaat en of eventuele vervolgstappen of behandeling geïndiceerd zijn voor de betreffende patiënt. Om dit te kunnen doen is het noodzakelijk het geheel aan beschikbare diagnostiek te kunnen beschouwen en zicht te hebben op de actuele individuele (POCT) testuitslagen. Hiertoe dienen alle individuele uitslagen geregistreerd te worden in het laboratorium informatie systeem.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

De commissie verwacht dat het toepassen van de aanbevelingen in Hoofdstuk 8.1 aanvaardbaar is voor de stakeholders, omdat de aanbevelingen een verdere uitwerking zijn van de al bestaande ISO 22870 norm en de NHG richtlijn "Point-of-care testing (POCT) in de

huisartsenzorg". Om goede betrouwbare diagnostiek door middel van moleculaire POCT te kunnen aanbieden verwacht de commissie dat stakeholders de extra inspanning die hiervoor nodig is, willen leveren.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

De aanbevelingen in Hoofdstuk 8.1 sluiten aan bij de verantwoordelijkheden van stakeholders en zijn haalbaar om betrouwbare kwalitatieve goede zorg te kunnen aanbieden en uitvoeren.

Rationale van de aanbeveling(en)

De rationale voor deze aanbevelingen is vooral gericht op de goede indicatiestelling voor het inzetten van POCT, het correct uitvoeren van POCT en continue kwaliteitsbewaking van POCT, zodat voorkomen wordt dat er onverantwoord gebruik ontstaat, foutieve uitslagen worden gerapporteerd of uitslagen foutief worden geïnterpreteerd.

Aanbevelingen

- Het medisch microbiologisch laboratorium neemt de verantwoordelijkheid van moleculair diagnostische point-of-care testing (POCT) van infectieziekten op zich, op voorwaarde dat voldaan is aan de volgende items:
 - Het medisch microbiologisch laboratorium is betrokken bij de initiële en periodieke beoordeling van de doelmatigheid van de POCT van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten; inclusief bij de keuze van de apparatuur en wanneer deze te gebruiken.
 - Het medisch microbiologisch laboratorium implementeert en beheert de POCT van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.
 - De vakinhoudelijk verantwoordelijke MMMer, medisch verantwoordelijke arts-microbioloog en desbetreffende afdeling/instelling leggen gezamenlijk de verantwoordelijkheden vast voor het volgende:
 - procedures omtrent indicatiestelling van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten;
 - werkvoorschriften apparaat;
 - uitvoering van de analyse;
 - vastleggen testresultaat;
 - interpretatie en vervolgstappen.
 - De vakinhoudelijk verantwoordelijke voldoet aan de criteria voor het verrichten van eenvoudige moleculaire bepalingen zoals beschreven in 3.2.
 - De vakinhoudelijk verantwoordelijke zoals beschreven in 3.2 beoordeelt of een bepaalde ruimte geschikt is voor het plaatsen en uitvoeren van de moleculaire bepaling voor infectieziekten diagnostiek.
 - De uitvoerder (zorgprofessional) van de POCT heeft aantoonbare scholing gehad in techniek en test.
 - Het medisch microbiologisch laboratorium beoordeelt of de zorgprofessional die de POCT van de moleculaire bepaling van infectieziekten uitvoert, hiervoor bekwaam is conform de geldende ISO norm.
 - Het medisch microbiologisch laboratorium borgt continu de kwaliteit van de POCT van moleculaire diagnostiek van infectieziekten op basis van bijvoorbeeld kwaliteitscontroles, testuitslagen en inter-operator variability.
 - De arts-microbioloog autoriseert (eventueel retrospectief) en is medisch eindverantwoordelijke voor het resultaat.
 - Individuele testuitslagen worden gerapporteerd in het laboratorium informatiesysteem (LIS).

Literatuur

1. ISO 22870 Second edition:2016. Point-of-care testing (POCT) - Requirements for quality and competence.
2. De *Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg: 2015*. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
3. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Van Balen JAM, Krabbe JG, Van den Broek S, Weel J, et al. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg (2015).

Hoofdstuk 9 Implementatieplan

9.1 Implementatieplan

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Moleculaire diagnostiek van Infectieziekten. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dit dat drie maanden na publicatie van de richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen. Veel aanbevelingen zijn al onderdeel van de huidige praktijk en brengen daarom weinig of geen implementatieproblemen met zich mee.

Voor de volgende aanbevelingen dient echter een langere implementatietermijn van 1 jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat 1 jaar na publicatie van de richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen:

Aanbevelingen

Vakinhoudelijk verantwoordelijk professional voor complexe moleculaire diagnostiek

- Minimale kwaliteitscriteria voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke voor complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis blijkend uit:
 - registratie als MMM;
 - of eventueel: een registratie als arts-microbioloog en samenwerking met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek van infectieziekten. Frequentie en recente nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is voor arts-microbioloog en klinisch moleculair bioloog noodzakelijk;

- of eventueel: een registratie als arts-microbioloog met aantoonbare moleculaire achtergrondkennis op postacademisch niveau waarbij technische vaardigheden zijn opgedaan, zoals bijvoorbeeld een arts-microbioloog met een promotieonderzoek op een moleculair onderwerp. Frequente en recente aantoonbare nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is noodzakelijk.

Vakinhoudelijk verantwoordelijk professional voor eenvoudige moleculaire diagnostiek

- Minimale kwaliteitscriteria voor de vakinhoudelijk verantwoordelijke voor eenvoudige moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis. De volgende beroepsgroepen voldoen aan de vereiste competenties:
 - Eerder genoemde beroepsgroepen, zoals omschreven bij complexe moleculaire diagnostiek;
 - of
 - Arts-microbioloog zonder moleculaire achtergrondkennis op postacademisch niveau: In dit geval dienen implementatie en periodieke evaluatie te worden verricht onder auspiciën van een MMM-er of arts-microbioloog in samenwerking met een moleculaire bioloog, bijvoorbeeld in de vorm van consultancy.

Vakinhoudelijk verantwoordelijk voor Point-of-care testing buiten het laboratorium

- Zie hoofdstuk 8.

Medisch inhoudelijk verantwoordelijkheid

- De arts-microbioloog is medisch inhoudelijk verantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

Laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

- Een moleculair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar *geen post-amplificatie handelingen* verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten:
 - PCR-ruimte 1;
 - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door middel van een risicoanalyse. Documenteer potentiële risico's.
- Een moleculair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar *ook post-amplificatie handelingen* verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten:
 - PCR-ruimte 1;
 - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door middel van een risicoanalyse; documenteer potentiële risico's.
 - PCR-ruimte 3.

Voor geïntegreerde systemen (dit betreft zowel gesloten als niet-gesloten systemen)

- Plaats geïntegreerde systemen die gebruikt worden voor patiëntmaterialen niet in een PCR-ruimte 1 of 3.

Ruimten van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

PCR-ruimte 1

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de

ruimte niet betreden.

PCR-ruimte 2 of 2a

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.

PCR-ruimte 2b

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.

PCR-ruimte 3

- Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.

Werkvoorraden en opslag materialen

- Reagentia en nucleïnezuuroplossingen worden bij voorkeur alleen langdurig opgeslagen in een ruimte van het niveau waarin ze bereid zijn. Kortstondige opslag hiervan mag ook in een ruimte van het niveau waarop ze gebruikt zullen worden.

Varia

- Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van personen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld veiligheidskabinetten.
- Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van materialen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld met een PCR-kabinet.
- Iedere specifieke inperkingsplek is voorzien van eigen pipetten en kleine apparatuur.

Voor kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire bepalingen - voor ingebruikname

- Beoordeel bij een validatie van een moleculaire bepaling, indien mogelijk, de volgende prestatiecriteria:
 - detectielimiet;
 - diagnostische sensitiviteit;
 - analytische en diagnostische specificiteit;
 - reproduceerbaarheid.
- Beoordeel voor een reeds gevalideerde bepaling* of een verificatie volstaat of een aanvullende validatie noodzakelijk is voor de beoogde klinische toepassing.
- Beoordeel bij aanpassing van een reeds gevalideerde bepaling* op welke prestatiecriteria de aanpassing mogelijk effect heeft. Voer aanvullende validatie uit gericht op deze criteria.

*CE-IVD, gepubliceerde, of elders gevalideerde moleculaire bepaling.

Voor de volgende aanbevelingen dient echter een langere implementatietermijn van 3 jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat per maart 2023 iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen:

Ruimten van laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten

PCR-ruimte 1

- De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende

materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën;

- Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2 of 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 1 kan stromen.

PCR-ruimte 2 of 2a

- De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium en is uitgerust met een biologisch veiligheidskabinet klasse II.
- De ruimte is voorzien van een wasbak.
- Waarborg dat geen lucht (via een ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 2 (a) kan stromen.

PCR-ruimte 2b

- De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën.
- Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2b naar PCR-ruimte 2a of 1 kan stromen.

PCR-ruimte 3

- De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium.
- De ruimte is voorzien van een wasbak.
- Waarborg dat de uitgaande luchtstroom vanuit een PCR-ruimte 3 niet gekoppeld is aan een ingaande luchtstroom van het gebouw waarin het laboratorium zich bevindt.

Bovenstaande aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie, en hebben daarom een langere implementatietermijn. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren.

Impact op zorgkosten

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Een aantal aanbevelingen doet dit echter wel. In onderstaande tabel wordt per module beschreven welke aanbevelingen een mogelijk effect met zich meebrengen op de zorgkosten en welk effect dit is.

Aanbeveling	Verwachte impact op zorgkosten
• De minimale kwaliteitscriteria voor een analist om complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten te mogen verrichten zijn: 1. een moleculair biologische opleiding behaald; –èn een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling en dit met succes hebben afgerond;	Realisatie van bij- of nascholing gaat gepaard met kosten.

-èn aantoonbare deelname aan nascholingen of andere activiteiten die bijdragen aan de competenties en kennis over moleculaire technieken. of 2. een andere behaalde laboratoriumopleiding; -èn vakinhoudelijke bijscholing gekregen waarin specifiek aandacht werd besteed aan de achtergrondkennis ten aanzien van de vereisten voor moleculaire diagnostiek, zoals genoemd in deze richtlijn. Bijscholing werd gegeven door een vakinhoudelijk professional (zoals beschreven in 3.2); -èn een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling en dit met succes hebben afgerond; -èn aantoonbare deelname aan nascholingen of andere activiteiten waardoor voldaan wordt aan de vereiste competenties en kennis over moleculaire technieken. De vereisten worden vastgesteld door de inhoudelijk verantwoordelijke.	
• Een molecuair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar <i>geen post-amplificatie handelingen</i> verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten: - PCR-ruimte 1; - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door middel van een risicoanalyse. Documenteer potentiële risico's.	Mogelijke inrichtingskosten voor een extra laboratoriumruimte.
• Een molecuair diagnostisch laboratorium van infectieziekten en een gecombineerd laboratorium waar <i>ook post-amplificatie handelingen</i> verricht worden, beschikken minimaal over de volgende ruimten: - PCR-ruimte 1; - PCR-ruimten 2a en 2b of beargumenteer waarom deze splitsing niet noodzakelijk is door middel van een risicoanalyse; documenteer	Bouwkundige kosten of alleen verhuizing + aanschaffen kleine apparatuur.

potentiele risico's. - PCR-ruimte 3.	
<i>PCR-ruimte 1</i> • Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden. • De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën; • Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2 of 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 1 kan stromen. • Laboratoriumuitrusting en materialen (inclusief schoonmaakmaterialen) zijn ruimtegebonden met uitzondering van reagens bereidingen en hun transportmiddelen*. <i>PCR-ruimte 2 of 2a</i> • Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden. • De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium en is uitgerust met een biologisch veiligheidskabinet klasse II. • De ruimte is voorzien van een wasbak. • Waarborg dat geen lucht (via een ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 3 of andere ruimtes van waaruit contaminatie kan plaatsvinden, naar PCR-ruimte 2 (a) kan stromen. • Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden met uitzondering van patiëntmaterialen, producten verkregen in PCR-ruimte 2 en bijbehorende transportmiddelen*. <i>PCR-ruimte 2b</i> • Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden.	In het geval dat een laboratoriumruimte nog gerealiseerd moet worden, resulteert dat in hoge bouwkundige kosten en mogelijke inrichtingskosten. <i>Ter info: in feite moet ieder moleculair laboratorium over deze ruimten reeds beschikken (zie geaccordeerde NVMM-richtlijn voor Moleculaire diagnostiek van Infectieziekten 2014).</i>

• De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën. • Waarborg dat geen lucht (via ventilatiesysteem) vanuit PCR-ruimte 2b naar PCR-ruimte 2a of 1 kan stromen. • Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden*. <i>PCR-ruimte 3</i> • Dit is een fysiek gescheiden laboratoriumruimte. Neem maatregelen dat niet-bevoegden de ruimte niet betreden. • De laboratoriumruimte voldoet qua inrichting en afwerking aan de eisen van een BSL2 laboratorium. • De ruimte is voorzien van een wasbak. • Waarborg dat de uitgaande luchtstroom vanuit een PCR-ruimte 3 niet gekoppeld is aan een ingaande luchtstroom van het gebouw waarin het laboratorium zich bevindt. • Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden met uitzondering van producten verkregen in PCR-ruimte 3*.	
• Reagentia en nucleïnezuuroplossingen worden bij voorkeur alleen langdurig opgeslagen in een ruimte van het niveau waarin ze bereid zijn. Kortstondige opslag hiervan mag ook in een ruimte van het niveau waarop ze gebruikt zullen worden.	Mogelijke aanschaf van koeling en vriezers gaat gepaard met kosten.
• Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van personen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld veiligheidskabinetten. • Creëer voor risicovolle handelingen met betrekking tot bescherming van materialen een specifieke inperkingsplek, zoals bijvoorbeeld met een PCR-kabinet.	Mogelijke aanschaf van werkkabinetten of kleine bouwkundige aanpassingen gaat gepaard met enige kosten.
• Iedere specifieke inperkingsplek is voorzien van eigen pipetten en kleine apparatuur.	Aanschaf van pipetten en kleine apparatuur gaat gepaard met kosten.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVMM, NVVP, NVKC, NIV, NVML, VHIG, V&VN, NVVI, NKG, VKGL, NHG)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)

Ten aanzien van de financiering van laboratoriumdiagnostiek van wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn " en deze toepassen in de praktijk.

De initiërende wetenschappelijke vereniging zorgt ervoor dat:

- De richtlijn wordt toegevoegd aan de richtlijndatabase.
- het implementatieplan wordt opgenomen in 'aanverwante producten', zodat het voor alle partijen goed te vinden is.
- de kennislacunes worden opgenomen in 'aanverwante producten'.