

Nationale laboratoriumdiagnostiek SARS-CoV-2

01 maart 2020

Achtergrond

De moleculaire diagnostiek voor SARS-CoV-2 is inmiddels door het RIVM en het ErasmusMC uitgerold naar 12 laboratoria die op basis van de resultaten van eerste proficiency testen als primair laboratorium zijn gaan werken. Hiermee wordt momenteel in Nederland door 14 laboratoria diagnostiek voor SARS-CoV-2 uitgevoerd. Daarnaast is er behoefte bij additionele laboratoria om ook te kunnen voorbereiden, en is het in het kader van patiëntenzorg en zorg voor medewerkers in ziekenhuizen belangrijk om de mogelijkheden voor testen verder uit te breiden buiten de huidige opschalingsstructuur. In het landelijk Outbreak Management team van donderdag 27-2-2020 is daarom besproken hoe hierin verder te gaan. Gezien de snel ontwikkelende situatie is het belangrijk om de diagnostiek capaciteit uit te breiden met inachtneming van de nog beperkte ervaring met deze infectie.

Behoeften vanuit de ziekenhuizen:

Naast de aangewezen centrale diagnostiek op SARS-CoV-2 bij patiënten die aan de [LCI case-definitie](#) voldoen, adviseert de NVMM haar leden om uit hoofde van hun medische verantwoordelijkheid voor patiëntenzorg en infectiepreventie in de curatieve zorg* ook diagnostiek naar SARS-CoV-2 uit te (laten) voeren bij patiënten zoals hieronder beschreven. Dit beleid is vastgesteld in overleg tussen de NVMM, het RIVM en ErasmusMC.

1. Patiënten die (nog) geen koorts hebben, maar verder wel aan de LCI case-definitie voldoen.
- 2*. Patiënten met een luchtweginfectie **en een opname-indicatie**, maar zonder epidemiologische link met een SARS-CoV-2-gebied, waarbij geen andere verwekker wordt aangetoond.
- 3*. Patiënten met een luchtweginfectie **en een opname-indicatie** die niet reageren op de empirische therapie.

*Deze afweging wordt gemaakt in overleg met de arts-microbioloog/viroloog en infectioloog. Uit beschrijvingen van patiënt cohorten met SARS-CoV-2 hebben veel patiënten **bij opname** een temperatuur < 38 °C. Dit gegeven is dus onvoldoende kritisch om in de vroege fase een infectie uit te sluiten in de klinische setting. In het kader van infectiepreventie setting is laagdrempelige diagnostiek ter uitsluiting van infectie (dus een hoog sensitief beleid) gewenst. (Chen N, et al. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513; Guan et al. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032)

Deze diagnostiek zal plaatsvinden bij één van de laboratoria die een gevalideerde SARS-CoV-2 PCR kunnen uitvoeren (op dit moment: ErasmusMC, RIVM, regionale opschalingslaboratoria).

LET OP: voor patiënten die aan de casus definitie voldoen (categorie 1) is ALTIJD contact met de LCI.

Bij SARS-CoV-2 positieve diagnostiek bij patiënten in categorie 2 en 3 wordt direct contact opgenomen met het LCI en vooralsnog materiaal doorgestuurd voor confirmatie naar een van de twee centrale labs (ErasmusMC/RIVM).

Stappenplan en samenwerking uitrol diagnostiek naar overige laboratoria

Het is belangrijk om te beseffen dat er bij de uitrol van deze assays een aantal aspecten zijn die vragen om centrale coördinatie om de volgende redenen:

- De assays die door RIVM/ErasmusMC zijn uitgerold naar de opschalingslabs zijn in staat om zowel SARS(2003) als SARS-CoV-2 te detecteren. Vanwege beperkte beschikbaarheid van klinisch materiaal is bij de eerste validaties tijdens de uitrol naar opschalingslabs uitsluitend controle materiaal (RNA) van SARS(2003) coronavirus meegenomen. Vanaf 2 maart zal ook SARS-CoV-2 RNA beschikbaar zijn.
- Bij de opschaling van de productie van primers en probes zijn bij een aantal internationale bedrijven contaminaties opgetreden met synthetische controle producten die op dezelfde locaties werden gesynthetiseerd. Daardoor zijn er wereldwijd problemen geweest met lastig te interpreteren curves, fout-positiviteit en vertraging van implementatie.
- Om dezelfde reden zijn er beperkingen aan de beschikbare capaciteit en is uitgebreide ingangsvalidatie cruciaal. Dit is afgelopen weken uitvoerig gedaan door RIVM en ErasmusMC voor eigen diagnostiek en door RIVM ook voor de primers die aan de opschalingslabs gedistribueerd zijn.
- Fabrikanten van sommige reagentia en kits geven aan dat productiecapaciteit wellicht niet volledig aan de vraag zal kunnen voldoen. Of dit klopt wordt geïnventariseerd.
- Er worden nieuwe assays ontworpen, waarbij bovenstaande in acht genomen moet worden. Bovendien zijn door de verspreiding via verschillende knooppunten (zoals China, Iran, Italië) divergerende lijnen virus aan het ontstaan waarbij belangrijk is om te blijven controleren dat de beschikbare primersets in silico in ieder geval nog passen. ErasmusMC heeft met partners een methodiek ontwikkeld waarmee geautomatiseerd bij nieuwe publieke sequenties die controle kan plaatsvinden voor alle nu publiek beschikbare primersets. Eventueel lokaal ontwikkelde primersets kunnen desgewenst hierin opgenomen worden. <https://viroscience-emc.shinyapps.io/primer-check/>. Deze "tool" wordt momenteel verder ontwikkeld zodat gebruikers ook zelf eigen primersets kunnen toevoegen.
- Er verschijnen momenteel ook veel RT-PCR assays van commerciële partijen op de markt. Hierbij is niet altijd duidelijk hoe en in welke mate de validatie tot stand is gekomen. Gegevens over de sequenties van primers en probes in deze commerciële kits worden vaak niet gedeeld. Dit levert een risico op dat divergerende lijnen van het virus niet of met onvoldoende gevoeligheid worden gedetecteerd.

- Om logistieke redenen kan het verstandig zijn om de SARS-CoV-2 RT-PCR in multiplex formaat toe te voegen aan bestaande respiratoire (multiplex) RT-PCRs. Eventuele effecten daarvan op sensitiviteit moeten uiteraard experimenteel bij validatie vastgesteld worden, wat momenteel met beperkte beschikbaarheid van relevant controle materiaal lastig te doen is.
- Er is nog weinig ervaring met dit virus, inclusief wat de kinetiek van uitscheiding is. Gegevens hierover worden besproken in een WHO groep, waar naast ErasmusMC en RIVM ook laboratoria uit Hong Kong, China, Singapore en Japan bij zitten. De ervaring tot nu toe, zowel nationaal als internationaal is dat er met enige regelmaat lastig te interpreteren uitslagen zijn en gevoeligheid van testen tussen laboratoria kan verschillen

Dit alles in acht nemende, stellen wij het volgende voor:

1. De opschalingslaboratoria doen de komende periode diagnostiek conform bovenstaande. Zij sturen wekelijks een overzicht van het totaal aantal geteste patiënten per bovengenoemde categorie naar het RIVM. Dit overzicht is vertrouwelijk en wordt alleen in het response team besproken
2. In het verleden is er een inschatting gemaakt van de benodigde capaciteit voor diagnostiek in het geval van een pandemie van respiratoir virus
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653209002327?via%3Dihub>
 Deze informatie zal worden ge-update, en vergeleken met de beschikbare capaciteit in de opschalingslabs
3. ErasmusMC en RIVM ontwikkelen een protocol voor de vergelijking van de performance van beschikbare commerciële kits en inhouse methoden met een standaard panel. Resultaten van proficiency panels en test-vergelijkingen worden onmiddellijk geanonimiseerd gedeeld met NVMM/WMDI zodat laboratoria hun eigen keuzes kunnen maken mbt aanschaf. Daarbij wordt wel gevraagd om ook daarin gegevens te delen, zodat zo snel mogelijk een beeld ontstaat van beschikbare diagnostiek inclusief commerciële assays. De uitkomsten kunnen (uiteraard ook anoniem) gedeeld worden met WHO/ECDC. RIVM en ErasmusMC zullen met de opschalingslabs delen welke commerciële assays meegenomen worden en vragen of er laboratoria zijn die een deel van de testen op zich willen nemen.
4. ErasmusMC en RIVM stellen het standaard validatiepanel en het protocol beschikbaar voor Nederlandse labs die een eigen ontwikkelde PCR of een commerciële assay willen introduceren die niet in de gezamenlijke validatiestudie zat. Ook hier wordt gevraagd om de data te delen.
5. Er wordt momenteel serologie ontwikkeld bij RIVM en ErasmusMC. Daarnaast zullen er ook snel commerciële serologie assays beschikbaar komen. We kunnen ons voorstellen dat een testvergelijking voor serologie op analoge wijze kan worden ingericht.

