

## Reactie op commentaren richtlijn Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten

| Pagina-<br>regelnummer   | en   | Commentaar  | Reactie op commentaren   |
|--|--|---|--|
| NHG  |  |   |  |
| P1, r27  | NHG  | NHG schrappen aangezien we alleen commentaar geven  | Aangepast  |
| <b>Samenvatting</b><br>Ter info: in de samenvatting staan alle aanbevelingen uit de richtlijn. Hierin ontbreekt de toelichting (overwegingen) die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. |  |   |  |
| NVMM   |  |   |  |
| P6, r171   | Samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based richtlijn               | Deze richtlijn is gebaseerd op expert opinion en is niet evidence-based. Graag "evidence-based" verwijderen.  | Niet helemaal mee eens. Evidence-based is verwijderd.  |
| P6, r205 (grijze vlak)   | èn een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling | Een inwerktraject moet succesvol worden afgerond om vervolgens bevoegd te kunnen worden verklaard om de desbetreffende diagnostiek te mogen verrichten. De bevoegdheden van een analist kunnen om diverse redenen worden beperkt/ingetrokken (bijv. door langdurige afwezigheid), waarna de analist opnieuw zal moeten worden ingewerkt. Graag de bevoegd verklaring als minimale criteria stellen. | Aangepast.   |
| P7, r205 (grijze vlak)   | Een behaalde laboratoriumopleiding of daaraan gelijkgestelde opleiding                             | Geldt dit criterium voor eenvoudige moleculaire diagnostiek ook als het apparaat ergens anders staat? In H8 over POCT staat dat de uitvoerder van de POCT aantoonbare scholing heeft gehad in techniek en test. Waarom zou er een verschil zijn tussen een eenvoudige moleculaire diagnostiek test die als POCT buiten de afdeling uitgevoerd wordt en  | Ja, dat geldt ook als het apparaat ergens anders staat. De uitvoering van de test moet verricht worden door iemand die een qua niveau vergelijkbare opleiding heeft gevolgd, met een aantoonbare introductie in techniek en test (hierbij wordt ISO POCT gevolgd). CLIA-waived testen zijn eenvoudig qua uitvoering. Dit wil echter nog niet |

|                        |  |   |   |
|------------------------|--|---|---|
|                        |  | dezelfde test die binnen de afdeling uitgevoerd wordt? Als dit te maken heeft met wel of niet CLIA waived, dan toevoegen dat een CLIA waived moleculaire test niet door personeel met een behaalde lab opleiding uitgevoerd hoeft te worden.  | zeggen dat er niets mis kan gaan. Ook voor CLIA-waived testen geldt dat er een aantoonbare introductie in techniek en test moet zijn geweest.   |
| P8, r212 (grijze vlak) | Plaats geïntegreerde systemen die gebruikt worden voor patiëntenmaterialen niet in een PCR-ruimte 3. | Toevoegen dat ze ook niet in een PCR-ruimte 1 geplaatst mogen worden.   | Aangepast.  |
| P8, r213 (grijze vlak) | De afwerking van de ruimte is glad.... tegen de toe te passen chemicaliën (bij PCR-ruimte 1 en 2b)   | Verwijderen, want deze aanbeveling is niet op evidence gebaseerd. Bij nieuwbouw kan men dit zeker overwegen, maar een verbouwing van bestaande ruimtes brengt waarschijnlijk meer contaminatie risico met zich mee, dan dat er contaminatie risico is indien niet aan deze aanbeveling wordt voldaan. | Wordt niet aangepast. Dit is een clean room omgeving (common sense).<br><br>Argumentatie in richtlijn: 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. |
| P8, r213 (grijze vlak) | Waarborg dat geen lucht vanuit PCR-ruimte 2 of 3 naar PCR-ruimte 1 kan stromen.                      | Veranderen in: Waarborg dat geen lucht vanuit PCR-ruimte 2 of 3 en andere ruimtes van waaruit contaminatie plaats kan vinden zoals bacteriologie kweeklab, virus kweeklab naar PCR-ruimte 1 kan stromen.  | Mee eens. Aangepast.  |
| P8, r213 (grijze vlak) | Waarborg dat geen lucht vanuit PCR-ruimte 3 naar PCR-ruimte 2 (a) kan stromen.                       | Veranderen in: Waarborg dat geen lucht vanuit PCR-ruimte 3 en andere ruimtes van waaruit contaminatie plaats kan vinden zoals bacteriologie kweeklab, virus kweeklab naar PCR-ruimte 2 (a) kan stromen.   | Mee eens. Aangepast.  |
| P9, r213 (grijze vlak) | PCR-ruimte 3 is minimaal een fysiek gescheiden labruimte   | Wat wordt er bedoeld met "minimaal"? Bij de andere ruimtes staat er "is een fysiek gescheiden   | Minimaal is verwijderd..  |

|                         |  |   |   |
|-------------------------|--|---|---|
|                         |  | labruimte". Graag bij PCR 3 ook de term minimaal verwijderen.   |   |
| P9, r216 (grijze vlak)  | Eénrichtingsverkeer personen   | Wij zijn van mening dat er een groot verschil is tussen handelingen met potentiële bronnen van contaminatie (eluaat en klinisch materiaal in het geval van een PCR 2 lab en amplicons of andere hoog positieve materialen in het geval van een PCR 3 lab) en handelingen op het lab waarbij geen contaminatierisico is. Ons voorstel is daarom om handelingen te veranderen in risicovolle handelingen.                                     | Aangepast.  |
| P9, r216 (grijze vlak)  | Eénrichtingsverkeer personen   | Wat is de evidence dat je door een ruimte binnen te gaan je contaminatie kan veroorzaken? Onze expert opinion is dat het binnen gaan van een ruimte een lager risico vormt dan het werken in de ruimte.   | Dit staat er niet. Er staat 'handelingen' verricht, niet aanwezigheid.  |
| P9, r216 (grijze vlak)  | Bekend sterk positieve materialen, bijvoorbeeld opgekweekte MO, amplificaten en plasmiden mogen zich alleen in PCR-ruimte 3 bevinden en daar worden gebruikt | Wordt met "alleen in een PCR-ruimte 3" bedoeld dat ze niet in PCR 1 of 2 opgeslagen mogen worden? Opgekweekte micro-organismen bevinden zich bij ons in een -80oC vriezer in een afgesloten vriezer ruimte. Onze expert opinion is dat het contaminatierisico van opslag in een afgesloten vriezer in een afgesloten vriezer ruimte klein is. Daarom zouden we de zin graag veranderen in "mogen zich niet in PCR 1 of 2 ruimten bevinden". | Inderdaad, afgesloten in opslagruimte kan wel. Bedoeld wordt dat ze niet in ruimte 1 of 2 opgeslagen moeten worden. Het bedoelde punt gaat over werken met materiaal met hoog contaminatierisico, niet over opslag. Hiervoor is extra punt gemaakt onder 'werkvoorraden en opslag materialen'.<br><br>Aanbeveling is aangepast. |
| P9, r216 (grijze vlak)  | Werkvoorraden en opslag materialen. Ieder lab includeert voorraadbeheer en afvalbeheer in een risicoanalyse.   | Moet dit een schriftelijke risicoanalyse zijn? Of is het voldoende dat je je eigen beleid mondeling kan verantwoorden?  | Aantoonbaar. Volgens ISO de risico's in kaart brengen. Mondeling is niet voldoende. Aanbeveling aangescherpt.   |
| P10, r221 (grijze vlak) | Varia. Neem het gebruik van inlog-pasje, tablets, etc op in een risicoanalyse in het kader van contaminatierisico.   | Moet dit een schriftelijke risicoanalyse zijn? Of is het voldoende dat je je eigen beleid mondeling kan verantwoorden?  | Zie boven.  |
| P10, r221 (grijze vlak) | Varia. Ieder lab beschikt over een   | Moet dit een schriftelijke procedure zijn?  | Het is anders niet mogelijk om iedereen hetzelfde te  |

|                            |   |   |   |
|----------------------------|---|---|---|
| vlak)                      | procedure hoe te handelen bij contaminatie calamiteiten.  |   | laten handelen, dus moet vastgelegd zijn. Zie boven.  |
| P11, r228 (grijze vlak)    | Schoonmaakmiddelen<br>- 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. | Het effect van schoonmaakmiddelen t.b.v. het reduceren van contaminatierisico's in de moleculaire diagnostiek is niet aangetoond. Het is om deze reden sterk aan te bevelen om gecontamineerde rekjes etc. altijd eerst direct te spoelen met een overvloed water eventueel gevolgd door een schoonmaakmiddel.  | Als deze manier van schoonmaken (aantoonbaar) voldoende is gebleken, dan is dit een manier.                             |
| P10, r224 (grijze vlak)    | De afspraken over niet-bevoegde personen... te zijn in een procedure.   | Voor niet-bevoegde personen die regulier toegang krijgen tot het laboratorium (zoals schoonmaakpersoneel) is DVO een betere term dan procedure. Maar dit personeel wordt verder in de richtlijn expliciet genoemd, dus wat ons betreft kan dit stuk helemaal verwijderd worden. Indien het niet verwijderd wordt, zou er een alternatieve term voor procedure gebruikt kunnen worden. | Dit is per laboratorium verschillend. Tekst blijft daarom gehandhaafd.  |
| P11, r231 (grijze vlak)    | Detectielimiet  | Is het voor alle targets haalbaar om een detectielimiet vast te stellen? Waarin druk je die detectielimiet dan uit? Wat is de gouden standaard? Alleen als je internationale of andere geaccepteerde standaarden hebt, zegt een detectielimiet iets.  | Is aangepast.   |
| P12, r231 (grijze vlak)    | Bewaak de performance van iedere moleculaire bepaling. Neem de volgende punten in overweging...   | De tekst vanaf "neem de volgende punten in overweging..." vinden wij te expliciet en kan verwijderd worden. Het is aan de vakinhoudelijk verantwoordelijke om te bepalen wat er nodig geacht wordt om de performance te bewaken.  | Er staat alleen "neem in overweging". Er staat niet dat men dit moet doen. De vakinhoudelijk verantwoordelijke bepaald. |
| P12, r231 (grijze vlak)    | Participeer aan RZ/interlab-vergelijkingen...   | Dit is dubbelop met ISO15189 dus kan hier verwijderd worden.  | Oneens.   |
| Pagina 6, regels vanaf 205 | Minimale criteria voor het uitvoeren van complexe moleculaire bepalingen  | 1. Bij het eerste vereiste wordt weergegeven welke laboratorium opleiding en nascholing benodigd is (rode letters). Later bij de derde  | Ad1: aangepast.<br>Ad2: wordt opgevangen doordat iemand met een moleculair biologische opleiding een inwerktraject      |

|          |  |  |   |
|----------|--|--|---|
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• De minimale kwaliteitscriteria voor een analist om complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten te mogen verrichten zijn: <ul style="list-style-type: none"> <li>- een behaalde laboratoriumopleiding en vakinhoudelijke nascholing gekregen waarin specifiek aandacht werd besteed aan de vereisten voor moleculaire diagnostiek, zoals genoemd in deze richtlijn. Nascholing werd gegeven door een vakinhoudelijk professional (zoals beschreven in 3.2);</li> <li>of</li> <li>een moleculair biologische opleiding behaald;</li> <li>- èn een aantoonbaar inwerktraject gevolgd met betrekking tot werkzaamheden binnen de eigen afdeling;</li> <li>- èn aantoonbare deelname aan bijscholingen of andere activiteiten die bijdragen aan de competenties en kennis over moleculaire technieken.</li> </ul> </li> </ul> | <p>vereiste (bullet) wordt er weer gesproken over de bijscholingen. Opleidingen en nascholing splitsen over de tweede verschillende bullets .</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Iemand die moleculair biologische opleiding heeft gehad, heeft geen opleiding/bijscholing gehad hoe te werken in een (moleculair) diagnostisch laboratorium. Ze leren veel over de principes, maar veel minder over de besmettingen en de gevaren ervan. Daar is ook vakinhoudelijke nascholing nodig.</li> <li>3. De bullets over de vooropleiding wekken het gevoel dat een analist met HLO moleculaire biologie als vooropleiding geen bijscholing nodig heeft en een analist met HLO medische microbiologie als vooropleiding dat wel nodig heeft. Dit terwijl de analisten met medische microbiologie als vooropleiding vaak als stage of afstudeeropdracht gewerkt hebben op een moleculair microbiologisch laboratorium en wellicht meer ervaring hebben dan de analist met HLO moleculaire biologie als vooropleiding.</li> <li>4. Bij de derde bullet woorden “de competenties” uithalen (rood gemaakt), wat en hoe de competenties ingericht worden is verschillend per laboratorium/werkwijze.</li> </ol> | <p>moet volgen.<br/>Ad 3: aangepast.<br/>Ad 4: niet eens. Er wordt over de inhoud van de competenties niets gezegd. Die kunnen inderdaad per laboratorium verschillend zijn.</p>                            |
| Pagina 8 | PCR Ruimte 2B  | Deze ruimte, volgens de oude richtlijn, ruimte 3a blijven noemen. Dit zorgt voor verwarring en minder strikt naleven van de regels.  | Wordt niet aangepast. De benaming 2a en 2b ipv 2 en 3a maakt het ons inziens juist duidelijker, omdat het grootste contaminatierisico het teruggaan van ruimte 3 naar ruimte 2 is. In de huidige naamgeving |

|           |  |  |  |
|-----------|--|--|--|
|           |  |  | is dit duidelijk en dit maakt het tevens mogelijk om binnen ruimte 2 PCR in te zetten in gesloten PCR-systemen. Indien deze in ruimte 3 zouden staan, is dat niet mogelijk.  |
| Pagina 9  | <p>Eénrichtingsverkeer laboratoriumuitrusting en materialen</p> <p>☒ Reagensbereidingen uit PCR-ruimte 1 en hun transportmiddelen mogen worden uitgewisseld op gelijk niveau of getransporteerd naar een PCR-ruimte 2 of 3</p> <p>☒ 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.</p> <p>☒ Bekend sterk positieve materialen, bijvoorbeeld opgekweekte micro-organismen, amplificaten en plasmiden mogen zich alleen in PCR-ruimte 3 bevinden en daar worden gebruikt.</p> | <p>Punt 3 (rood): Wat is de richting van de stammen die in de PCR gezet moeten worden? Bijvoorbeeld testen van S. aureus op PVL dmv PCR, dat wordt inzet in ruimte 2, moet het nou in ruimte 3 gedaan worden?</p> <p>Dezelfde vraag voor de ophopingen die in verschillende PCRs gaan, zoals bijvoorbeeld VRE, MRSA enz.</p> | <p>In de richtlijn wordt gesteld dat materialen met een hoog contaminatierisico niet een ruimte 2 verwerkt moeten worden, maar eerst verdund tot een aanvaardbare concentratie.</p> <p>Zie aanbeveling 5.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> |
| Pagina 11 | <p>Laboratoriumruimten</p> <p>Leg gemaakte afspraken met een schoonmaakbedrijf vast in een DVO (Dienst-Verlenings-Overeenkomst).</p>   | <p>Dit hoort bij ISO15189, bovendien dit wordt niet per se door een schoonmaakbedrijf gedaan, maar door de analisten.</p>  | <p>Klopt dat ISO15189 hier al in voorziet. Dus DVO is weggehaald</p> <p>Is aangepast.</p>  |
| 216       | Bekend sterk positieve   | Zie bij H4.2   | Zie 4.2.   |

|                                      |  |  |   |
|--------------------------------------|--|--|---|
|                                      | materialen, bijvoorbeeld opgekweekte micro-organismen, amplificaten en plasmiden mogen zich alleen in PCR-ruimte 3 bevinden en daar worden gebruikt. |  |   |
| Aanbevelingen H3.2 en H8             | Zie commentaar op H3.2 en H8   |  |   |
| p.6 in kader                         | Scholing door vakinhoudelijk professional  | Aan welke competenties moet deze professional voldoen? Waarom moet dit per sé een MMM-er zijn en wat wordt er verstaan onder een klinisch moleculair bioloog. Waarom kan dit geen arts-microbioloog zijn met interesse voor de moleculaire diagnostiek. Hoe frequent en hoe recent dient deze microbioloog nageschoold te zijn als hij/zij niet gepromoveerd is op een moleculair onderwerp. Voert te ver. | Omdat een MMMer verplicht is tot nascholing. Dit is dus inherent aan de titel. Een klinisch moleculair bioloog kan expertise hebben op andere vakgebieden, bijvoorbeeld de immunologie. Een moleculair bioloog is een SMBWO- erkend specialisme. Een arts-microbioloog kan zijn/haar expertise bijvoorbeeld ook op het gebied van de bacteriologie of serologie hebben. Daarom wordt voor de 2 laatste de aanvullende eis gesteld dat expertise op het gebied van de moleculaire diagnostiek van infectieziekten aantoonbaar moet zijn. Bij een MMMer is dat inherent aan de titel. |
| p.7 r.1                              | Aantoonbare deelname aan scholing  | Onduidelijk hoe frequent en wat het beoogde resultaat is en hoe dit getoetst zou moeten worden   | Aangepast.  |
| p.7 punt 3.2 2 <sup>e</sup> bolletje | Periodieke evaluatie onder auspiciën van een .... In de vorm van consultancy   | Geldt dit ook voor eenvoudige moleculaire diagnostiek zoals bijvoorbeeld influenza sneltest of GeneXpert? Klinkt alsof er altijd een MMM-er beschikbaar zou zijn. In hoeverre is consultancy beschikbaar (waar is dat te vinden?) en ook het aantal geregistreerde MMM-ers is beperkt dus vooralsnog niet uitvoerbaar.   | Ja. Ook bij de toepassing van moleculaire sneldiagnostiek is voor validatie, monitoring en kwaliteitscontrole de betrokkenheid van een expert noodzakelijk.   |
| p.8 r1                               | Minimaal ruimte 1 en 2 indien geen post-amplificatie handelingen   | De laboratoria die een GeneXpert bezitten of soortgelijk apparaat, beschikken doorgaans niet over een ruimte 1 en dat is ook niet nodig. Gescheiden luchtstromen met het kweeklaboratorium is lang   | Gemotiveerd afwijken van de richtlijn mag.  |

|               |   |  |   |
|---------------|---|--|---|
|               |   | niet altijd haalbaar.  |   |
| p.8 r.213     | Luchtventilatie van ruimte 2 naar 3                                       | Ook dit is in de meeste laboratoria niet geborgd, aangezien het ventilatiesysteem van het gebouw na filtratie de lucht laat recirculeren   | Gemotiveerd afwijken van de richtlijn mag.  |
| p.11 r.231    | Detectielimiet voor kwalitatieve bepalingen                               | Voor kwalitatieve bepalingen geldt doorgaans de diagnostische sensitiviteit en specificiteit, waarom dient hier de detectielimiet vastgesteld te worden? Wat is daarvan de klinische relevantie?   | Indien het mogelijk is de detectielimiet van een kwalitatieve bepaling vast te stellen, dan dient dit in de validatie te worden opgenomen. Het is een belangrijke testeigenschap.<br><br>Toegevoegd "indien mogelijk" bij de validatie prestatiecriteria. Dit geeft een laboratorium meer speelruimte.  |
| p.12 in kader | Periodieke controle van specificiteit van circulerende varianten          | Hoe frequent is periodiek. Jaarlijks? Of eens per 5 jaar? Of wanneer je infecties lijkt te missen? Klinkt alsof we altijd iets moeten opsturen voor confirmatie. Is eigenlijk niet mogelijk bij gesloten systemen.   | Dat is aan het laboratorium zelf te bepalen.  |
| p.13 kader    | POC test medische eindverantwoordelijkheid voor het resultaat ligt bij AM | De arts-microbioloog kan niet verantwoordelijk zijn voor een test die niet onder zijn beheer wordt uitgevoerd. De arts-microbioloog is verantwoordelijk voor de interpretatie van de resultaten van een POC test maar niet voor de uitvoering daarvan. Hij/zij is wel verantwoordelijk voor scholing en instructie, maar of degene die de test uitvoert competent is wordt niet door de AM bepaald. De medische eindverantwoordelijkheid ligt te allen tijde bij de hoofdbehandelaar. De POC test behoeft geen medische autorisatie door de arts-microbioloog, het is immers een POC test. Wel behoort periodiek (hoe vaak is dat?) gecontroleerd te worden of het apparaat naar behoren werkt. Dat is overigens geen taak van de arts-microbioloog. Een en ander dient in een Service Level Agreement te worden vastgelegd. | De insteek is dat een POCT op een afdeling alleen uitgevoerd wordt door personen die door het laboratorium bekwaam verklaard zijn; en het is de insteek dat dit onder de verantwoordelijkheid van de medische microbiologie valt.<br><br>Aangepast:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>De arts-microbioloog is medisch inhoudelijk verantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.</li> </ul> De arts-microbioloog kan ook besluiten de testresultaten automatisch uit te laten gaan en retrospectief testresultaten te beoordelen om de kwaliteit te borgen.<br><br>Het is aan het laboratorium zelf hoe dit gedaan |



|           |  |  |  |
|-----------|--|--|--|
|           |  |  | wordt en of het in een SLA wordt vastgelegd.   |
| R 208-209 | Tabel verantwoordelijkheid vakinh        | Zin: ...Frequente en recente nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is voor BEIDEN noodzakelijk...<br>Gebruik van 'beiden' is taalkundig misschien wel correct, maar moeilijk te begrijpen in een opsomming. Bedoelen we 'arts microbioloog en MMM?' of 'AM OF klin. Molec. Bioloog' en MMM, of AM en klin mol bioloog? Wrsch dat laatste, liefst dus gewoon de vakinhoudelijken noemen waarvoor recente nascholing nodig is, en is voor in register van klin mol biol ingeschreven staan recente bijscholing niet al een eis? | Taalkundig aangepast.  |
| R 213-214 | Tabel ruimten van lab voor diagnostiek.. | Onder PCR ruimte 3 staat verplichting tot hebben van wasbak in ruimte 3. Waarom staat dit alleen bij ruimte 3 en niet bij ruimte 2. Immers ook daar moet je je handen wassen. Is niet bedoeld een spoelbak ter decontaminatie van (transport-)materiaal voordat het terug gaat naar ruimte 2b? Daar dit een 'eis' is, is het goed deze kort te motiveren. (en misschien een wasbak toe te voegen als eis voor ruimte 2?)   | Een wasbak staat in ruimte 2a, omdat daar met patiëntmateriaal wordt gewerkt. Aanwezigheid wasbak is onder professioneel perspectief toegelicht. |
| R221-222  | Tabel beleid rondom het verrichten...    | Alinea mbt Handschoenen. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Draag handschoenen bij het verwerken van patientenmaterialen en reagentia.</li> <li>• Leg afspraken vast over gebruik/vervangen van .....</li> </ul> Het moeten dragen van handschoenen (ook nog eens meervoud – dus twee) is zeer discutabel. Met twee handschoenen aan worden mensen onvoorzichtig. Er is iets te zeggen (zeker bij bacterieele DNA diagnostiek) voor dragen van één handschoen, dan wel voor het alleen voor sommige                                    | In deze richtlijn aangeraden i.v.m. preventie contaminatie monster en reagentia.<br><br>Aanbeveling aangepast.                                   |

|                              |   |   |  |
|------------------------------|---|---|--|
|                              |   | handelingen dragen van handschoenen. Waarom dit dwingend opleggen. Liever alleen 2 <sup>e</sup> zin gebruiken (leg afspraken vast over gebruik) en 1 <sup>e</sup> zin schrappen (draag handschoenen...). Daarmee heeft elk lab zelf de keuze.   |  |
| R116-217 en R221-222         | 4.2 Tabel logistieke randvoorwaarden<br><br>5.1 Tabel beleid rondom het verrichten... | In beide tabellen staat dat 'bekend sterk positieve materialen zich alleen in ruimte 3 mogen bevinden en gebruikt mogen worden.<br>Heel belangrijk, maar dus beetje dubbelop. Alleen melding onder 5.1 volstaat   | Het is zowel voor H5 als H4 belangrijk. Omdat de richtlijn modulair is opgebouwd wordt desbetreffende tekst niet verwijderd.   |
| P6, regel 205                | Analist moet minimaal voldoen aan 'aantoonbaar inwerktraject'                         | Dit is ook een eis in de ISO15189: zou weg kunnen   | Dit is toegespitst op de moleculaire diagnostiek. Wordt niet verwijderd.   |
| P7, r208                     | 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> bullet: 'vakinhoudelijk verantwoordelijke            | Voeg toe 'professional' tussen 'verantwoordelijke' en 'voor' in eerste zin bij bullet 1 en 2<br>Bij de 2 <sup>e</sup> bullet Voeg 'professionals' toe na 'van de drie bovenstaande'   | Toegevoegd.  |
| P13, r235                    | Bij aandachtstreepjes 3 en 4 staat 'Het laboratorium'                                 | 'Het laboratorium' is geen persoon en kan dan ook niet beoordelen, noch borgen. Graag concreter zeggen wie.   | Correcte opmerking. De commissie denkt dat de formulering zo wel het meest duidelijk is.   |
| <b>H1 Algemene inleiding</b> |   |   |  |
| NVMM                         |   |   |  |
| P14, r253                    |   | "en een verbeterd draagvlak in het veld te realiseren" verwijderen uit deze zin, want de oude richtlijn had voldoende draagvlak (want is goedgekeurd in de ALV van de NVMM)   | Aangepast. Bedoeld wordt een breder draagvlak te creëren door ook andere beroepsgroepen erbij te betrekken.  |
| P14, r272 t/m 274            | De richtlijn richt zich op...Analyse van geamplificeerd materiaal en sequencing       | Deze onderwerpen komen niet of nauwelijks aan bod in de richtlijn. Gezien de vlucht die NGS mogelijk gaat nemen de komende tijd is het een gemiste kans dat de richtlijn daar niets over zegt. In wat voor lab moet een NGS apparaat komen te staan? Waar moet library preparation voor metagenomic sequencing plaatsvinden? En waar library preparation voor | Goed punt. Bij een volgende revisie zou dit kunnen worden meegenomen. De werkgroep moest een keuze maken. NGS wordt in de moleculaire diagnostiek nog weinig toegepast en hooguit experimenteel. |

|              |                             |  |             |
|--------------|-----------------------------|--|-------------|
|              |                             | whole genome sequencing van stammen?   |             |
| P16 R327     | Diagnostische sensitiviteit | Het woord “vooral” kan naar onze mening beter vervangen worden door “inclusief”. We zien voor de diagnostische sensitiviteit het belang van het meetsten van de gehele range aan relevante materialen, echter we zien niet in waarom er nadruk op de uitersten moet liggen.  | Aangepast.  |
| P16 R327     | Diagnostische specificiteit | De beschreven tekst kan naar onze mening verduidelijkt worden door toevoeging van de onderstreepte tekst: d.m.v. het beoordelen van relevante patiëntmaterialen, <u>waarbij gekeken wordt naar correcte identificatie van negatieven en/of niet-klinisch dragerschap, en rekening wordt gehouden met mogelijk kruisreactiviteit met andere micro-organismen en/of materialen.</u>  | Aangepast.  |
| 15/327 Tabel |                             | Bij definitie van analytische sensitiviteit vervang “die betrouwbaar” voor “die met vastgestelde betrouwbaarheid”. Immers het maakt uit voor de sensitiviteit of er met bv 90% of 95% betrouwbaarheid wordt gerekend.  | Aangepast.  |
|              |                             | De definitie voor diagnostische sensitiviteit en specificiteit wordt beschreven zijn geen definities. Het lijkt zelfs of er delen van de zin missen. Diagnostische sensitiviteit kan als volgt gedefinieerd worden: “percentage terecht positieve uitslagen onder de zieke personen”. Specificiteit: “het percentage terecht negatieve testuitslagen onder de niet-zieke personen”.<br><br>Verder snap ik ook niet wat “vooral gericht op zwakker en sterker positief” betekent. | Zie boven.  |
|              |                             | Moet er ook geen definitie van “gesloten” systemen gegeven worden ? Is bv een LDT open kanaal op een   | Toegevoegd. |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  | CE_IVD systeem nog steeds gesloten ? Zoja dan is de term gesloten dubbelop, zonee: waar ligt dan de grens.... Of worden hier alleen sample-to-answer systemen bedoeld...?  |   |
|  |  | Vervang "computerruimten" door "kantoorruimten". Hoort een balie en/of lab waar materialen verwerkt en uitverdeeld worden dan ook bij het moleculaire lab ? Wat als dat bv op een serologie lab gebeurt, hoort dit lab dan ook bij het moleculair laboratorium ?   | Wordt niet aangepast. Met computerruimte wordt bedoeld de ruimte waarin de computer staat om de resultaten te verwerken. Dit hoeft geen kantoorruimte te zijn.  |
|  |  | Bij PCR ruimte 2: Voeg toe achter "afgesloten compartiment" : "waarbij het niet in de bedoeling licht dat deze compartimenten geopend kunnen worden"   | Toegevoegd.   |
|  |  | Bij PCR ruimte 3:<br>Het grootste contaminatie risico bij PCR is de herintroductie van amplicons. Contaminatiepreventie is gebaseerd op voorkomen van amplicon contaminatie. Ik vind dat er veel te veel nadruk gelegd wordt op het gevaar van kweeklaboratoria. Asl voorbeeld: een viruskweek komt zelden hoger uit dan 100 miljoen virussen per mL. Als ik dat vergelijk met sommige patiëntmaterialen, BK virus in Urine, HBV in plasma, B19 in plasma, Norovirus in Feces. Deze kunnen 1000 keer hogere loads bevatten. Dan leveren die patiënt materialen veel meer gevaar op voor contaminatie dan viruskweken. Een lab moet dus zodanig ingericht zijn dat ook bij hoge concentraties virus (in sample of kweekmonster) met laag contaminatierisico behandeld kan worden. Dus veilige procedure en goede monitoring van controles etc.<br>Ik zou ervoor pleiten om ruimten waar amplicons | Het is vooraf niet bekend hoeveel virus/bacteriën in patiëntmateriaal aanwezig is. Bij elk gekweekt materiaal kan men voorafgaand veronderstellen dat er veel in zit. In de richtlijn wordt geadviseerd dat als er bekend is dat er een hoog contaminatierisico is, deze materialen op te werken in ruimte 2. Het zijn niet alle risico's vooraf bekend. Daarom dienen controle te worden meegenomen. |

|          |   |  |   |
|----------|---|--|---|
|          |   | <p>gegenereerd worden en kunnen vrijkomen op nivo 3 te zetten, maar voor alle andere laboratoria het aan het desbetreffende lab te laten dmv risicomanagement.</p> <p>Het verschil met amplicons is dan weer dat deze vaak nog een 1000 (of meer) hogere concentraties voorkomen en primers per definitie goed passen. Maw. De concentratie in viruskweken is vergelijkbaar met wat je zou kunnen verwachten in pateintensamples. De concentratie van amplicons kan orde grootten hoger zijn dan je in patientensamples kan verwachten....</p> |   |
| 16       | Diagnostische sensitiviteit             | Beschreven is hoe je dit bepaalt, niet wat het is (het percentage terecht positieve uitslagen onder de zieke personen)   | Aangepast.  |
|          | Diagnostische specificiteit             | Beschreven is hoe je dit bepaalt, niet wat het is (het percentage terecht negatieve testuitslagen onder de niet-zieke personen)  | Aangepast.  |
| R327-328 | P 16, 1.6 tabel defenities en begrippen | De defenities voor 'Diagnostische sensitiviteit' en 'Diagnostische specificiteit' zijn beide wat moeizaam omdat ze beginnen met 'D.m.v. het beoordelen van...' en daardoor eerder een werkwijze dan een definitie/begrip weergeven. Ook de toeveging ....vooral gericht op.... maakt het geheel er niet duidelijker op. Stel voor te beginnen met een strakke definitie en dan de huidige zinnen als 'voorbeeld te geven'. Bovendien loopt de zin voor diagnostisch sensitiviteit niet, er lijkt een werkwoord aan het einde te missen.        | Aangepast.  |
| R327-328 | P 16, 1.6 tabel defenities en begrippen | Onder PCR-ruimte 3 staat nu als laatste kopje een ter info waarin gemeld is dat voortaan ook 'laboratoria waar micro-organismen gekweekt worden, zoals bacteriologisch en/of virologisch   | Tekst wordt niet aangepast. Zowel PCR-ruimte 3 als virologische/bacteriologische kweekruimtes geven een hoog risico op contaminatie voor PCR en vallen daarom onder risiconiveau 3. In deze richtlijn wordt |

|          |  |  |  |
|----------|--|--|--|
|          |  | <p>kweeklaboratorium onder riscico niveau 3 vallen'. Uit de toelichting op blz 38 blijkt dat met risico niveau 3 wrsch met 'risico niveau 3' PCR lab 3 bedoeld word. Maar ook op blz 38 blijft de tekst voor 2 uitleggen vatbaar (geïntegreed systeem mag niet in een ruimte met risiconiveau 3 ... maar verderop... zal men op basis van risico inschatting moeten beoordelen wat de beste plek is . Graag heldere uitspraak. Mag het nou wel of niet! En ingeval het niet mag dan is de inschatting onder 'kosten en middelen' (p37, R722-729) voor het gemiddeld lab fors, zeker omdat ook de werkwijze van veel labs is dat niet alle moleculair analisten een computerplek buiten het kweeklab hebben. Daarnaast is monster splitsing vaak iets wat helaas 'achteraf' plaats heeft door 'kweek-analist' en/of op 'kweek-lab'. Dus logistiek voor gemiddeld lab moet anders. Monster ontvangst, opslag en splitsen moet vlgns nieuwe lichtlijn in een separaat lab, en transport (ophalen) van monsters moet met speciale schone labjas door 'schone' analist (die dan niet meer schoon is – zie stuk unidirectionele werkwijze, dus via sluisje oid). Dat is in de praktijk niet echt mogelijk of heel kostbaar.... Eens met deze stellingname (en verwijderen van geïntegreerde systemen van kweeklabs) maar gezien impact op de werkwijze en de kosten zou ik het als advies geven waardoor er 3 jaar ipv 1 jaar tijd is om dit op te lossen.</p> | <p>daarom aanbevolen om geïntegreerde systemen in PCR-ruimte 2 te zetten om contaminatie te voorkomen. Afwijken van de richtlijn mag mits goed beargumenteerd en gedocumenteerd. Het kan inderdaad herinrichting of logistieke aanpassingen in een laboratorium tot gevolg hebben.</p> |
| R327-328 | P 16, 1.6 tabel defenities en begrippen<br>Desinfectie | Pagina 294-296 van: "False-positive results and contamination in nucleic acid amplification assays: suggestions for a prevent and destroy strategy. Borst A, Box AT, Fluit AC. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Apr;23(4):289-99. Epub 2004 Mar 10. Review.   | Toegevoegd.  |

|                     |  |  |  |
|---------------------|--|--|--|
|                     |  | PMID: 15015033."geeft een overzicht van de tot 2004 beschreven methoden voor DNA decontaminatie.   |  |
| 14-271              | Wordt er met FISH: fluorescent in situ hybridisatie bedoeld?               | Dit heeft namelijk een geheel andere route en geen amplificatiestap.<br>Ook graag de afkortingen uitschrijven.   | Afkortingen zijn uitgeschreven.<br><br>FISH verwijderd.                                      |
| P14, r270           | 'NASBA' is een niet meer gebruikte term                                    | Vervang 'NASBA' door 'TMA' (dit wordt juist heel vaak gebruikt)  | Vervangen.   |
| P15 en 16           | Analytische sensitiviteit en specificiteit staan niet correct gedefinieerd | Omschrijving is nu van de positive predictive value (PPV) en de negative predictive value (NPV).<br>De analytische sensitiviteit volgt uit een verdunningsreeks van een (bekend) positief monster en de analytische specificiteit wordt verkregen door naar kruisreacties te kijken.<br>PPV en NPV daarentegen worden afgezet tegen uitkomsten uit andere testen of gegevens. Dit valt onder 'klinische sens en spec'. | Analytische sensitiviteit aangepast. Definitie analytische specificiteit blijft gehandhaafd. |
| P16                 | Complexe diagnostiek   | Bij opsomming moet een "punt" voor protocollen en toepassingen anders klopt de term niet.  | Aangepast.   |
| P16                 | Desinfectie  | Veel te uitgebreide definitie. Zin kan stoppen na de 1 <sup>e</sup> komma. De term 'WIP' is sowieso overbodig. Bij 'ter info' vervang 'ook' door 'bewezen'   | Aangepast.   |
| P16                 | Diagnostische sensitiviteit en specificiteit                               | Dit zijn de hierboven genoemde begrippen 'PPV' en 'NPV' (wordt internationaal zo gehanteerd. Echter de hier gegeven omschrijving is onduidelijk of zelfs onjuist.  | Aangepast.   |
| P17                 | 'sample opwerking'<br>'Moleculaire diagnostiek<br>PCR-kabinet              | Vervang door 'monster opwerking'<br>Vervang 'NASBA' door 'TMA'<br>Waarom alleen 'bench-top'? Kan eruit   | Aangepast.   |
| P18                 | Reiniging<br>Schoonmaakg   | Overbodig om dit te definiëren<br>Overbodig om dit te definiëren   | Oneens.  |
| <b>H2 Methodiek</b> |  |  |  |
|                     |  |  |  |

| NVMM   |  |   |   |
|--|--|---|---|
| p.24 en 25   | Er zijn geen systematische reviews verricht                      | De evidence voor de geformuleerde aanbevelingen beperkt zich dus tot expert opinion. Hiermee is het niveau van bewijs altijd laag tot zeer laag   | Onjuist. De aanbevelingen zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs (is er niet) en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs (is er niet) en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse (is er niet) een sterke aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt bepaald door de weging van alle relevante argumenten tezamen. |
| 25-494   | Er mist een haakje achter aanbeveling(en)                        |   | Aangepast.  |
| P26  | Regel 511  | Specificeer waar de zoekverantwoording voor was (orientatie richtlijnen)  | Toegevoegd.   |
| <b>3.1 Wat zijn de criteria waaraan een analist moet voldoen om moleculaire diagnostiek van infectieziekten uit te voeren?</b> |  |   |   |
| NVMM   |  |   |   |
|  |  | Als minimaal criterium voor het uitvoeren van complexe bepalingen wordt gesproken over "een moleculair biologische opleiding". Veel studierichtingen dragen niet die naam maar behandelen wel degelijk moleculaire biologische aspecten. Het is daarom onduidelijk welke opleidingen wel en welke niet als zodanig erkend worden. | Een analytische opleiding waarin moleculaire technieken in de opleiding aan bod komen is wellicht voldoende voor analytisch personeel voor de uitvoering van moleculaire diagnostiek. Daarnaast zijn er vereisten betreffende inwerktraject en nascholingen. Tezamen borgen ze de competenties van het analytisch personeel voor de uitvoering van complexe moleculaire testen.   |
| p31, r580-584  | Het werkveld van de moleculaire diagnostiek ontwikkelt zich snel | In de genoemde regels worden, als voorbeeld, competenties gegeven en hoe deze competenties  | Onjuist. Er wordt alleen geaudit op de aanbevelingen in de grijze kaders. Voorbeelden   |



|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | 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. | beoordeeld dienen te worden. Dit werkt suggestief, volgens ISO15189 heeft elk lab de ruimte om de competentie zelf in te stellen. Het geven van voorbeelden in een richtlijnen kan ervoor zorgen dat deze voorbeelden de norm gaan worden en dat er daarnaar geaudit wordt. Deze tekst (in rood aangegeven) uit de richtlijn te halen. (eventueel schuin gedrukte gedeelte ook verwijderen). | werken verhelderend.   |
| Pagina 31                                    | Aanbevelingen “minimale criteria voor het uitvoeren van complexe moleculaire bepalingen”   | Zie commentaar bij de samenvatting   | Zie eerder.  |
| Blz 31 Regel 604 Aanbevelingen               | Hier wordt een MLO of HLO vereist samen met nascholing of een moleculair biologische opleiding met inwerktraject en bijscholing  | Het is mij onduidelijk wat voor scholing hier geëist wordt en waarom het één een nascholing en het ander een inwerktraject met bijscholing genoemd wordt. Kunnen hier niet gewoon competenties geformuleerd worden?  | Is aangepast.<br><br>Het formuleren van competenties is aan het laboratorium zelf. |
| P31, aanbevelingen onder complexe bepalingen | Tekst:<br>een behaalde laboratoriumopleiding en vakinhoudelijke nascholing gekregen waarin specifiek aandacht werd besteed aan de  | Feedback: beschrijving vakinhoudelijk nascholing is niet geheel duidelijk<br>Argumentatie: als het hier gaat om een post-HBO moleculaire cursus, dan is dit niet reëel voor nieuwe medewerkers op een moleculaire afdeling. Indien een post-HBO cursus gewenst is, dan zou dit in de   | Is aangepast.  |

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
|  | vereisten voor moleculaire diagnostiek, zoals genoemd in deze richtlijn. Nascholing werd gegeven door een vakinhoudelijk professional (zoals beschreven in 3.2); | praktijk betekenen dat ze analisten na start van de (nieuwe) baan niet direct kunnen starten omdat ze de nascholing gehad moeten hebben. Daarbij, de scholing werd gegeven door een vakinhoudelijk professional (beschreven in 3.2). Dit is niet (altijd) het geval bij een post-HBO cursus.<br>Vermoedelijk wordt er hier bedoeld dat het gaat om een interne nascholing, onderdeel uitmakend van een gedegen inwerktraject.<br>Voorstel: nascholing bij het eerste streepje weghalen en dit vermelden onder een aantoonbaar inwerktraject |   |
|  | Tekst:<br>èn aantoonbare deelname aan bijscholingen of andere activiteiten die bijdragen aan de competenties en kennis over moleculaire technieken.              | Feedback: dit heeft geen toegevoegde waarde in deze richtlijn<br>Argumentatie: bijscholing valt evenals de competenties onder de ISO en hoeft om die reden niet ook in deze richtlijn te worden opgenomen<br>Voorstel: niet opnemen in richtlijn, want al uitgebreid opgenomen in ISO 15189   | Zie eerder.   |
| P32, aanbevelingen onder eenvoudige bepalingen | Tekst:<br>- een aantoonbare introductie gehad in techniek en test.   | Feedback: dit is niet per se voor elk laboratorium of setting voldoende.<br>Argumentatie: als eenvoudige diagnostiek in een PCR2a ruimte staat geplaatst van een laboratorium welke complexe diagnostiek uitvoert, en bijvoorbeeld in dienst/weekend wordt ingezet door iemand die alleen de eenvoudige bepalingen mag uitvoeren, dan is het vereist dat de analist de routing kent en kennis heeft van (gevaren van) contaminatie etc.<br>Voorstel: dit even uitgebreid beschrijven als bij complexe moleculaire bepalingen                | Ook voor het uitvoeren van eenvoudige moleculaire diagnostiek is vereist dat een medewerker is ingewerkt. Dit houdt tevens in dat de medewerker kennis heeft van de routing en preventie van contaminatie ect. Dit kan per laboratorium verschillend zijn. De eisen kunnen per laboratorium worden vastgesteld. |
| p.30 r.572                                     | Bij een algemene laboratoriumopleiding ontbreekt de benodigde diepgang hiervoor.   | Onduidelijk of dit ook geldt voor technologisch geschoolde analisten en medisch microbiologisch geschoolde analisten. Ook is onduidelijk aan welke  | Elke laboratoriumopleiding die niet specifiek toegespitst is op de moleculaire biologie kan gezien worden als een andere opleiding en daarvoor gelden   |

|            |  |   |  |
|------------|--|---|--|
|            | Daarom is aanvullende vakinhoudelijke scholing nodig   | criteria de vakinhoudelijke scholing moet voldoen en waarom deze scholing uitsluitend gegeven kan worden door een MMM-er  | de aanvullende eisen.<br><br>In de aanbevelingen staat dat niet uitsluitend een MMMer hiertoe bevoegd is.  |
| p.31 r.581 | Beoordelen van onderzoeksresultaten aan de hand van procescontroles of rondzendingsmaterialen  | Beoordelen van competenties van analisten is een doorlopend proces en beperkt zich niet tot rondzendingen of procescontroles  | Dit zijn alleen voorbeelden.   |
| p.31 kader | Minimale criteria voor het uitvoeren van eenvoudige moleculaire diagnostiek  | Waarom moet men hiervoor een laboratoriumopleiding gehad hebben, of wordt hier geen POCT mee bedoeld  | Zie eerder.  |
| P.31 kader | Nascholing werd gegeven door een vakinhoudelijk professioneel (zoals beschreven in 3.2)  | Waarom kan dit uitsluitend gegeven worden door een MMM/AM. In de dagelijkse praktijk zal deze scholing op veel laboratoria worden gegeven door een analist met veel ervaring in de moleculaire diagnostiek al dan niet een senior analist/aandachtsanalist. | Zie eerder.<br><br>Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd.   |
| P.31 kader | En aantoonbare deelname aan bijscholing of andere activiteiten die bijdragen aan de competenties en kennis over moleculaire technieken | Betekent dit dat een net afgestudeerde analist die een gedegen inwerktraject heeft gehad, geen complexe moleculaire bepalingen mag uitvoeren, aangezien bijscholing vaak pas in een later stadium worden gedaan?  | Dit betekent inderdaad dat een pas afgestuurde analist die geen moleculair biologische opleiding heeft gehad, na het inwerken niet direct zelfstandig aan het werk kan. Betreffende medewerker kan eerst onder supervisie werken tot vakinhoudelijke bijscholing is verkregen. |
| 31-604     | De laatste streepje bij de eerste bullet gaat om nascholing en geen bijscholing  | Wanneer iemand bevoegd is een test te doen is hij goed genoeg opgeleid. Daar is geen bijscholing voor nodig. Nascholing om de kennis up-to-date te houden kan wel nuttig zijn.  | Is aangepast.  |
| P31        | Aanbevelingen bestaan uit twee bullets   | Omwisselen van de twee bullets lijkt me logischer (eerst de eenvoudige moleculaire diagnostiek dan de meer complexe)  | Wordt niet aangepast.  |
| P34        | Aanbevelingen in bullets   | Omwisselen van de eerste twee bullets lijkt me logischer (eerst de eenvoudige moleculaire diagnostiek dan de meer complexe). Dan bij de   | Aangepast.   |

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
|   |   | wteede bullets 'bovenstaande' vernaderen in 'onderstaande' |  |
| <b>3.2 Wat zijn de criteria waaraan de vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten moeten voldoen?</b> |   |  |  |
| NVKC  |   |  |  |
| Regel 208 +<br>Regel 681  | <p>In paragraaf 4.1.1.4 van ISO15189 (Eindverantwoordelijke van het laboratorium) wordt geschreven: <i>"Het laboratorium moet worden geleid door een persoon of personen die beschikt/beschikken over de <u>competentie en gedelegeerde verantwoordelijkheid</u> voor de geboden dienstverlening."</i> Dit wordt verderop gespecificeerd als <i>"De eindverantwoordelijke van het laboratorium (of de <u>voor gedelegeerde taken aangestelden</u>) moet beschikken over de nodige <u>competentie, gezag en middelen om te kunnen voldoen aan de eisen van deze internationale norm.</u></i>" De vereiste competenties worden vervolgens uitgeschreven in de opsomming a t/m o. Ten aanzien van de moleculaire diagnostiek zijn de volgende competenties met name relevant:</p> <p>c) <i>zorgen voor passende aantallen medewerkers met de</i></p> |  | <p>Hier wordt ISO 4.1.1.4 geciteerd. De richtlijn moleculaire diagnostiek infectieziekten gaat niet over het leiden van het laboratorium maar over het waarborgen dat de moleculaire diagnostiek van infectieziekten uitgevoerd wordt volgens criteria die door de commissie en beroepsgroep (vertegenwoordigd in de NVMM), vereist zijn. Het gaat in 3.2 over de vakinhoudelijke verantwoordelijkheid van moleculaire infectieziektendiagnostiek.</p> <p>Opleiding en competenties zijn inderdaad niet synoniem. Het behalen van een opleiding als arts-microbioloog of MMM-opleiding houdt echter in dat de competenties die benodigd zijn voor het uitvoeren van en verantwoordelijk zijn voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten, aanwezig zijn. M.a.w. door de opleiding zijn de benodigde competenties aanwezig.</p> |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | <p><i>vereiste opleiding, training en competentie voor de uitvoering van de medische laboratoriumdienstverlening die <u>voldoet aan de behoeften en eisen van de gebruikers</u>;</i></p> <p><i>g) <u>bewerkstelligen dat medisch advies wordt gegeven met betrekking tot de keuze van onderzoeken, het gebruik van de dienstverlening en de interpretatie van onderzoeksresultaten</u>;</i></p> <p>Aangezien “opleiding” en “competenties” geen synoniemen van elkaar zijn sluit de huidige conceptrichtlijn “Richtlijn voor Moleculaire diagnostiek van infectieziekten” niet naadloos aan bij de internationale ISO15189 richtlijn. Bovendien biedt ISO15189 expliciet de mogelijkheid van gedelegeerde verantwoordelijkheden en voor specifieke taken aangestelden zolang wordt voldaan aan de eisen van de gebruikers. Paragraaf 3.2 van de huidige conceptrichtlijn sluit in dit kader niet aan bij ISO15189 omdat niet zozeer de competenties als de functionaris als leidend wordt gemaakt. De aanbeveling van 3.2</p> |  | <p>Binnen de richtlijn moleculaire diagnostiek is gedelegeerde verantwoordelijkheid mogelijk mits de competenties aanwezig zijn. De arts-microbioloog blijft medisch-inhoudelijk verantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.</p> <p>Niet geheel duidelijk waar men het niet mee eens is.</p> <p>Het hebben van de vereiste competenties is inherent aan de functie van MMM en AM o.a. omdat nascholing vereist is, etc. Dit is opgenomen in de richtlijn in de toelichting (overwegingen), echter niet in de aanbevelingen.</p> <p>Het is een semantisch probleem. De NVKC geeft aan dat het om competenties dient te gaan. De NVMM geeft aan dat het geborgd is door de opleiding dat aan deze competenties is voldaan.</p> |
|--|---|--|--|

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  | <p>zou derhalve herschreven moeten worden als volgt:</p> <p><i><u>“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.”</u></i></p> <p>De aanbeveling ten aanzien van de eindverantwoordelijkheid (“<i>De arts-microbioloog is medisch eindverantwoordelijke voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.</i>”) is gezien bovenstaande en ISO15189 niet noodzakelijk. Aangezien er meer vormen van eindverantwoordelijkheid voor een laboratorium mogelijk zijn en binnen ISO15189 expliciet zijn toegestaan, zou dit statement</p> |  | <p>Nav het commentaar is de aanbeveling aangepast als volgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimale kwaliteitscriteria voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke voor eenvoudige moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis. De volgende beroepsgroepen voldoen aan de vereiste competenties:.....zie richtlijntekst</li> </ul> <p>Niet mee eens. In de microbiologie is de arts-microbioloog medisch eindverantwoordelijk voor de diagnosestelling van infectieziekten. Zie ook de reactie van IGZ: de arts is medisch eindverantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten. De arts-microbioloog kan zonder inhoudelijke verantwoordelijkheid ook geen consultvoering verrichten.</p> |
|--|--|--|---|

|           |  |  |   |
|-----------|--|--|---|
|           | <p>verwijderd moeten worden. Als alternatief zou het herschreven kunnen worden als <i>“De eindverantwoordelijke van het laboratorium moet vastleggen welke functionaris(sen samen) de vereiste competenties bezit(ten) en hoe wordt voldaan aan de behoeften van gebruikers en hoe wordt bewerkstelligd dat medisch advies wordt gegeven”</i>.</p>   |  |   |
| Pagina 34 | <p>Op pagina 34 (vanaf regel 681) staat in de aanbeveling dat de (dagelijkse) vakinhoudelijke verantwoordelijke voor (eenvoudige of complexe) moleculaire diagnostiek aan de volgende minimale kwaliteitscriteria dient te voldoen (verkort): registratie als MMM, of arts-microbioloog met aanvullende moleculaire biologische expertise. Wij vinden deze kwaliteitscriteria te beperkt geformuleerd. In algemene zin zou de verantwoordelijkheid ons inziens langs de lijn van opgedane competenties moeten liggen. Gezien de achtergrond van de richtlijn en het gegeven dat MMM en AM over de benodigde competenties beschikken is de gekozen benadering begrijpelijk en praktisch. Het is ons inziens</p> |  | <p>Zie eerder.</p> <p>Deze richtlijn moleculaire diagnostiek is er juist voor om nadere invulling te geven aan welke vereisten en competenties aanwezig dienen te zijn om deze taken als technisch en/of vakinhoudelijk verantwoordelijke te kunnen vervullen.</p> <p>De richtlijn H3 gaat over de complexe en eenvoudige moleculaire diagnostiek uitgevoerd op een microbiologisch laboratorium. POCT zie hoofdstuk 8.</p> |

|                  |   |   |  |
|------------------|---|---|--|
|                  | <p>echter onjuist om de verantwoordelijkheid uitsluitend te koppelen aan iemand met de (Nederlandse) opleiding tot MMM of AM. De benodigde competentie is immers niet noodzakelijkerwijs gekoppeld aan die specifieke vooropleidingen. Bovenstaande sluit in essentie aan op onze opmerkingen over sectie 3.2.</p> <p><i>“De eindverantwoordelijke van het laboratorium moet vastleggen welke functionaris(sen samen) de vereiste competenties bezit(ten) en hoe wordt voldaan aan de behoeften van gebruikers en hoe wordt bewerkstelligd dat medisch advies wordt gegeven”.</i></p> |   | <p>Zie eerder. Er is onderscheid tussen eindverantwoordelijke van het laboratorium en de medisch-inhoudelijke verantwoordelijkheid voor diagnosestelling. In de richtlijn gaat het om medisch-inhoudelijke verantwoordelijkheid.</p>   |
| NVMM             |   |   |  |
|                  |   | <p>Als minimaal kwaliteitscriterium voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke wordt gesproken over een ‘klinisch moleculair bioloog’ met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek. De titel klinisch moleculair bioloog is niet omschreven en het is niet duidelijk met welke achtergrond of opleiding je iemand als ‘klinisch moleculair bioloog’ kunt beschouwen en in hoeverre dit afwijkt van een MMM. Het voorstel is om deze omschrijving algemener te maken naar microbioloog/parasitoloog/moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek.</p> | <p>Bij een MMM zijn inderdaad de opleidingseisen en competenties geformuleerd in het beroepsprofiel en worden voor blijvende registratie nascholingseisen gesteld. De term ‘klinisch’ moleculair bioloog is inderdaad vaag. In de richtlijn wordt daarom gestreefd om bij niet -AM en niet -MMM (waarvoor opleiding en bijscholing criteria gelden), zoals moleculair- of klinisch microbioloog, competenties te definiëren.</p> |
| Blz 34 Regel 681 | Hier wordt geëist dat de  | Het is hier niet duidelijk welke competenties worden  | De medische verantwoordelijkheid ligt altijd bij de  |



|                                   |   |  |  |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Aanbevelingen                     | verantwoordelijkheid ligt bij een MMM of een arts-microbioloog mits deze gepromoveerd is op een moleculair onderwerp of een arts-microbioloog die wordt bijgestaan door een moleculair klinisch bioloog.                      | geëist. Kennelijk is kennis verkregen tijdens een promotieonderzoek op moleculair gebied voldoende als dit door een arts-microbioloog is gedaan. Omgekeerd volstaat een MMM zonder arts-microbioloog terwijl bij het beroepsprofiel van de MMM door de NVMM de complementariteit met de arts-microbioloog nadrukkelijk benoemd wordt. Waarom volstaat een promotieonderzoek op moleculair gebied en ervaring met diagnostiek niet?   | arts-microbioloog (zie laatste aanbeveling 3.2).<br><br>Vakinhoudelijke verantwoordelijkheid van de moleculaire diagnostiek kan bij de arts-microbioloog liggen indien deze gepromoveerd is op een moleculair onderwerp en aantoonbaar frequent en recente nascholingen volgt op het gebied van moleculaire diagnostiek. |
| Blz 35 Regel 681<br>Aanbevelingen | Bij medische verantwoordelijkheid wordt de medische eindverantwoordelijkheid expliciet bij een arts-microbioloog geplaatst.   | Ik denk niet dat een richtlijn voor moleculaire diagnostiek de plek is om vast te stellen welke medische specialisten waarvoor verantwoordelijk zijn.  | Dit is toegevoegd ter verduidelijking.   |
| p.34                              | Minimale kwaliteitscriteria voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke voor complexe moleculaire diagnostiek  | Zoals het er nu staat moet de arts-microbioloog, naast specifieke moleculaire deskundigheid, zich ook periodiek nascholen. Waarom staat dit niet bij de MMM-er? Die zal zijn/haar deskundigheid toch ook met nascholing op peil moeten houden? Het staat wél bij de MMM-er die samenwerkt met de arts-microbioloog, wat inconsequent is. Ik zou dit bij de individuele personen weghalen en gewoon onder de drie opties voor vakdeskundigen bij een complexe techniek zetten dat in alle gevallen deze personen zich moeten laten nascholen. | De MMMer moet voor het behoud van zijn registratie per definitie nascholen. Dit is inherent aan de titel. Bij de arts-microbioloog is moleculaire diagnostiek een aanvullend specialisme. Vandaar dat extra expertise wordt vereist.   |
| Regelnr.208                       | of eventueel: een registratie als arts-microbioloog en samenwerking met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek. Frequente en recente nascholing op het gebied van moleculaire | Een klinisch moleculair bioloog heeft altijd ervaring in de moleculaire diagnostiek, maar niet altijd in de microbiologie. Voorstel tekst:<br>of eventueel: een registratie als arts-microbioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek en samenwerking met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring binnen de microbiologie. Frequente en recente nascholing   | Zie hoger.   |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|   | diagnostiek is voor beiden noodzakelijk;  | op het gebied van moleculaire diagnostiek is voor een arts-microbioloog noodzakelijk, en op het gebied van de medische microbiologie voor de klinisch moleculair bioloog;  |   |
| R208  |   | Bij frequente en recente nascholing moet er naar onze mening aangegeven worden dat dit aantoonbaar moet zijn (net als in de voorgaande zin).   | Aangepast.  |
| P34, aanbeveling verantwoordelijk voor complexe diagnostiek | Tekst:<br>arts-microbioloog in samenwerking met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek. | Feedback: klinisch moleculair bioloog is wellicht te breed benoemd<br>Argumentatie: Een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek is nogal een vreemde overweging. Een moleculair bioloog juist klaar met de opleiding/promotie onderzoek kan bijvoorbeeld meer ervaring hebben in de moleculaire microbiologie als een moleculair bioloog welke jarenlang in de genetica werkt, maar geen ervaring heeft met microbiologie.<br>Immers: in bv genetica wordt heel anders gewerkt dan in de microbiologie (gelet op doorlooptijden, contaminatie, etc)<br>Voorstel: moleculair bioloog met ervaring in de microbiologie. | Klinisch moleculair bioloog is inderdaad een breed begrip. Vandaar dat aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek en nascholing een vereiste is.<br><br>“van infectieziekten’ ter verduidelijking toegevoegd. |
| P 34. Kader   | Registratie als MMM   | Net zoals voor de moleculair bioloog en AM, is het ook voor de MMM wenselijk dat frequente en recente nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek noodzakelijk is. Dit is uiteraard een vereiste bij herregistratie als MMM, maar gezien de lange termijn die hiervoor staat (5 jaar) zou dit een goede aanvulling zijn.  | Niet nodig. Is inherent aan de functie.   |
| p.34 kader  | Moleculaire diagnostiek onder auspiciën van een MMM-er in de vorm van consultancy   | Het is onduidelijk of deze consultancy ook beschikbaar is. Staat nergens op de site vermeld en ook is onduidelijk waarom dit zou moeten bij een  | Zie boven.<br><br>Voor consultancy informeren bij collega’s,  |

|   |  |   |  |                                   |
|---|--|---|--|-----------------------------------|
|   |  |   | POC-test. Beoordeling van een POC-test hoeft toch niet door elk lab afz onderlijk te gebeuren?   | bijvoorbeeld bij de WMDI of NVMM. |
| p.35 kader  | De arts-microbioloog is medisch eindverantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten |   | De medische eindverantwoordelijkheid ligt altijd bij de hoofdbehandelaar. De arts-microbioloog is medisch inhoudelijk verantwoordelijk voor de moleculaire diagnostiek dat is iets anders dan medisch eindverantwoordelijk zijn.   | Aangepast.                        |
| 34-681  | Wat is klinische verantwoordelijkheid t.o.v. medische verantwoordelijkheid?                              |   | Technische verantwoordelijkheid voor complexe moleculaire diagnostiek ligt bij een bewezen competente moleculair bioloog (publicaties/nascholing) zoals een MMM-er. Wat het verschil is tussen klinische verantwoordelijkheid en medische verantwoordelijkheid is mij, ook na overleg met verschillende collegae, onduidelijk. Dus ik kan niet beoordelen of de aanbeveling adequaat is. De omschrijving bij "professioneel perspectief" geeft m.i. wel duidelijk weer wat er bedoeld wordt. Hier worden competenties genoemd i.p.v. titels wat adequater en duidelijker is. | Ter kennis genomen.               |
| <b>4.1 Wat zijn de ruimtelijke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?</b> |  |   |  |                                   |
| NVMM  |  |   |  |                                   |
| Pagina 36, tabel over ruimten   | PCR-ruimte 2b  | Een ruimte voor de combinatie van nucleinezuuramplificatie en detectie in een afgesloten compartiment, zoals een gesealde plaat bij real-time PCR of gesloten | Is Dit dezelfde laten, regels oude richtlijn aanhouden. Recent zijn er meldingen geweest over dat de seals aan sloten van de platen en voor besmettingen zorgen. Als de ruimte "3a" veranderd in ruimte "2b", kan dit voor verwarring zorgen. Bovendien is heeft het een aanleiding om minder strikt om te gaan met de ruimtes waarin wel amplificaten gemaakt worden (en dus ook een besmetting kunnen veroorzaken).  | Wordt niet aangepast. Zie eerder. |

|                                     |  |   |  |   |
|-------------------------------------|--|---|--|---|
|                                     |  | automatische systemen.  |  |   |
| Blz 37 regels 705 t/m 709           | Het effect van de verschillende randvoorwaarden is nooit onderzocht en zal nooit onderzocht worden omdat zoiets niet kan.                                    | Het is waar dat er veel meer publicaties zijn over hoe PCR contaminatie zou moeten worden voorkomen dan er zijn gepubliceerd met daadwerkelijk onderzoek, maar het is niet nul, bijvoorbeeld Scherczinger et al. Journal of Forensic Sciences, 1999. De opmerking dat de randvoorwaarden niet onderzocht kunnen worden lijkt mij onjuist, het is zelfs betrekkelijk eenvoudig. Alleen al in Nederland worden in veel laboratoria veel PCR's uitgevoerd onder omstandigheden die niet voldoen aan deze conceptrichtlijn. Heel vaak is er slechts sprake van een eenvoudige fysieke scheiding tussen een pre-PCR en post-PCR ruimte, zonder luchtcontrole of éénrichtingsverkeer. Ook bij deze PCR's worden negatieve controles meegenomen en uit deze controles blijkt, zo is mijn ervaring, dat de bevindingen van Scherczinger et al. kloppen. |  | Van de richtlijnen afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd. |
| P41, aanbeveling PCR-ruimte 1 en 2b | Tekst:<br>De afwerking van de ruimte is glad, afneembaar en uitgevoerd met niet absorberende materialen die bestand zijn tegen de toe te passen chemicaliën; | Feedback: Gaat te ver in deze richtlijn en is niet noodzakelijk<br>Argumentatie: in PCR-1 wordt over het algemeen in een PCR kabinet of LAF-kast gewerkt, waarom zou er dan nog gladde wanden moeten zijn om eventueel af te kunnen nemen? Voor PCR2b geldt: hier worden alleen in <u>afgesloten</u> platen/strips de amplificatie processen (PCRs) uitgevoerd. De kans op contaminatie in deze ruimte vanwege eventueel gescheurde platen is nihil. Het opnemen van de eis dat deze ruimten uit gladde, afneembare wanden moet bestaan lijkt ons daarom ook niet reëel.<br>Voorstel: dit stuk uit de richtlijn te halen  |  | Zie eerder.   |
| 36/737                              |  | Zie boven voor argumentatie. Kweeklaboratoria   |  | Oneens. Zie eerder.   |

|             |                           |  |   |
|-------------|---------------------------|--|---|
|             |                           | zouden niet per definitie nivo3 moeten krijgen, maar het lab zou voor deze ruimten zelf het risico moeten bepalen. (zie nogmaals mijn argumentatie mbt virale kweek).  | Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd.   |
| P. 36 kader | Uitgangsvragen            | In deze paragraaf wordt eigenlijk alleen beantwoord wat de ruimtelijke en logistieke randvoorwaarden zijn voor het uitvoeren van complexe moleculaire diagnostiek.<br>Het zou wenselijk zijn als er ook aanbevelingen worden opgesteld voor het uitvoeren van eenvoudige moleculaire diagnostiek. Bijvoorbeeld voor laboratoria waar alleen een GeneXpert of een Cobas Liat staat en er verder geen moleculaire diagnostiek wordt uitgevoerd en je dus ook geen PCR ruimtes 1-3 zult hebben.   | Apparatuur voor eenvoudige moleculaire diagnostiek, waarbij geamplificeerde materialen niet vrij kunnen komen, kunnen geplaatst worden in een ruimte met PCR-niveau 2. Dit is uit de richtlijntekst af te leiden.   |
| P. 36 kader | Definities/ PCR-ruimte 2b | Waarom is er voor gekozen om ruimte 3a te wijzigen naar ruimte 2B? Dit creëert een soort van schijnveiligheid. Hoewel er in normale situaties sprake is van een afgesloten compartiment, zien we in de praktijk regelmatig dat het toch niet altijd gesloten is. Bijvoorbeeld niet goed plakkende seals, PCR platen met gaten etc. In dergelijke voorkomende gevallen, dient men er rekening mee te houden dat er wel degelijk dan sprake kan zijn van hoge concentraties nucleïnezuren en dat dit dan (tijdelijk) als een PCR ruimte 3 moet worden beschouwd met alle mogelijke maatregelen om contaminatie van de rest van het lab te voorkomen. Behouden van de ruimte 3A heeft dus de voorkeur. Verder brengt deze wijziging een hoop administratief werk met zich mee aangezien diverse kwaliteitsdocumenten dan gewijzigd zullen moeten gaan worden. | Wordt niet aangepast. Zie eerder.<br><br>In de richtlijn gaan we er van uit dat gesloten systemen ook daadwerkelijk gesloten zijn en dus geen geamplificeerd materiaal vrij komt.<br><br>De commissie gaat er van uit dat niet goed plakkende seals ect. Uitzonderingen zijn. |
| P38, r 834  | Luchtstromen              | In de dagelijkse praktijk hebben de meeste   | De commissie stelt geen voorwaarde aan  |

|           |   |  |  |
|-----------|---|--|--|
|           |   | <p>laboratoria in Nederland één luchtbehandelingsysteem voor alle laboratoria. Omdat er vaak geen drukhiërarchie is tussen de verschillende labs, lijkt het risico op contaminatie klein maar kan dat niet worden uitgesloten omdat in de praktijk labs toch met elkaar in verbinding staan via een luchtbehandelingssysteem.</p> <p>Alleen voor BSL-3 labs is er vaak een apart luchtbehandelingssysteem.</p> <p>Een aanpassing aan dergelijke systemen brengt vaak extreem hoge kosten met zich mee.</p> <p>Heroverweging van deze aanbeveling is zeer wenselijk gezien de voorziene kosten en het ontbreken van evidence voor een dergelijke aanbeveling.</p> | <p>luchtbehandelingsystemen. De voorwaarde wordt echter wel gesteld dat de lucht niet van ruimte 3 naar ruimte 2 naar ruimte 1 wordt geblazen. Het ventilatiesysteem moet zodanig worden ingericht dat contaminatie niet via deze manier plaats kan vinden.</p> <p>Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd.</p> |
| 41 -870   | <b>Aanbeveling: plaats geïntegreerde systemen die gebruikt worden voor patiëntenmaterialen niet in een PCR ruimte 3</b> | De bacteriologie is geclassificeerd als een ruimte 3 en daarmee gelijk gesteld aan ruimtes waar met amplimeren worden gewerkt. De bacteriologie vormt echter alleen een risico voor kweekbare targets. Bijvoorbeeld een Influenza-test kan veilig op het bacteriologisch laboratorium verricht worden, een MRSA-test niet.   | Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd.  |
| 1         | '-  | Verbouwingen worden niet genoemd en die kunnen wel relevant zijn. Dit kan leiden tot aanzienlijke kosten.  | Staat er wel. Zie implementatiehoofdstuk.  |
| 40-870    | Ik mis in de aanbevelingen waarvoor de ruimtes gebruikt moeten worden   | Zoals het er nu staat moet je de ruimtes hebben, maar is het niet verplicht ze te gebruiken.   | Deze uitgangsvraag gaat over de ruimtelijke randvoorwaardes. In de inleiding staat waarvoor de ruimtes gebruikt worden.  |
| P36, r692 | 'in staat om één of enkele..'   | Verwijder 'één of' Het is namelijk vrijwel onmogelijk (en ook niet relevant) om één kopie te detecteren.   | Wordt niet aangepast.  |
| P36       | Definities ruimten  | Er wordt geen rekening gehouden met de mogelijkheid dat ruimtes nog verder gedifferentieerd zijn. In ons laboratorium zijn er 5  | De aanbevelingen gaan over minimale eisen. Meer mag altijd.  |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  | afgescheiden ruimtes. Moeten we daar nu zelf bij verzinnen welke functies en dus PCR ruimte nummers erbij gaan horen?  |   |
| P37, r726  | 'het onderhoud en kalibratie van extra kleine apparaten'   | Hoe zo levert genoemde 'extra kosten' op? Aan wat voor 'extra kleine apparaten wordt hier gedacht?   | Omdat apparatuur van de ene ruimte naar de andere ruimte meegenomen mag worden.<br><br>Pipetten, rekken, vortex-apparaat, hitteblokken ect.   |
| P38, r770-775  | Geïntegreerde systemen   | Wanneer een gesloten geïntegreerd systeem in een post-amplificatie ruimte staat dan is er toch juist géén extra kans op contaminatie ??  | Ja, dat is zo. Echter dat betekent dat laboratoria die alleen gesloten systemen hebben een ruimte 2b en 3 nodig zouden hebben. Nu volstaat een ruimte 2. Dit heeft ook consequenties voor de workflow, i.e. men mag niet meer op dezelfde dag van ruimte 3 naar ruimte 2. |
| P39, r812  | 'Een gang is niet geschikt als kapstokruimte'  | Eens met het gestelde. Echter in een PCR ruimte 1, die volledig geïsoleerd ligt van alle andere moleculaire ruimtes, is het nog veiliger om helemaal géén labjassen te gebruiken, vooropgesteld dat mensen die er werkzaam zijn niet in andere laboratoriumruimtes zijn geweest die dag. Zie ook p43, vanaf r901, paragraaf 'Eénrichtingsverkeer personen' | Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd. Dit zijn uitzonderingen.  |
| <b>4.2 Wat zijn de logistieke randvoorwaarden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek van infectieziekten?</b> |  |  |   |
| NVMM   |  |  |   |
| 960  | Eénrichtingsverkeer laboratoriumuitrusting en materialen<br>☑ Reagensbereidingen uit PCR-ruimte 1 en hun transportmiddelen mogen worden uitgewisseld op gelijk | Aankweken/broths worden regelmatig gebruikt voor het opsporen van bijv. resistentiemechanismen (denk aan VanA/B pcr's , carbapenemase genen etc.). In essentie zijn dit opgekweekte micro-organismen. Dit is onhandig en ongewenst om die op 1 lijn te stellen met bijv. amplificaten. Opkweek van broth's en DNA isolatie op geautomatiseerde             | Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd. Er moeten wel maatregelen zijn genomen ter preventie van contaminatie en/of het moet aantoonbaar zijn dat contaminatie niet optreedt bij deze werkwijze.  |

|                           |  |  |   |
|---------------------------|--|--|---|
|                           | <p>niveau of getransporteerd naar een PCR-ruimte 2 of 3</p> <p>☒ 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.</p> <p>☒ Bekend sterk positieve materialen, <b>bijvoorbeeld opgekweekte micro-organismen</b>, amplificaten en plasmiden mogen zich alleen in PCR-ruimte 3 bevinden en daar worden gebruikt.</p> | <p>systemen die geplaatst worden in pcr 3 ruimten lijkt me niet altijd haalbaar en stelt labs ook voor extra kosten.</p> <p>In H5.1 staat weliswaar dat micro-organismen wel verdund in PCR 2 ruimten verwerkt mogen worden. Dat is voor broth's echter geen oplossing omdat ophoping juist de bedoeling is om de sensitiviteit te verhogen.</p> <p>Ik denk dat verwerking van aankweeksels (<u>alleen de extractie</u>) ook goed mogelijk is in ruimte 2b.</p>  |   |
| Blz 43 regels 902 t/m 903 | <p>Personen zijn vectoren voor contaminanten en mogen daarom niet binnen dezelfde werkdag van ruimten met een hoger contaminatierisico naar ruimten met een lager PCR contaminatie risico.</p>   | <p>Een zeer strikte maatregel die niet gebaseerd is op bewijs. Prima als de verantwoordelijken dat in hun eigen laboratorium zo willen maar om het dwingend voor te schrijven aan de rest, dan moet daadwerkelijk bewijs worden aangedragen. Zie mijn eerdere opmerking dat het vergaren van dit bewijs niet onmogelijk is. Na het openen van epjes of een plaat met PCR producten zijn de handen, met name de vingertoppen, vrijwel altijd besmet. Handschoenen uitdoen of handen wassen neemt de contaminatie weer weg. Het is mij niet duidelijk waarom dan nog eens een nacht moet worden gewacht. Hoe strikter de maatregel hoe hoger de eis die mag worden gesteld aan de mate van bewijs. Als uit een risicoanalyse, een controlekaart waar ook de NTC's staan, blijkt dat er geen probleem is, dan is er ook geen probleem. Risicoanalyse zou moeten volstaan.</p> | <p>Is genuanceerd.</p> <p>Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd.</p> |
| 216                       | Eénrichtingsverkeer personen   |  | Is aangepast. Zie eerder.   |



|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
|   | <p>☒ Volg een unidirectionele workflow: na handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 2 mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 1 binnengaan.</p> <p>☒ Na handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 3 mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 2 of 1 binnengaan.</p> | <p>Het niet meer mogen betreden van ruimte 1 na bezoek van ruimte 3 dezelfde dag is een redelijke eis.</p> <p>Echter het niet toestaan van het verplaatsen van ruimte 3 naar 2 en van ruimte 2 naar 1 op éénzelfde dag heeft een zo grote invloed op de bedrijfsvoering dat dit op zijn minst een evidence-based maatregel zou moeten zijn. Aangezien het dat niet is het voorstel om de éénrichtingsverkeer eis te beperken tot ruimte 1 en 3. Ook in andere richtlijnen voor moleculaire diagnostiek (bv de Belgische richtlijn: Acta Clinica Belgica, 2011; 66-1) wordt slechts aanbevolen het “traffic” van post-PCR naar pre-PCR te “minimaliseren”.</p> |  |
| R216  | Een-richtingsverkeer personen   | Er wordt aangegeven dat het niet meer toegestaan is om na het verrichten van handelingen in een PCR 3 ruimte, niet meer PCR ruimte 1 of 2 te betreden. Naar onze mening zou dit alleen zo moeten zijn wanneer er post-amplificatie gerelateerde handelingen zijn verricht.  | Is aangepast. Zie eerder.  |
| R216  | Een-richtingsverkeer uitrusting en materialen   | Het 3 <sup>e</sup> punt betreffende sterk positieve materialen zoals plasmiden en gekweekte materialen lijkt in tegenstelling te zijn met het betreffende punt onder 5.1. Graag bij beide vermelden dat de monsters na verdunning wel in PCR ruimte 2 verwerkt en bewaard kunnen worden.  | <p>Dit staat er al:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> |
| P44, aanbevelingen eenrichtingsverkeer personen | <p>Tekst:</p> <p>Na handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 3 mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 2 of 1 binnengaan.</p>  | <p>Feedback: PCR-ruimte 2 moet hier zijn: in ieder geval PCR-ruimte 2a</p> <p>Argumentatie: Als een analist alleen in 2b heeft gewerkt, waar niets anders gebeurt dan <b>gesloten</b> amplificatie/detectie, en enkel bezig is met uitslagen en administratieve afhandelingen, dan kan het prima zijn dat de analist PCR-ruimte 1 nog in gaat. Dit zou dan wel moeten worden opgenomen in een risico-</p>   | <p>Is aangepast.</p> <p>Men mag niet van 3 naar 2. Van 2 naar 1 wordt ten strengste afgeraden.</p>   |

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
|   |   | inventarisatie.<br>Voorstel: bij deze aanbeveling onderscheid maken tussen PCR 2a en PCR 2b   |  |
| P44, aanbevelingen eenrichtingsverkeer laboratoriumuitrusting en materialen | Tekst: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagensbereidingen uit PCR-ruimte 1 en hun transportmiddelen mogen worden uitgewisseld op gelijk niveau of getransporteerd naar een PCR-ruimte 2 of 3</li> <li>• 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.</li> </ul> | Feedback: hier staat genoemd dat deze zaken <u>mogen</u> worden uitgewisseld of getransporteerd naar een andere PCR-ruimte<br>Argumentatie: als iets <u>mag</u> dan hoeft het ook niet in de richtlijn te staan. In dit geval maakt het dus kennelijk niet uit wat er besloten wordt.<br>Voorstel: anders omschrijven of er uit laten   | Niet eens. Is een gevolg van het eenrichtingsverkeer.  |
| P45, Inrichting onderzoeksprocedures  | Tekst:<br>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.  | Feedback: een algemene kreet/opmerking, welke niet zozeer met moleculaire diagnostiek te maken heeft.<br>Argumentatie: deze opmerking betreft elke (sub-)afdeling van ieder laboratorium en is afhankelijk van hoe een ieder wil werken. Dit heeft met lean te maken en het lean moeten werken hoeft zeker niet in de richtlijn te worden opgenomen.<br>Voorstel: verwijderen uit richtlijn | Oneens. De reden is hier niet zozeer het lean principe maar het principe dat door minder bewegingen en transport de kans op contaminatie verminderd wordt. |
| 44/940  |   | Inrichting onderzoeksprocedure: Dit lijkt veel meer een LEAN advies. Volgens mij valt dit buiten de   | Oneens. Zie hierboven.   |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 44/960      |  | <p>scope van deze richtlijn.</p> <p>Tabel met aanbevelingen: i) Veel controles bestaan uit opgekweekte materialen. Volgens deze richtlijn moeten die worden vervaardigd in een nivo 3 ruimte, maar mogen vervolgens niet meer terug naar een nivo 2 ruimte. Ze zouden dan ook niet gebruikt kunnen worden. Beter is dus te stellen dat materialen die als controle gebruikt worden teruggebracht moeten worden naar aanvaardbare concentraties voordat ze naar een nivo 2 ruimte gebracht worden. Daarmee is er dus weldegelijk transport toegestaan van materiaal van ruimte 3 naar 2 (of zoals ik voorstelde, geef een kweeklab niet nivo 3)....</p> <p>ii) Waarom plasmiden hier uitsluiten. Het gaat er niet om dat het een plasmide is, maar de concentratie is van belang. Voldoende verdunde plasmide is prima te gebruiken..!!</p> <p>Nogmaals: deze hele discussie gaat voorbij aan het feit dat je ook op verantwoorde wijze met sterk positieve materialen moet kunnen omgaan.... Amplicons is een heel ander verhaal !!</p> | <p>Klopt. Dit is helaas onvermijdelijk.</p> <p>Dit staat in aanbeveling van 5.2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>In de overwegingen is de volgende tekst toegevoegd:</p> <p>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.</p> <p>We sluiten plasmides niet uit. Deze moeten echter teruggebracht worden naar een aanvaardbare concentratie.</p> <p>Deze richtlijn gaat over patiëntendiagnostiek en niet over moleculaire research.</p> |
| P 43, r 902 | Personen zijn vectoren voor contaminanten en mogen daarom niet dezelfde werkdag van ruimten met een hoger contaminatierisico naar ruimten met een lager PCR contaminatie risico. | Howel men zou kunnen redeneren dat dit het geval is, ontbreekt de evidence hiervoor volledig. Diverse Nederlands laboratoria hebben laten zien, dat ook zonder handhaving van strikt eenrichtingsverkeer, je op een nette wijze moleculaire diagnostiek kunt verrichten zonder contaminatie.  | Is aangepast.   |

|             |   |   |   |
|-------------|---|---|---|
|             |   | Deze aanbeveling heeft grote gevolgen voor bijvoorbeeld (weekend)diensten, waarbij het inzetten van moleculaire sneltesten vaak gebeurt door analisten die ook bacteriologie doen. Dit zou niet meer kunnen volgens deze richtlijn. Immers zij zijn dan in een ruimte 3 (= kweeklab) geweest en mogen dan niet meer terug naar ruimte 2. Deze aanbeveling dient heroverwogen te worden. |   |
| P 44, r 937 | De meest geschikte locatie voor de (tijdelijke) opslag van commerciële kits is de ruimte waar ze gebruikt gaan worden.  | Er zijn diverse voorbeelden te geven waar dit niet het geval zal zijn. Beter zou zijn om dit te wijzigen in: "... een ruimte waar het risico op contaminatie zo laag mogelijk is".  | Tekst is aangepast als volgt:<br>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. |
| P 45, kader | Bekend sterk positieve materialen....   | In de vorige richtlijn stond benoemd dat sommigen van deze materialen na een aanvaardbare verdunning wel terug mogen naar ruimte 2. Dat staat hier op deze pagina niet benoemd. Dit is wel een wenselijke aanvulling omdat op deze wijze vaak positieve controle materialen worden gemaakt. Overigens staat op pagina 49 wel dat dat mag. Dit maakt het verwarrend.                     | Stond reeds in 5.1. Staat nu ook in 4.2.  |
| 870         | Laboratoriumuitrusting en materialen zijn ruimtegebonden met uitzondering van producten verkregen in PCR-ruimte 3*.   | Dit is (lijkt) in tegenstelling te zijn met 843-848: Daarom is het van belang 847 amplificaten of micro-organismen binnen de PCR-ruimte 3 te houden   | Correct opgemerkt. "hoog contaminatierisico" toegevoegd.  |
| 960         | 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. • Na handelingen te hebben | Grootste risico op contaminatie komt van geamplificeerd DNA (of kweek), niet van handelingen met direct (ongeamplificeerd) patientenmateriaal.<br><br>Voorstel om dit te herformuleren:<br>na laboratorium handelingen te hebben verricht in  | Aangepast.  |

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
|  | verricht in een PCR-ruimte 3 mag men dezelfde dag geen PCRruimte 2 of 1 binnengaan.     | een PCR-ruimte 2b mag men dezelfde dag geen PCR-ruimte 1 binnengaan. • Na laboratorium handelingen te hebben verricht in een PCR-ruimte 3 mag men dezelfde dag geen PCR ruimte 2 of 1 binnengaan  |   |
| <b>5.1 Wat is het beleid rond algemene, ruimteoverstijgende handelingen in een laboratorium voor de moleculaire diagnostiek van infectieziekten?</b> |   |   |   |
| NVMM   |   |   |   |
| R221   | Varia   | Het is niet nodig/gewenst om bij het verlaten van een ruimte de handen zowel te reinigen als te desinfecteren. Zie ook WIP richtlijn Microbiologische veiligheid in diagnostische laboratoria.  | Overgenomen.  |
| R221   | Varia   | Het bevatten van kleine apparatuur op iedere inperkingsplek is naar onze mening iets wat thuis hoort in de algemene tekst ipv de normtekst zelf.  | Oneens. Dit is bewust in de aanbevelingen gezet als maatregel ter preventie van contaminatie.                                     |
| R221   | Varia   | Onder het laatste punt: aanvaarbare vervangen door <u>aanvaardbare</u>  | Aangepast.  |
| P49, aanbevelingen varia   | Tekst:<br>Reinig en desinfecteer de handen voor het verlaten van een PCR-ruimte 2 of 3. | Feedback: dit is niet volgens de WIP-richtlijn<br>Argumentatie: De WIP richtlijn Handhygiene zegt "Pas op niet-zichtbaar verontreinigde handen bij voorkeur handdesinfectie toe." en "Pas na het wassen van de handen met water en zeep géén handdesinfectie toe."<br>Voorstel: wijzig 'reinig EN desinfecteer' naar 'reinig OF desinfecteer' | Aangepast.  |
| 972  | laboratorium voor moleculaire diagnostiek   | 5.1 specifiek voor moleculaire diagnostiek  | Aangepast.  |
| P49 r1122  | Aanbevelingen   | 'Draag altijd een labjas in een mol laboratorium': Zie bovenstaande over ruimte 1. Escape: Ruimte 1 is geen 'moleculair laboratorium' maar een bufferruimte'  | Het dragen van een labjas in PCR-ruimte 1 wordt wel aanbevolen wegens beperken van naar binnen nemen van mogelijke contaminaties. |
| <b>5.2 Wat is het beleid rond niet-bevoegde personen om een laboratorium voor de diagnostiek van</b>   |   |   |   |

| infectieziekten te betreden?   |                                  |  |               |
|--|----------------------------------|--|---------------|
| NVMM   |                                  |  |               |
| 50/1133  |                                  | <p>Bevoegd personeel is volgens mij personeel dat bevoegd is verklaard door de afdeling. Zij mogen zelfstandig de laboratoria betreden. Niet-bevoegd personeel is personeel dat niet door het lab bevoegd is verklaard. Zij mogen niet zelfstandig het lab betreden, of alleen onder verantwoordelijkheid van het laboratorium. Je sluit anders een hoop mensen op voorhand uit. Denk bv aan Afdelingshoofd, calamiteitenploeg, biologische veiligheidsadviseur, administratief personeel.</p> <p>Mijn probleem met de huidige formulering is dat je dus voor iedereen die niet direct deelneemt aan het proces je een enorme administratie moet gaan bijhouden.</p> <p>Stel je hebt een vaste schoonmaker goed geïnstrueerd. Maak hem dan bevoegd en dan is alles verder afgedekt. Nu moet ik dus continu gaan beschrijven wat deze persoon wel of niet kan. Zelfde geldt voor stagairs, studenten etc. Na een inwerkperiode wil ik ze bevoegd kunnen verklaren waarna ze zelfstandig aan het werk kunnen gaan....</p> <p>Uiteindelijk bepaalt het lab wie wel en niet bevoegd is..!!</p> | Is aangepast. |
| 974  | laboratorium voor de diagnostiek | 5.2 niet specifiek voor moleculaire diagnostiek, maar voort het hele MML . Is dat de bedoeling?  | Aangepast.    |
| <b>6.1 Wat is het beleid rond schoonmaak in een laboratorium voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten?</b> |                                  |  |               |
| NVMM   |                                  |  |               |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| P53, r1269  | Vals positieve uitslagen  | Verkeerde vertaling van “false positive”. Dit moet zijn “fout positieve uitslagen”.   | Aangepast   |
| Blz 53 Regel 1269   | vals positieve uitslagen  | Moet zijn: fout positieve uitslagen   | Aangepast.  |
| P54, aanbeveling schoonmaakmiddelen   | Tekst:<br>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. | Feedback: dit is een kennishiaat (zoals wordt aangegeven)<br>Argumentatie: als er naar het idee van de auteurs onvoldoende bewijs (kennishiaat) is van het effect van schoonmaakmiddelen, kan het dan wel als aanbeveling worden opgeschreven?<br>Voorstel: overweeg of het zinvol is om deze aanbeveling op te nemen, juist vanwege de kennishiaat | Het is bekend dat chloor DNA afbreekt. Niet alles kan echter met chloor schoon gemaakt worden. Dit is inderdaad een kennishiaat. Juist daarom is het op deze manier geformuleerd. Tekst blijft gehandhaafd. |
| 52/1275   |   | Tabel aanbevelingen: Afspraken met schoonmaak bedrijf vastleggen. Vaak is deze DVO centraal opgesteld door divisie of cluster etc. Dit is echter al gecovered in de ISO.  | In de richtlijn wordt verduidelijkt op welk gebied de afspraken vastgelegd moeten worden voor een laboratorium moleculaire diagnostiek van infectieziekten.   |
| P 53, kader   | Maak apparatuur....   | Deze aanbeveling is in tegenspraak met het kennishiaat dat op de volgende pagina wordt genoemd. Herformulering is wenselijk.  | Zie eerder.   |
| 1273  | Leg gemaakte afspraken met een schoonmaakbedrijf vast in een DVO (Dienst-VerleningsOvereenkomst)  | Afspraken maken oke, hier een DVO voor eisen gaat te ver  | Aangepast.  |
| P52, r1212  | ‘maar kunnen DNA en RNA op vloeren en tafels  | Vervangen door: ‘maar DNA en RNA op vloeren en tafels kunnen ook  | Aangepast.  |
| P52, r1231- 1246  | Laboratoriumruimten   | Hoezo valt dit onder ‘professioneel perspectief’?<br>En deze hele paragraaf, of zelfs dit hele hoofdstuk zou mogelijk geïntegreerd kunnen worden in hst 5 , in plaats van er een apart hoofdstuk van maken...   | Dit hoofdstuk gaat specifiek over schoonmaak. Wordt niet aangepast.   |
| <b>7.1 Op welke wijze kan men de betrouwbaarheid van een moleculaire bepaling borgen?</b> |   |   |   |
| NVMM  |   |   |   |

|                           |  |  |  |
|---------------------------|--|--|--|
|                           |  | <p>Als prestatiecriteria wordt het begrip detectielimiet opgenomen. Alhoewel we toejuichen dat van de moleculaire bepalingen de detectielimiet bekend is gaat dit in de praktijk voor een paar problemen zorgen. Voor veel moleculaire targets zijn geen internationale standaarden beschikbaar waaraan e.e.a. <u>gecalibreerdgekalibreerd</u> kan worden. Het ligt voor de hand om de detectielimiet te relateren aan bijv. 'colony forming units' maar ook dan loop je tegen problemen aan met niet-kweekbare micro_organismen. Bovendien worden sommige bepalingen uitsluitend uitgevoerd op reinkweken van micro_organismen waarbij dusdanige hoeveelheden uitgangsmateriaal beschikbaar is dat de detectielimiet in het geheel niet van belang is. Het voorstel is om de detectielimiet alleen als parameter op te nemen indien dit daadwerkelijk van belang is èn als deze objectief vastgesteld kan worden.</p> | <p>Aanbeveling is aangepast door 'indien mogelijk' toe te voegen. Hierbij gaan we echter wel van uit dat laboratoria de detectielimiet van hun bepalingen wel bepalen als dat mogelijk is. Het is echter aan een laboratorium zelf om de eisen betreffende de detectielimiet vast te stellen.</p>  |
| Blz 56 Regel 1373 en 1374 | Een positieve controle wordt meegenomen om het hele proces, van isolatie tot detectie, te controleren. | Afhankelijk van het soort klinisch materiaal kan een DNA isolatie gecontroleerd worden door het DNA te meten.  | Een positieve controle dient alleen om de isolatie te controleren maar ook de PCR. Controle op de DNA-isolatie door het DNA te meten is iets anders.   |
| Algemeen                  | Tekst:<br>Alles over validatie/verificatie   | <p>Feedback: Het hele deel over validatie/verificatie is ook in de ISO geregeld</p> <p>Argumentatie: Omdat dit ook al in de ISO wordt beschreven, is het niet noodzakelijk om hier weer zo uitgebreid op in te gaan. De belangrijkste punten is prima, met een verwijzing naar de ISO. In hoofdstuk 8 (point of care testing) is dit ook zo gedaan.</p> <p>Voorstel: een verwijzing maken naar de ISO 15189 richtlijn en eventueel specifieke aanbevelingen opnemen in de huidige richtlijn</p>  | <p>In de richtlijn is juist getracht om specifiek te benoemen welke minimale criteria vereist zijn bij de validatie/verificatie van moleculaire testen. Dit is gedaan omdat in de ISO 15189 criteria staan die deels niet van toepassing zijn voor moleculaire testen. De werkgroep probeert juist wel meer duidelijkheid te scheppen.</p> <p>In het professioneel perspectief wordt verwezen naar de ISO 15189.</p> |



|                       |  |   |  |
|-----------------------|--|---|--|
|                       |  |   | Tekst blijft gehandhaafd.  |
| P57, regels 1398-1400 | <p>Tekst:<br/>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.</p> | <p>Feedback: dit is afhankelijk van de test en invulling op het laboratorium<br/>Argumentatie: bij de meeste assays is het gros van wat getest wordt aan klinische materialen negatief. Bij deze assays hoeft er ook niet per se nog apart een negatieve controle te worden meegenomen.<br/>Dit is afhankelijk van de assay, de te testen materialen en het aantal te verwachte positieve/negatieve materialen. Uiteindelijk is dit, op basis van eerder genoemde zaken, te besluiten door de verantwoordelijken en zal dit opgenomen moeten worden in de procedures.<br/>Voorstel: de aanbeveling herschrijven zoals hierboven genoemd</p> | <p>Tekst blijft gehandhaafd, omdat 'regelmatig' een ruim begrip is. Een laboratorium kan dit zelf invullen.</p>  |
| 56/1329               |  | <p>Validatie en verificatie zijn al uitvoerig geborgd in ISO15189. Daarom lijkt het me hier buiten de scope vallen. Daarnaast is er in het veld nogal verschil over hoe je precies moet valideren. Een expert opinion gebaseerde richtlijn lijkt mij hier niet goed mogelijk omdat deze richtlijn slechts de opinion van enkele experts vertegenwoordigt.</p>   | <p>De werkgroep heeft de ISO toegespitst op de moleculaire diagnostiek. In de richtlijn wordt specifiek benoemd welke minimale criteria vereist zijn bij de validatie/verificatie van moleculaire testen. Dit is gedaan omdat in de ISO 15189 criteria staan die deels niet van toepassing zijn voor moleculaire testen. De werkgroep probeert juist wel meer duidelijkheid te scheppen.</p> <p>Tekst blijft gehandhaafd.</p> <p>Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd.</p> |
| 56/1332               |  | <p>"...dient eveneens.....de indicatiestelling." Dit is lang niet altijd mogelijk. Een kennishiaat in moleculaire diagnostiek/virologie is juist de betekenis van ct waarden bij bv respiratoire pathogenen. Dit illustreert al dat de validatie/verificatie te ingewikkeld is om in een</p>  | <p>"Een validatie moet zo uitgebreid zijn als noodzakelijk is en door het verschaffen van objectief bewijs bevestigen dat de specifieke eisen voor het beoogde gebruik van het onderzoek is voldaan" (ISO). Dit impliceert dat bij een validatie eveneens de toepassing in het beoogde patiëntmateriaal getoetst</p>   |

|              |  |   |  |
|--------------|--|---|--|
|              |  | richtlijn als deze mee te nemen.  | moet worden.   |
| 56/1350-1361 |  | “Oftewel.....nodig is.” Ook dit illustreert dat validatie/verificatie niet in deze richtlijn thuishoort. Je kunt namelijk net zo goed stellen dat het Lab zelf moet vaststellen op basis van welke criteria een test gevalideerd wordt. Ergo: Het lab zelf beslist hoe het valideert en een richtlijn hierover is niet zinvol....   | In deze richtlijn proberen we juist wat meer helderheid en uniformiteit te creëren wat nodig is om een test te valideren.<br><br>Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd.   |
| 59/1457      |  | Tabel aanbevelingen: Controles voor kwalitatieve en kwantitatieve bepalingen: Controles die noodzakelijk zijn hangt erg af van type test. Bij multiplex pakketten bijvoorbeeld zit de IC vaak in slechts 1 welletje. Daarom lijkt het me niet zinvol om hier vast te leggen welke controles er meegenomen moeten worden. Ik zou liever de insteek zien die ook in ISO15189 gebruikt wordt: Neem controles mee die het analyse proces borgen (oid). Daarmee laat je de exacte compositie van controles over aan het laboratorium. Daarnaast komen er veel cartridge sample-to-answer systemen beschikbaar. Bv Gene-expert. Je kunt niet verwachten dat in elke run dan ook PC en NC meegenomen moet worden. Dus ook hier: laat het lab dit zelf beslissen/beschrijven. | De werkgroep is van mening, indien controles beschikbaar zijn, deze inderdaad bij elke test-run mee te nemen, omdat dit de enige manier is per target het hele proces te controleren.<br><br>Van de richtlijn afwijken mag mits gemotiveerd en gedocumenteerd. |
|              |  | Voor kwantitatieve testen: voeg in achter “bij voorkeur”; “indien mogelijk”<br>Zin wordt dan. “gebruik indien mogelijk bij voorkeur internationale standaarden....”   | Aangepast.   |
|              |  | “performance” is tot meerdere uitleg vatbare term (en waarom sensitiviteit en specificiteit noemen hier). Ik zou hier gewoon zeggen: Bewaak de continue geschiktheid van de test aan de hand van de vooraf vastgestelde prestatie indicatoren, [evt..”bv op gebied van sensitiviteit en specificiteit ...)  | Overgenomen.   |

|               |   |   |  |
|---------------|---|---|--|
| 1280          | Op welke wijze kan ...                    | Andere hoofdstukke formuleren het beleid zoals het eigenlijk uitgevoerd moet worden, dit hoofdstuk geeft een mogelijkheid, die dus niet per se opgevolgd hoeft te worden (het kan). Is dat de bedoeling?  | De aanbevelingen (in grijze kaders) geven een antwoord op de uitgangsvraag. Ook de aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn niet vrijblijvend.  |
| Algemeen      |   | Dit hoofdstuk heeft heel veel overlap met ISO15189. Waar mogelijk alle overlap met ISO schrappen en focussen op de specifieke punten voor moleculaire diagnostiek   | De richtlijn moet ook onafhankelijk van de ISO duidelijk te interpreteren zijn. Enige overlap is onvermijdelijk.   |
| P 56. R 1338  | Andere prestatiecriteria...               | Zeer onduidelijk welke prestatiecriteria hier bedoeld worden. Nadere toelichting is wenselijk.  | Toegevoegd: juistheid, accuraatheid.   |
| p.58 kader    | Detectielimiet voor kwalitatieve...       | Het is wenselijk om onderscheid te maken tussen kwalitatieve en kwantitatieve bepalingen. Voor kwalitatieve bepalingen volstaat doorgaans de diagnostische sensitiviteit. En is de detectielimiet niet zinvol. Daarnaast is het spiken van materiaal en verdunnen niet hetzelfde als de detectielimiet in klinische materialen                                    | Indien het mogelijk is de detectielimiet van een kwalitatieve bepaling vast te stellen, dan dient dit in de validatie te worden opgenomen. Het is een belangrijke testeigenschap.<br><br>Toegevoegd "indien mogelijk" bij de validatie prestatiecriteria. Dit geeft een laboratorium meer speelruimte. |
| P56, R1339    | Bepaling nog bijdragen, maar veelal...    | Hier lijkt een werkwoord (bijdragen, maar ZIJN veelal) te missen  | Zin is aangepast.  |
| P56, R1339    | ...onderhevig is aan genetische drift.... | Hoewel het een voorbeeld is, is genetische drift een kreet uit virologie domein. Bij bacterien spreek je eerder van 'locale varianten' (streek-/regio-/tijd-gebonden). Stel voor 'genetische drift' te vervangen door 'onderhevig aan lokale variatie'  | Aangepast.   |
| P57, R1402-11 | Interne controle                          | Hier 'lijkt' te worden voorbijgegaan aan feit dat veel labs een interne controle nog steeds separaat van het echte monster doen, dus niet in multiplex PCR bepalen van IC en infectieus target maar in 2 separate reacties. Ik zeg met recht 'lijkt' want je kan het ook lezen dat je nog steeds IC aan monster toevoegd en daarna geïsoleerd nucleïnezuur spitst | De definitie van interne controle is:<br>Moleculaire target die voorafgaand of tijdens het proces aan het monster wordt toegevoegd als controle op het amplificatieproces of isolatie- en amplificatieproces.<br><br>Een interne controle wordt dus aan het monster                                    |

|                                   |   |   |   |
|-----------------------------------|---|---|---|
|                                   |   | over 2 reacties en niet een multiplex op combi IC en target doet. IC en target in zelfde reactie zijn beter voor bepalen effecten van remming (gezien aantal voorbeelden die o.a. op WMDI gepresenteerd zijn), maar separaate reactie is vaak gevoeliger. Wat wil de richtlijn? | toegevoegd. Of de detectie in een multiplex of in een aparte reactie gaat maakt niet uit.   |
| 1417                              | 1417 - controle op contaminatie van de omgeving bij voorbeeld met behulp van veegproeven,   | De specificatie "bij voorbeeld met behulp van veegproeven," weglaten. Het is aan het laboratorium om daar passende invulling aan te geven   | Het is aan het laboratorium hoe de controle op contaminatie gedaan wordt. Vandaar het woord bijvoorbeeld ....   |
| 1457                              | Beoordeel bij aanpassing van een reeds gevalideerde bepaling* op welke prestatiecriteria de aanpassing mogelijk effect heeft. Voer aanvullende validatie uit gericht op deze criteria | Beoordeel bij aanpassing van een reeds gevalideerde bepaling* op welke prestatiecriteria de aanpassing mogelijk effect heeft. Voer <b>zonodig</b> aanvullende validatie uit gericht op deze criteria  | De ISOnorm eist dat bij aanpassing van een bepaling een validatie gedaan wordt. Tekst blijft gehandhaafd. Het is aan het lab zelf om hier verdere invulling te geven. |
| 55-1301                           | "zijn." mist aan het einde van de zin   |   | Toegevoegd.   |
| 56-1373                           | DNA-extractie kan ook uitstekend gemonitord worden met een interne controle   | Hierdoor wordt de kans op besmetting van de monsters (bv met 16S) kleiner en wordt er geen onnodig werk gedaan.   | Prima. Hoeft niet in de richtlijn, omdat extractie een deelproces is.   |
| 53-1269                           | Vals positieven is in het Nederlands fout positieven  |   | Aangepast.  |
| P55, r1307                        | Tekstuele verbetering 'controle'  | 'controles'   | Aangepast.  |
| P55, 11310                        | Tekstuele verbetering, zin loopt niet goed:<br>'neemt geen directe kosten met zich mee maar kost wel tijd'.   | 'genereert geen extra kosten maar kost wel tijd'  | Aangepast.  |
| P55, r1319<br>P56, r1339<br>R1358 | Tekstueel   | 'Voorafgaand'<br>'maar zullen veelal'<br>'een organisme dat'  | Aangepast.  |
| P57,1379                          | Controle geijkt op internationale standaard   | Dit kan niet voor alle bepalingen, zoals bijvoorbeeld BV. Daar zijn geen internationale standaarden voor.   | Wordt niet aangepast.<br>Argumentatie: indien er een int. standaard is, dan bij   |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|   |   | Graag zoals in aanbeveling bij zetten; 'indien mogelijk'-   | voorkeur iken op de standaard of een afgeleide daarvan. De commissie blijft bij deze aanbeveling. Het is inderdaad zo dat niet voor alle targets internationale standaarden beschikbaar zijn. Het spreekt voor zich dat als een internationale standaard niet beschikbaar is, het niet mogelijk is om daarop te iken. De toevoeging 'indien mogelijk' is daarbij overbodig en zou mogelijk kunnen leiden tot onnodig afwijken terwijl er wel een internationale standaard beschikbaar is. 'Bij voorkeur' blijft daarom de 'voorkeursformulering'. |
| P56, r1371  | Paragraaf controles   | Hoe zit het met de GeneXpert en het gebruik van positieve, negatieve en ingangscntroles? Is niet persé een POCT, namelijk   | De richtlijn geeft aan <b>zo mogelijk</b> in elke run een controle mee te nemen. Bij de gene expert is dit inderdaad niet mogelijk, omdat elke test een run op zich is. Voor de continue geschiktheid van een bepaling is het echter wel nodig om een periodiek een controle te testen.   |
| P56,1370  | Pos controle gehele proces meenemen   | Het is voor bepaalde targets niet mogelijk om ze altijd volledig proces te laten doorlopen vanwege bijvoorbeeld niet genoeg positiefpatienten materiaal. Graag ruimte geven dat er –net zoals bij random access apparaten- er periodiek een pos proces controle kan meegenomen worden en elke run een pos PCR controle meegenomen kan worden. | Correct. Zie bovenstaande reactie.  |
| P56,1331<br>P58, aanbeveling  | Reproduceerbaarheid   | Duidelijk aangeven dat dit van belang is voor kwantitatieve testen.   | Ook bij een kwalitatieve test is het wenselijk de reproduceerbaarheid na te gaan.   |
| <b>8.1 Wat zijn de randvoorwaarden ten aanzien van decentraal gebruik en rapportage van point of care testen van infectieziekten?</b> |   |   |   |
| NVKC  |   |   |   |
| Regel 235 + 1573  | De aanbevelingen ten aanzien van POCT lijkt een uitwerking te zijn van een wensen binnen de Nederlandse Vereniging voor |   | Het richtlijn betreft enkel en alleen de moleculaire diagnostiek van infectieziekten. De aanbevelingen zijn hierop aangescherpt.  |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | <p>Medische Microbiologie, waarvoor de enige rechtvaardiging lijkt te zijn (zoals verwoord in regel 1556-1557) dat de commissie verwacht dat dit voor stakeholders (“eigen leden”) aanvaardbaar zal zijn. Het betreft echter een multi-disciplinaire richtlijn, waardoor ook de synergie met andere vormen van (moleculair biologische) POCT die binnen een organisatie wordt aangeboden niet moet worden vergeten. In dit licht zouden de aanbevelingen gesplitst moeten worden naar algemene POCT eisen en specifieke medisch microbiologische eisen en als volgt moeten worden herschreven:</p> <p>“Voor het inbedden van POCT testen binnen een organisatie gelden de volgende uitgangspunten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Het verdient de aanbeveling om POCT aan te bieden (implementatie en beheer) vanuit een</li> </ul> |  | <p>Reactie werkgroep: de microbiologie is zeker bereid tot samenwerking bij POCT testen. In 8.1 worden de kaders voor samenwerking vastgelegd. Dit betreft alleen de moleculaire diagnostiek van infectieziekten, waar deze richtlijn over gaat).</p> <p>De aanbeveling is aangescherpt (gele markering):</p> <p>‘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.’</p> |
|--|---|--|--|

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | <p>laboratoriumorganisatie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De vakinhoudelijk verantwoordelijke, medisch eindverantwoordelijke en desbetreffende afdeling/instelling leggen gezamenlijk het volgende vast: procedures omtrent indicatiestelling, werkvoorschriften apparaat, vastleggen testresultaat, interpretatie en vervolgstappen.</li> <li>- De vakinhoudelijk verantwoordelijke beoordeelt of een bepaalde ruimte geschikt is voor een bepaald apparaat/test.</li> <li>- De uitvoerder (zorgprofessional) van de POCT heeft aantoonbare scholing gehad in techniek en test.</li> <li>- Het laboratorium borgt continu de kwaliteit van de POCT op basis van bijvoorbeeld kwaliteitscontroles, testuitslagen en inter-</li> </ul> |  | <p>De moleculaire laboratoria voor infectieziekten volgen de ISO 15189 en indien van toepassing, de ISO 22870. Scholing etc. valt inderdaad ook onder ISO. In de richtlijn is getracht waar nodig nader te</p> |
|--|---|--|--|

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  | <p>operator variability.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Individuele testuitslagen worden in principe gerapporteerd in het laboratorium informatiesysteem (LIS).</li> <li>- Met de gebruiker van POCT wordt vastgelegd of een resultaat na meting nog door een specifieke functionaris (bijv. arts-microbioloog) moet worden geautoriseerd (eventueel retrospectief).</li> <li>- Het laboratorium beoordeelt of de zorgprofessional die de POCT uitvoert, hiervoor bekwaam is conform de geldende ISO norm. “</li> </ul> <p>Ten aanzien van moleculair medisch microbiologische POCT testen gelden de volgende aanvullende uitgangspunten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Een zorgprofessional met aantoonbare competenties op het gebied van medische microbiologie (zoals medisch microbioloog) is betrokken bij de initiële en periodieke</li> </ul> |  | <p>specificeren voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten.</p> <p>Zowel initiële en periodieke beoordeling bij de verrichting van moleculaire POCT diagnostiek van infectieziekten zijn van belang voor het verrichten van betrouwbare moleculaire diagnostiek en daarom beide opgenomen in deze richtlijn. Competenties zijn via ISO geborgd.</p> |
|--|--|--|---|



|           |  |   |   |
|-----------|--|---|---|
|           | <p>beoordeling van de doelmatigheid van de POCT; inclusief bij de keuze van de apparatuur en wanneer deze te gebruiken.</p> <p>- De vakinhoudelijk verantwoordelijke voldoet aan de criteria voor het verrichten van eenvoudige moleculaire bepalingen zoals beschreven in 3.2 (zie onze aanvullingen van deze paragraaf)</p> <p>Uiteraard is het maar de vraag of een veldnorm de overkoepelende ISO22870 moet herhalen. Overwogen zou derhalve kunnen worden dat alleen de tweede categorie in deze richtlijn wordt opgenomen.</p> |   |   |
| NHG       |  |   |   |
| algemeen  |  | Onduidelijk is of dit hoofdstuk alleen de uitvoering van POCT in het ziekenhuis betreft of ook de uitvoering van POCT in de huisartsenpraktijk in samenwerking met huisartsen. Gaarne duidelijk aangeven voor welke situatie dit hoofdstuk (of gehele richtlijn) geldig is. | Overal. Het betreft echter alleen POCT van moleculaire diagnostiek van infectieziekten. |
| algemeen  |  | Gebruik POCT voor point-of-care testing en POC test niet overal consequent gebruikt   | Aangepast.  |
| P60 r1470 |  | 'tevens heeft het Nederlandse Huisartsen  | Toegevoegd.   |

|             |  |  |   |
|-------------|--|--|---|
|             |  | genootschap een richtlijn voor het verrichten van POCT in de huisartsenzorg.: deze richtlijn is gemaakt en geautoriseerd door NHG, NVMM, KVVC en SAN > gaarne alle partijen noemen   |   |
| P60r1478    |  | Referentie klopt niet (zie hieronder), ook gaarne op andere punten in de tekst aanpassen.  | Referentie aangepast.   |
| P61r1515-53 |  | <p>Wanneer dit hoofdstuk ook de samenwerking betreft met huisartsen omtrent POCT in de eerste lijn kunnen de aanbevelingen in dit stuk tekst zo niet gesteld worden. De verantwoordelijkheid voor POCT in de huisartsenpraktijk kan niet bij de arts-microbioloog liggen.</p> <p>De richtlijn adviseert POCT uit te voeren in samenwerking met de arts-microbioloog en afspraken te maken over de uitvoering van de testen. Er is dan een gezamenlijke verantwoordelijkheid.</p> <p>Onderstaande aanbevelingen uit de POCT Richtlijn stellen:</p> <p>III Het is aan te raden implementatie en kwaliteitsmanagement van POCT-systemen uit te voeren in de huisartsenvoorziening <u>in goede samenwerking</u> tussen vertegenwoordigers van de huisartsenvoorziening en een laboratoriumspecialist klinische chemie of arts-microbioloog uit een laboratorium. Daarbij is het belangrijk ook aandacht te hebben voor het ontwikkelen en onderhouden van de bevoegdheid en bekwaamheid van POCT-gebruikers en eventueel voor bijscholing van professionals die POCT indiceren en interpreteren.</p> <p>IV. Het borgen van de samenwerking tussen een huisarts en een laboratoriumspecialist klinische</p> | De richtlijn sluit samenwerking niet uit. Zie eerder in reactie op commentaar NVKC. |

|          |  |  |   |
|----------|--|--|---|
|          |  | <p>chemie of arts-microbioloog van het laboratorium wordt vormgegeven door het overeenkomen, vastleggen en geregeld updaten van heldere protocollen en concrete werkafspraken binnen de huisartsenvoorziening.</p> <p>V. Monitoren (of beheersen) van de kwaliteit van POCT in de huisartsenvoorziening vormt een vast onderdeel van de organisatie en haar eventuele accreditering en certificering.</p> <p>VI. Gezien de complexiteit van het proces van validatie en verificatie van op de markt aangeboden POCT-apparatuur, is het wenselijk dat de huisartsenvoorziening samen met een laboratorium beoordeelt of een bepaald POCT-apparaat voldoet en dit systematisch evalueert en onderhoudt.</p> <p>Naast controle met controlemonsters betekent dit onder meer aandacht voor bediening van de POCT-apparatuur, testprocedures door de POCT-gebruiker, onderhoud, controle en opslag van materialen in de praktijk en in de dokterstas, het registreren van en handelen bij foutmeldingen en het aflezen van en interpreteren van testuitslagen</p> |   |
| P61r1548 |  | <p>‘De arts-microbioloog beoordeelt mede de indicatiestelling voor het juist gebruik van POCT’: dat is niet mogelijk hooguit algemeen middels scholing of achteraf bij evidente fout</p>   | <p>Het betreft niet de indicatiestelling voor een individuele patiënt, maar een indicatie bij welke ziektebeeld en welke symptomen welke test geschikt is. Dit betreft zowel aankoop als toepassing van een test.</p> |
| P61r1578 |  | <p>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). <a href="https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/final_richtlijnpoct_2015lmlres.pdf">https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/final_richtlijnpoct_2015lmlres.pdf</a>.</p>  | <p>Zie eerder</p>   |
| NVMM     |  |  |   |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Pagina 60<br>Regelnummers 1494 – 1501. | Thuis POCT is al beschikbaar b.v. via het internet, en het is mogelijk dat een arts met een niet goedgekeurde POCT test resultaat wordt geconfronteerd. | Misschien overbodig maar ‘Een arts of moleculaire microbioloog zou een patiënt moeten afraden een thuis POCT uit te voeren die niet aan deze richtlijnen voldoet.’   | De doelgroep van de richtlijn zijn niet patiënten.   |
| p. 62                                  | Het laboratorium beoordeelt of de zorgprofessional die de POCT uitvoert, hiervoor bekwaam is conform de geldende ISO norm.                              | Het is voor een laboratorium haalbaar om te controleren of de mensen die bij het laboratorium ‘geregistreerd’ staan als POCT-gebruiker, bekwaam zijn. Het laboratorium kan echter nooit controleren of een POCT die op een andere afdeling staat, ook echt alleen maar gebruikt wordt door bekwaam verklaarde medewerkers. Dit laatste lijkt me de verantwoordelijkheid van de afdeling waar de POCT staat: deze moet ook de lijst aanleveren van mensen die de POCT gaan bedienen, als dat geen laboratoriummedewerkers zijn. Het laboratorium is immers niet op de hoogte van het in dienst treden van nieuwe medewerkers die de POCT gaan uitvoeren. Zoals het nu verwoord is, draagt het laboratorium die verantwoordelijkheid echter wel. Dat lijkt me niet de bedoeling. | De insteek is dat een POCT op een afdeling alleen uitgevoerd wordt door personen die door het laboratorium bekwaam verklaard zijn; en het is de insteek dat dit onder de verantwoordelijkheid van de medische microbiologie valt.<br><br>Onjuist. Dit is te regelen via een password.<br><br>Binnen een instelling, zoals een ziekenhuis, ligt de verantwoordelijkheid van POCT bij het laboratorium. Ook als de POCT buiten het laboratorium staat. De resultaatverwerking gaat bij voorkeur via het LIS, zodat het kan worden opgenomen in het patiëntendossier.<br><br>Dit is wel de bedoeling. |
|  |   | “Beoordeel periodiek de omgeving op contaminatie” Dit is wat mij betreft onzin. Omgevingscontrole kan nuttig zijn bij het bestrijden van een bekend contaminatieprobleem. Echter voor periodieke monitoring van contaminatie is naar mijn weten geen enkele evidence dat dit ook daadwerkelijk bijdraagt en zorgt enkel voor schijnveiligheid (naar mijn mening 1 van de grootste risico’s...)   | Het is alleen een overweging. Men hoeft het niet te doen.  |
|  |   | Rondzendingen zijn niet bedoeld om de continue geschiktheid van een moleculaire bepaling te beoordelen. Zou dat hier dus niet noemen.  | Niet eens.   |

|                      |  |   |  |
|----------------------|--|---|--|
|                      |  | Daarnaast is het participeren aan rondzendingen al geborgd in ISO15189  |  |
| 1463                 | POCT   | POCT komt voornamelijk uit de koker van de klinisch chemicus. De rechtspositie van de KC (geen tuchtrecht) en de klinische positie (geen (mede)behandelaar) is essentieel anders. De arts-microbioloog moet er niet mee accoord gaan dat anderen (niet inhoudelijk deskundigen) beslissen over inzet van mensen en materialen, waarna de AM (tuchtrechtelijk) verantwoordelijk voor deze handelingen is. De AM moet minimaal functioneel leiding geven, zoals bijvoorbeeld geformuleerd bij de infectiepreventierichtlijn. De hier geschetste situatie is voor mij echt onacceptabel. | Dat de verantwoordelijkheid voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten bij de arts-microbioloog komt te liggen wordt juist geborgd in deze richtlijn.<br><br>In de aanbevelingen staat o.a.:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Het medisch microbiologisch laboratorium neemt de verantwoordelijkheid van moleculair diagnostische Point of Care testen van infectieziekten op zich, <b>op voorwaarde dat</b> voldaan is aan de volgende items:<br/>ect....</li> </ul> |
| p.62 kader           | De arts-microbioloog autoriseert (eventueel retrospectief) en is medisch eindverantwoordelijke voor het resultaat. | POC testen behoeven niet allemaal retrospectief beoordeeld te worden door de arts-microbioloog. Wel is het van belang dat gecontroleerd wordt of de test goed verlopen is. Dit kan ook door een geschoolde microbiologisch analist of MMM-er gebeuren. Normaliter wordt een POC-test automatisch geautoriseerd.   | Mee eens. Die beslissing ligt bij de verantwoordelijk arts-microbioloog zelf.  |
| <b>Kennislacunes</b> |  |   |  |
|                      |  | Ik begrijp dit hele hoofdstuk niet. In elk hoofdstuk staat bij de sectie zoeken en selecteren dat er niets is onderzocht en dat alles is gebaseerd op een gedeelde mening. De hele richtlijn is kennelijk één grote kennislacune. In dit hoofdstuk staat echter alleen genoemd dat het effect van schoonmaakmiddelen niet bekend is. Maar de werking van hypochloriet staat beschreven in Prince & Andrus, Biotechniques, 1992; Kemp & Smith, Forensic Science International, 2005 en Ballantyne et   | In deze richtlijn zijn geen systematische reviews verricht, omdat geen relevante PICO's konden worden geformuleerd. Er is dus geen sprake van geen, onvoldoende of conflicterend bewijs. Om die reden kon de werkgroep dan ook geen kennislacunes identificeren. Het hele hoofdstuk is uit de richtlijn verwijderd.  |

|      |  |   |            |
|------|--|---|------------|
|      |  | al. Australian Journal of Forensic Science, 2015. Op basis van mijn eigen validatie kan ik melden dat je op een RVS oppervlak (kunstmatig besmet) een reductie van 20 Cq waarden ziet na het oppervlak afnemen met 1% hypochloriet en daarna 70% ethanol terwijl alleen 70% ethanol een reductie van 10 Cq oplevert.  |            |
| p.63 |  | De kennislacunes kunnen aangevuld worden met bijvoorbeeld het ontbreken van bewijs voor gescheiden luchtstromen tussen de diverse laboratoria m.n. PCR 2 en PCR 3 lab zeker waar het gaat om POC-testen.  | Zie eerder |
|      |  | Zijn wel heel eenzijdig gericht op decontaminatie. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zo kan je ook kijken naar effect van IC aan reactie in multiplex versus IC en targets in separate reactie testen. Is weinig echt goede info over en wel heel relevant. (gevoeligheid vs echte remming in/op target reactie bepalen, minimale/ideale concentratie IC)</li> <li>• Multiplex target vs single plex target. Effect multiplex op sensitiviteit/specifiteit</li> <li>• Voor veel infectieuze targets is de tijd waarop je kan (her-)testen of behandeling geslaagd is onbekend. Meestal is &gt; 1 week aangehouden, maar kan dit korter?</li> <li>• Er wordt aangenomen dat PCR testen 'wereldwijd' representatief zijn, maar kan een in US of Azie ontwikkelde test zondermeer in NL gebruikt worden. Daar is weinig literatuur over. Zo kunnen de dat over specificiteit van MRSA eigenlijk niet met goed fantsoen uit info en publicatie van fabrikanten worden overgenomen want zijn</li> </ul> | Zie eerder |

|                          |   |  |             |
|--------------------------|---|--|-------------|
|                          |   | <p>in hoog MRSA landen gedaan. Zelfde mycobacterium testen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En in zelfde lijn ook de QC testen. Over algemeen worden die gemaakt in regio met 'in betreffend organisme geïnteresseerde onderzoekers', dan wel samengesteld uit oude ATCC/NTCC/DSM collectie stammen die niet echt (meer) representatief zijn voor wat er nu in NL rondgaat als isolaten.</li> </ul> <p>Etc... kortom er is wel degelijk meer relevant dan decontaminatie van DNA. Graag dus iets bredere blik. En zeggen jullie niet zelf in dit stuk dat er geen hard evidence is voor de aanbevelingen en verplichtingen in deze richtlijn, en hij daardoor primair op expert opinion berust. Dus ook daar liggen denk ik nog de nodige kennishiaten!</p> |             |
| NVMM                     |   |  |             |
|                          |   |  |             |
| P62, 1585-1589           | Twee punten worden genoemd  | Beide punten zijn exact gelijk?! Is vast niet de bedoeling.  | Zie eerder. |
| <b>Implementatieplan</b> |   |  |             |
| P 1675                   | <p>Een leidinggevende professional voldoet aan de volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geregistreerd zijn als medisch moleculair microbioloog met aantoonbare ervaring met moleculair typeren;</li> </ul> <p><b>of</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>universitair gepromoveerd moleculair microbioloog met</li> </ul> | <p>De criteria moeten gelijk zijn aan de criteria in de richtlijn Moleculaire diagnostiek van infectieziekten en dan in het bijzonder het deel complexe bepalingen. Ik mis hierin de derde optie namelijk de AM met aantoonbare kennis en ervaring.</p> <p>Er staat namelijk: 3.2 Wat zijn de criteria waaraan de vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor de 207 moleculaire diagnostiek van infectieziekten moeten voldoen?</p>   | Zie eerder. |

|                        |  |  |   |
|------------------------|--|--|---|
|                        | aantoonbare ervaring met moleculair typeren in samenwerking met een arts-microbioloog; | <p>Minimale kwaliteitscriteria voor de dagelijkse vakinhoudelijke verantwoordelijke voor complexe moleculaire diagnostiek van infectieziekten zijn aantoonbare klinische kennis en technische kennis blijkend uit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- registratie als MMM;</li> <li>- of eventueel: een registratie als arts-microbioloog en samenwerking met een klinisch moleculair bioloog met aantoonbare ervaring in de moleculaire diagnostiek. Frequente en recente nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is voor beiden noodzakelijk;</li> <li>- <b>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 nascholing op het gebied van moleculaire diagnostiek is noodzakelijk.</b></li> </ul> <p>Dit maakt het stuk verwarrend, bovendien wordt deze aanvullende eis mi onvoldoende onderbouwd.</p> |   |
| p.64 r. 1619 en verder | “sterk geformuleerde aanbevelingen”  | Aangezien er geen systematische reviews bestaan hebben ook de sterk geformuleerde aanbevelingen slechts een laag tot zeer laag niveau van bewijs en kunnen als zodanig niet gebruikt worden om op te handhaven. De herimplementatietijd dient heroverwogen of geschrapt te worden  | Oneens. Dit zou betekenen dat men nooit een richtlijn zou kunnen schrijven als er geen evidence is. Ook als er geen evidence is kunnen aanbevelingen sterk geformuleerd worden op basis van professioneel perspectief, waarden en voorkeuren, kosten, ect. In de rationale dient dan helder te zijn hoe de werkgroep de verschillende argumenten gewogen heeft. |
| p.64 kader             | Registratie als MMM  | Ook van een MMM-er mag verwacht worden dat hij zich frequent en recent naschoolt, dat geldt niet alleen voor am  | Is aangepast.   |



|                       |                      |  |                              |
|-----------------------|----------------------|--|------------------------------|
| p.70 r.1670 en verder | Systeem stakeholders | Het is op zijn minst ambitieus om te verwachten dat de bestuurders nagaan of de betrokken medisch professional kennis hebben van de richtlijn en deze toepassen. Om deze rol toe te bedelen aan de zorgverzekeraars en IGJ voert te ver aangezien de richtlijn zich baseert op de mening van de MMM-ers.   | Ter kennisgeving aangenomen. |
| <b>Overige</b>        |                      |  |                              |
|                       |                      | Algemeen: het valt ons op dat veel van de aanbevelingen vanuit deze richtlijn al als normelementen binnen de ISO 15189 zijn beschreven en dus feitelijk overbodig zijn. Wij willen de commissie adviseren om de overlap met de ISO15189 te reduceren. Een meerwaarde kan zijn om een helder standpunt voor discutabele normelementen te formuleren (bijvoorbeeld transportcondities van moleculaire samples, competentiebeoordeling, metrologische traceerbaarheid en meetonzekerheid van kwantitatieve bepalingen). | Zie eerder.                  |
|                       |                      | Prachtige en heldere richtlijn! Petje af voor de commissie!  | Dank u wel.                  |
| Algemene opmerkingen  |                      | Deze richtlijn raakt op sommige vlakken met ISO15189. Zoals bijvoorbeeld doen van risico analyse, competentie beoordelingen, maken van DVO's en dergelijke, dat wordt door ISO15189 gevraagd en ik denk niet dat dat in deze richtlijn thuishoort.<br>Dit wordt bijna een afvinkt lijst voor de auditoren waarop geaudit gaat worden (daarnaast zijn de NVMM richtlijnen niet vrijgegeven om te gebruiken als veldnormen- dat wordt wel gedaan, maar zou in principe niet mogen).                                    | Zie eerder.                  |