

# De Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten

Lesla Bruijnesteijn van Coppenraet, Els Wessels, Petra Wollfs, Leo Smeets, Noortje van Maarseveen, Suzan Pas, Arjan de Jong

## Summary

The working group for molecular diagnostics in infectious diseases unites all professionals working in molecular microbiological diagnostics. The members actively share technical and clinical information to enable innovation and the maintenance of a high standard of qualitative molecular diagnostics in all Dutch microbiological laboratories. Its members participate in many ways to facilitate the common objectives: they contribute to the development of proficiency testing, participate in guideline development and in quality assurance. The working group encourages cooperation and innovation while providing a platform for information sharing. In order to enable these common goals, the working group hosts at least three meetings a year.

## Introductie moleculaire diagnostiek

Er is geen ontkomen meer aan: met real-time PCR, moleculaire typeringen en resistentiebepalingen is de moleculaire diagnostiek niet meer weg te denken uit het microbiologisch laboratorium. De laboratoria kunnen nu grote aantallen materialen en bepalingen verwerken door de implementatie van 'high throughput'-apparaten. Zo kunnen vele fecesmonsters met behulp van een nucleïnezuurextractor in hoog tempo worden opgewerkt, waarna zowel viraal, bacterieel als parasitair DNA en/of RNA in het materiaal kan worden aangetoond met eenzelfde techniek.

Vancomycineresistentie, ESBL- en carbapenemasegenen kunnen worden gedetecteerd met behulp van moleculaire technieken en indien gewenst kan met next generation sequencing (NGS) een heel genomisch resistentieprofiel worden gegenereerd.

Als het vermoeden op een virusinfectie bestaat, maar geen bekend virus wordt gevonden, is het

tegenwoordig mogelijk om direct uit klinisch materiaal een heel nieuw virus te identificeren met behulp van NGS.

De technische innovaties op het gebied van moleculaire technieken hebben de laatste drie decennia geleid tot een snelle vernieuwing en verbetering van de medisch-microbiologische diagnostiek en dit proces lijkt de komende jaren onverminderd door te gaan.

## Geschiedenis

In 1997 kwamen enkele collega's voor het eerst bij elkaar met de doelstelling kennis en ervaringen uit te wisselen op het gebied van PCR. Ze vormden met elkaar de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Virologie. Al vrij snel daarna volgde de behoefte om te verbreden naar het geheel van Infectieziekten. Het leek logisch om met de NVMM te gaan bespreken of dit misschien een werkgroep van de vereniging moest gaan worden en daarmee werd de WMDI een feit.

Anton van Loon, een van de grondleggers van de WMDI:

*“De commerciële bedrijven hadden in de 90-er jaren een sterke positie met hun patenten, zo had bijvoorbeeld Roche een patent op real-time PCR en wilde incasseren. Met enkele collega's*

Huidig bestuur WMDI: Isala Zwolle, dr. L. Bruijnesteijn van Coppenraet, voorzitter. LUMC, Leiden, dr. E. Wessels, secretaris. MUM, Maastricht, dr. P. Wollfs. Reinier de Graaf Gasthuis, Delft, dr. L. Smeets. Rijnstate, Velp, dr. N. van Maarseveen. Microvida (locatie Bravis Roosendaal, Amphia Breda en Zorgsaam Terneuzen), dr. S. Pas. Radboudumc, Nijmegen, dr. A. de Jong. Correspondentieadres: dr. L. Bruijnesteijn van Coppenraet (e.s.bruijnesteijn@isala.nl).

*zagen we meer gezamenlijke belangen: Met een werkgroep konden we zowel kennis uitwisselen voor de opzet en toepassing van moleculaire diagnostiek als ook gezamenlijk optreden naar de industrie.”*

## Doel en omschrijving WMDI

Sinds de oprichting van de werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten in 1997 is het ledenaantal gegroeid naar 144 leden in 2017. Deze groei hangt samen met het groeiende aantal laboratoria dat moleculaire diagnostiek implementeert en het aantal professionals dat werkzaam is in de moleculaire diagnostiek of speciale interesse heeft in dit onderwerp.

De WMDI heeft als doel:

- De bevordering van de studie van ontwikkeling en toepassing van moleculaire methoden ten behoeve van de diagnostiek en behandeling van infectieziekten bij de mens. Daarbij is er bijzondere aandacht voor kwaliteitscontrole.
- De verspreiding van kennis over de ontwikkeling en toepassing van moleculaire methoden ten behoeve van de diagnostiek en behandeling van infectieziekten bij de mens.

Om deze doelstellingen te bereiken vormt de WMDI een platform voor kennisuitwisseling, en stimuleert ze de vakinhoudelijke samenwerking en het presenteren van vernieuwingen. Daarnaast faciliteert de WMDI een discussieforum, onderhoudt ze een database voor de beschikbare diagnostische bepalingen per aangesloten instituut, participeert ze actief in het vormen van (inter)nationale regelgeving en onderhoudt ze internationale contacten binnen het vakgebied.

## Bijeenkomsten

De bijeenkomsten van de WMDI hebben jaren geleden de fundering gelegd voor de huidige vooraanstaande positie van de Nederlandse moleculaire microbiologie. De Nederlandse in-house assay-ontwikkeling (oftewel: Lab Developed Tests) is geregeld de basis voor commerciële CE-IVD testen en, zoals ook door de industrie wordt erkend, is de Nederlandse markt daardoor een geheel eigen categorie voor verkoopstrategie. Uiteraard hangt dit samen met de uitwisseling van kennis op het gebied van assay-ontwerp en het delen van informatie en materialen.

Dat het platform dat de WMDI biedt, gewaardeerd wordt, blijkt wel uit de opkomst. Elke bijeenkomst wordt door 35 tot 80 (gemiddeld 53) leden bezocht, zoals blijkt uit de presentielijsten vanaf 2010. Na jaren in het Descartes gebouw in Utrecht te hebben vergaderd, is sinds enkele jaren vergadercentrum Vredenburg *the place to be*.

Gijs Ruijs, voorzitter NVMM 2004-2009:

*“Niet iedereen weet dat, maar de medische microbiologie in Nederland bevindt zich, mondiaal gezien, op een zeer hoog niveau. Dat zeer hoge niveau is onder andere te danken aan de korte lijnen en de goede onderlinge verhoudingen waardoor samenwerking en kennisuitwisseling gemakkelijk tot stand komen. Een fantastisch voorbeeld daarvan is de WMDI, een werkelijk uniek samenwerkingsverband met z'n openheid en kennisdeling, waar de medische microbiologie, en daarmee de zorg in Nederland, enorm veel baat bij heeft.”*

## Themabijeenkomsten

Jaarlijks organiseert de WMDI drie of vier bijeenkomsten, die bestaan uit een vergadering en een themamiddag waarin relevante onderwerpen, zoals innovaties binnen het vakgebied, aan de leden worden gepresenteerd. Een van die themamiddagen wordt jaarlijks gezamenlijk ingevuld met een van de andere NVMM-werkgroepen. De thema's zijn zeer uiteenlopend. Zowel specifieke vakgebieden worden behandeld als algemene thema's zoals kwaliteit, uiteraard alle bruikbaar als nascholing.

## Netwerken

Ontwikkelingen vereisen soms razendsnelle actie. Samenwerkingen komen sneller en makkelijker op gang als de lijnen kort zijn en men elkaar goed kent.

De netwerkfunctie is daarom van wezenlijk belang binnen de WMDI. Moleculair (micro)biologen, artsen-microbioloog en andere professionals met speciale aandacht voor moleculaire diagnostiek leren elkaar via de WMDI kennen en weten elkaar direct te vinden zodra er technische problemen zijn op het eigen laboratorium of als er ondersteuning in de vorm van protocollen of

materialen nodig is. Wie voert welke diagnostiek uit, wie heeft speciale expertise op een bepaald gebied? Deze synergie is heel vruchtbaar gebleken.

Naast de sterke netwerkfunctie die tijdens de meetings wordt ontplooid, is er het discussieforum. Via dit medium weet men elkaar te vinden indien bijvoorbeeld zeldzame materialen worden gezocht. Indien problemen met commerciële reagentia worden ondervonden is het discussieforum uitermate geschikt om te inventariseren of collega-laboratoria deze problemen herkennen.

Als men iets langer kan wachten en data zou willen tonen, kan dit tijdens de ochtendbijeenkomsten op de WMDI-meetings. Daar is het standaard agendapunt 'laboratoriumgebonden ontwikkelingen' bedoeld om technische feedback te vragen aan de andere leden, een korte validatie toe te lichten, of om bijvoorbeeld een kwaliteitsronzending met elkaar te bediscussieren. Kortom, alles wat met behulp van een tot drie powerpointslides kan worden besproken.

Lesla Bruijnesteijn, voorzitter WMDI:

*"Het hebben van korte lijnen, de bereidheid om elkaar te helpen met materiaal en protocollen, en de aanwezige moleculaire kennis stelden ook regionale laboratoria in staat om binnen enkele weken een (Lab developed) test voor Mexicaanse griep te valideren en implementeren."*

## Kwaliteit

Met het groeiend aantal laboratoria dat moleculaire diagnostiek uitvoert in Nederland, is ook de behoefte aan kwaliteitsborging en standaardisering toegenomen. De ISO15189-norm voorziet hierin voor een deel, maar bevat geen professionele standaard voor de inrichting en uitvoering van moleculaire diagnostiek. Zo ligt het bij het uitvoeren van een verificatie/validatie bij implementatie van een nieuwe test niet vast waar die validatie dan uit moet bestaan. Hoeveel positieve en negatieve materialen moet je testen? Is het - in het kader van monitoren op contaminatie - noodzakelijk maandelijks veegtesten uit te voeren? Hoe komen we tot geschikte alternatieven voor

een kwaliteitsronzending voor moleculaire diagnostiek naar zeldzame pathogenen? Het discussiëren bij de WMDI-bijeenkomsten, de samenwerking met QCMD en SKML, de participatie in het schrijven van een moleculair-diagnostische richtlijn en nevenactiviteiten als RvA-vakdeskundigen zijn alle voorbeelden van bijdragen aan standaardisering en kwaliteitsverbetering door WMDI-(bestuurs)leden.

Els Wessels, secretaris WMDI:

*"Bij de WMDI-bijeenkomst over kwaliteit heb ik nuttige tips gekregen om lastige normelementen voor de ISO15189-transitie aan te pakken."*

In 2013 leek de nieuwe Europese verordening voor medische hulpmiddelen en *in vitro diagnostica* een blokkade te gaan opwerpen voor lab developed tests (LDT). Het veranderlijke karakter van micro-organismen vereist echter de vrijheid om snel en adequaat testen aan te passen aan opkomende varianten. Dit is niet mogelijk of veel moeilijker als ook het CE-IVD-markeringstraject moet worden doorlopen. Daarnaast kunnen specifieke patiëntpopulaties soms andere eisen stellen aan een test dan een CE-IVD gemarkeerde kit kan bieden. Kits die in een andere setting met een andere prevalentie of resistentieproblematiek zijn gevalideerd, zijn niet altijd één op één toe te passen in de Nederlandse of een lokale ziekenhuissituatie. Wat betreft de expertise die we in Nederland hebben, zijn de fabrikanten van IVD en wijzelf het met elkaar eens: deze moeten we zien te behouden en toe passen om de innovatie niet te belemmeren.

Mede door de inbreng van de WMDI en de commissie Kwaliteitsbevordering is het standpunt van de overheid in de discussie over deze verordening op Europees niveau beïnvloed, en heeft ons advies uiteindelijk geleid tot aanpassing van de verordening. Deze aanpassingen bieden de mogelijkheid voor laboratoria om (onder voorwaarden) LDT te blijven uitvoeren. De komende jaren zal de verordening op nationaal niveau worden geïmplementeerd waarbij nationale regelgeving wordt ontwikkeld. Ook bij dit proces zal de WMDI betrokken blijven, om de mogelijkheid van kwalitatief hoogstaande LDT te blijven waarborgen, waarbij onderlinge en (inter-)nationale

afstemming essentieel is.

Leo Smeets, bestuurslid WMDI:

*“De WMDI is cruciaal geweest voor de ontwikkeling van de moleculaire diagnostiek in Nederland. Het uitwisselen van kennis en ontwikkelen van in-house protocollen maakte moleculaire diagnostiek goedkoper en vooral flexibeler inzetbaar dan in landen zonder een vergelijkbaar kennisnetwerk.”*

## Gedragcode

Om de synergie te blijven waarborgen, hecht de WMDI veel waarde aan een actieve deelname van de leden. Van de leden wordt verwacht dat ze allen informatie ‘brengen’ en niet alleen ‘halen’. Om een effectieve kennisuitwisseling mogelijk te maken moet de discussie open en laagdrempelig zijn. Bij de bijeenkomsten hoeft niemand zich geremd te voelen om iets in te brengen. Hiertoe is er reglementaire afwezigheid van vertegenwoordiging vanuit de industrie, en wordt gestreefd naar regelmatige aanwezigheid van de leden.

Pieter Smit, MMM i.o.:

*“Het laagdrempelige karakter van de discussies tijdens de WMDI-meetings nodigt uit om alledaagse technische problemen aan te kaarten. Bijvoorbeeld: ‘mijn mastermix doet niet wat het hoort te doen, herkent iemand dit?’; of tijdens een presentatie waarin wordt verteld dat er positieve swabtesten zijn aangetroffen in real-time PCR-cyclers, wordt gevraagd of het waardevol zou zijn deze controle ook in eigen lab uit te voeren. Door deze inhoudelijke technische discussie kun je ineens beschikken over de kennis en kunde van veel collega’s in hetzelfde werkveld. Je leert van de ervaring van anderen en krijgt zelf misschien nuttige tips.”*

## Toekomstperspectief

De huidige ontwikkelingen binnen de moleculaire microbiologie bieden de komende jaren volop uitdaging. De mogelijkheden, implementatie en kwaliteitsborging van NGS voor de routinediagnostiek, de robotisering van moleculaire stromen, decentrale toepassing van moleculaire testen (Point Of Care Testing) en de microfluidics zijn daar voorbeelden van. Voor deze en toekomstige ontwikkelingen wil de WMDI een centrale rol blijven vervullen als platform voor kennisuitwisseling, zodat de vooraanstaande positie van de Nederlandse moleculaire microbiologie blijft behouden.