

Aanvullende informatie diagnostiek COVID-19

Bijlage bij de LCI-richtlijn COVID-19

Versie 10 april 2020

Inhoud

1. Praktische zaken diagnostiek aanvragen.....	1
Opschalingslaboratoria.....	1
Status zelfstandig diagnostiek uitvoeren.....	2
Niet-medisch microbiologische laboratoria.....	2
Terugkoppeling diagnostiek resultaten vanuit Erasmus MC en RIVM-IDS.....	3
Transport.....	3
2. Afnamemateriaal en klinische gevoeligheid.....	3
Combineren van respiratoire watten.....	3
Gebruik van ESwab™.....	4
Klinische gevoeligheid testen op respiratoir materiaal.....	5
Testen van feces voor SARS-CoV-2-diagnostiek.....	5
3. Mogelijkheid om over te gaan naar één PCR target.....	5
4. Taskforce diagnostiek en landelijke coördinatiestructuur testcapaciteit.....	7
5. Laboratoriumveiligheid.....	8
6. Contactgegevens.....	8
Tabel 1. Expertise centra en opschalingslaboratoria voor SARS-CoV-2 diagnostiek.....	9
Tabel 2. Andere laboratoria met SARS-CoV-2 diagnostiek.....	11

1. Praktische zaken diagnostiek aanvragen

Opschalingslaboratoria

Het RIVM-IDS coördineert een netwerk van opschalingslaboratoria, die aan bepaalde vooraf gestelde eisen moeten voldoen.^{1,2} Bij een grote epidemie of pandemie, zoals nu bij COVID-19, kan dit netwerk ingeschakeld worden om de capaciteit voor testen te vergroten.

De diagnostiek naar SARS-CoV-2 kan met een internationaal ontwikkelde PCR sinds 26 februari 2020 uitgevoerd worden door dertien regionale opschalingslaboratoria, naast Erasmus MC en RIVM-IDS (zie tabel 1).³

Daarnaast zijn er sinds begin maart ook andere medisch microbiologische laboratoria die diagnostiek naar SARS-CoV-2 opgestart hebben, of bezig zijn dit te implementeren (zie tabel 2). Deze worden ondersteund door het RIVM-IDS in samenwerking met Erasmus MC bij de implementatie en validatie van de SARS-CoV-2 diagnostiek.

Voor het zelfstandig uitvoeren van SARS-CoV-2 diagnostiek, wordt van laboratoria verwacht dat ze voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Proficiency panel testen met goed resultaat (validatie analytische specificiteit en juiste detectie SARS-CoV-2)
- Runcontrole SARS-CoV-1 en SARS-CoV-2 verdunningsreeksen met goed resultaat (validatie van analytische specificiteit)
- Confirmatie van 5 positieve monsters en 10 negatieve monsters bij één van de expertise laboratoria (RIVM of Erasmus MC) met goed resultaat (beperkte klinische validatie)

Na het succesvol doorlopen van de drie validatiepunten, die ook voor eigen accreditatie gebruikt mogen worden, mag het laboratorium zelfstandig de diagnostiek uitvoeren. Tot die tijd is een monster pas definitief positief als het is geconfirmeerd. Confirmaties kunnen bij Erasmus MC en RIVM-IDS de gehele week door aangeboden worden.

Er wordt een dringend verzoek aan alle GGD's gedaan om de monsters te sturen naar het opschalingslaboratorium in hun EIGEN regio. Dit kan ook het RIVM of Erasmus MC zijn. Als GGD is het goed om afspraken te maken met het lab van uw keuze zodat dat lab weet wat verwacht wordt.

Status zelfstandig diagnostiek uitvoeren

Een groot aantal labs heeft voor de status 'zelfstandig diagnostiek uitvoeren' de validatie met insturen van 5 positieve en 10 negatieve monsters naar het RIVM of Erasmus MC al bereikt.

Voor laboratoria die de validatie met confirmatie van 5 positieve en 10 negatieve monsters bij RIVM of Erasmus MC nog niet afgerond hebben of nog moeten beginnen vragen we om dit vooral te (gaan) doen. Voor de BV Nederland en eigen accreditatie.

Niet-medisch microbiologische laboratoria

Eind maart is via Labinf@ct en de Kamerbrief bericht over verdere uitbreiding van de testcapaciteit met niet-medisch microbiologische laboratoria. Het doel is om de testcapaciteit te vergroten voor het vaststellen van besmetting en voor het vaststellen van immuniteit. Naast uitbreiding van de capaciteit van de medisch microbiologische laboratoria in de ziekenhuizen zullen er – in afstemming met de NVMM – ook bioveterinaire laboratoria en HPV-schermingslaboratoria worden ingezet. De uitbreiding van de laboratoriumcapaciteit maakt een ruimere indicatiestelling voor diagnostiek mogelijk, met name voor hoog-risicopatiënten en zorgmedewerkers buiten het ziekenhuis. De organisatie en logistiek van de extra monsterafname wordt gecoördineerd door een projectgroep van GGD GHOR Nederland. De NVMM heeft een document opgesteld over de kwaliteitsborging van deze diagnostiek (www.nvmm.nl/media/3445/kwaliteitsdocument-covid-19-diagnostiek.pdf).

Terugkoppeling diagnostiek resultaten vanuit Erasmus MC en RIVM-IDS

Terugkoppeling van de uitslagen door Erasmus MC en RIVM-IDS aan ziekenhuizen vindt zo spoedig mogelijk telefonisch plaats en via beveiligde mail (zorgmail) indien beschikbaar. Hiervoor is het van belang om op het aanvraagformulier altijd een rechtstreeks, 24/7 bereikbaar telefoonnummer te vermelden van de arts-microbioloog, die de uitslag moet ontvangen.

Voor aanvragen van de GGD

Het RIVM-IDS en Erasmus MC zullen alle uitslagen voor de GGD via beveiligde mail (zorgmail) terugkoppelen.

Dit betreft zowel positieve als negatieve uitslagen. Uitslagen per mail van het Erasmus MC en RIVM-IDS zijn te verwachten tot middernacht. Later zal een definitieve uitslag op de gangbare wijze (beveiligde mail of per post) worden verstuurd. Er zal geen telefonisch contact met de GGD worden opgenomen voor het doorgeven van uitslagen.

Voor vragen m.b.t. uitslagen kunt u telefonisch contact opnemen met de dienstdoende viroloog RIVM-IDS: 030-2748558 of de dienstdoende viroloog van het Erasmus MC; In de dienst (na 17.00 uur en in het weekend) via telefoniste: 010-7040704.

Transport

Transport van klinisch materiaal van een COVID-19-verdachte of -bevestigde patiënt moet worden behandeld als een 'category B infectious substance – UN3373', zoals beschreven in de NVMM praktijkrichtlijn [Verzending en vervoer van biologische materialen](#). Dat wil zeggen dat de afnamebuis met absorptiemateriaal in een blister in een dichtgesealde envelop en vervolgens met het aanvraagformulier in een groene plastic RIVM- of vergelijkbare verzendenvelop wordt verpakt. Voor het vervoer moet een koerier worden ingeschakeld, die duidelijke instructies heeft gekregen over de aflevering (contacttelefoonnummer en persoonlijke overdracht aan een medewerker van het laboratorium).

2. Afnamemateriaal en klinische gevoeligheid

GGD'en kunnen afnamematerialen bestellen zoals vermeld in de brief van GGD GHOR Nederlands van 2 april. <https://ggdghor.nl/thema/testen-covid-19/>

Combineren van respiratoire watten

Er zijn (dreigende) tekorten aan sommige afnamematerialen en extractie- en PCR-reagentia. Hiervoor wordt gezocht naar oplossingen op diverse fronten. Een aantal mogelijke oplossingen is:

1. Gepoold testen van oropharynx- en nasopharynxwat voor SARS-CoV-2 om extractie- en PCR-reagentia te besparen. Dit leidt wel tot een (gering) verlies aan gevoeligheid en het is niet langer mogelijk om te onderscheiden welke locatie positief is. Voor de bestrijding is dit op dit moment echter minder relevant. Het blijft belangrijk om zowel een oropharynxwat (keel) als een nasopharynxwat (neus) af te nemen, omdat er patiënten zijn die alleen op één van de twee locaties positief zijn.

2. Bij een tekort aan virustransportmedium (VTM) en meer specifiek UTM van Copan kunnen oropharynx- en nasopharynxwatten samen in een buis met VTM gestopt worden. Wanneer er gepoold afgenomen wordt, betekent dit automatisch dat er nog maar één buis met VTM nodig is met ook tot gevolg besparing op extractie- en PCR-reagentia. Ook kan de ESwab™ gebruikt worden als vervanger (zie ook punt 4).
 3. Bij een tekort aan afnamemateriaal kan één stijve wattenstok gebruikt worden, waarbij eerst de oropharynx en daarna de nasopharynx wordt bemonsterd. Ook dan is slechts één buis met VTM nodig met tot gevolg besparing op extractie- en PCR-reagentia.
 4. Van een aantal type wattenstokken, vooral die van Copan (los en als ESwab™), dreigt een tekort. Klassieke wattenstokken (los in scheurverpakking of als droge wat in 'buis'), zijn er nog wel. Deze moeten na afname afgeknipt worden om in buis met VTM te passen. Oropharynx- en nasopharynxwattenstokken met breekpunt (van Copan), zoals het RIVM nu verstrekt in monsterafnamepakketjes voor GGD'en, zullen vroeger of later niet meer voorradig zijn. Dan kunnen de klassieke wattenstokken met plastic/polyester drager gebruikt worden. Wattenstokken met houten of metalen drager kunnen niet gebruikt worden omdat die remming in de PCR veroorzaken.
 5. VTM in de vorm van GLY is in Nederland ruim leverbaar door Mediaproducts BV, Groningen. Om te zorgen dat hier geen tekort ontstaat moeten ze wel ingelicht worden over de noodzaak van een voorraad. Nu produceren ze alleen op bestelling.
- Het RIVM heeft heel veel verzendenveloppen met afnamemateriaal opgestuurd naar GGD'en, waarvan op dit moment maar een deel retour is gekomen. Er staan er nog zeer veel uit. We verzoeken de laboratoria dringend om lege RIVM-verzendenveloppen (groen) retour te sturen naar het RIVM.

Gebruik van ESwab™

Een aantal laboratoria maakt gebruik van de ESwab™. Hoewel over het algemeen de rapporten van verschillende labs en werkgroepen positief zijn over het gebruik van ESwab™ bij de afname van patiëntmateriaal in plaats van universeel transport medium (UTM) en virus transport medium (VTM), is het Erasmus MC hier minder positief over. Hoewel in Erasmus MC de Ct-waarden met ESwab™ hoger waren dan met UTM was het verschil niet afhankelijk van de virusconcentratie in het monster. Enkele monsters met een heel hoge Ct in UTM werden wel gemist in ESwab™ medium. Patiëntmateriaal afgenomen met een ESwab™ kan worden gebruikt voor diagnostische doeleinden, hoewel men bewust moet zijn van de mogelijk lagere sensitiviteit, en dus eerder een negatief resultaat in de RT-PCR bij patiënten met een lage virale load in vergelijking met UTM of VTM. Daarnaast is het ESwab™ medium vanwege een cytotoxisch effect niet geschikt voor viruskweken van materiaal afgenomen met een ESwab™. In tijden van schaarste van UTM of ander VTM kan ESwab™ prima als alternatief gebruikt worden, waarbij bovenstaande in het achterhoofd gehouden moet worden.

Klinische gevoeligheid testen op respiratoir materiaal

De eerste publicaties suggereren een hogere gevoeligheid van een PCR bij ernstiger zieke patiënten, bij dieper respiratoir materiaal zoals sputum of BAL en vroeger in de infectie (0-7 dagen). Daarbij lijkt geen enkel materiaal 100% sensitief.^{4,5,6} Exacte vergelijkbaarheid met de Nederlandse diagnostiek is lastig, o.a. door verschillen met de test die wij hier gebruiken. Bij een eerste analyse van Nederlandse data bij 195 patiënten lijkt bij 4% alleen de keel en bij 7% alleen de neus positief (persoonlijke mededeling ETZ, Tilburg).

Testen van feces voor SARS-CoV-2-diagnostiek

Er zijn verschillende observaties van ernstig zieke patiënten opgenomen in ziekenhuis/IC waarbij op klinische en/of beeldvormende gronden een sterk vermoeden van COVID-19 is, maar waarbij moleculaire diagnostiek op respiratoire materialen (bij herhaling) negatief is. Bij sommige van deze patiënten is SARS-CoV-2-diagnostiek in feces ingezet, die in een aantal van deze patiënten daar wel positief bleek. Daarbij zijn er meldingen van ernstig zieke patiënten waarbij een gastro-enteraal beeld op de voorgrond staat.

Uit eerste onderzoeken lijkt dat fecesmonsters vooral in een later stadium van de infectie nog positief kunnen zijn. In het ETZ (Tilburg) zijn 54 patiënten verdacht voor COVID-19 maar PCR-negatief in de gecombineerde keel-nasopharynx-swab, en die geen sputum kunnen opgeven, een tweede keer getest middels PCR op keel-nasopharynx met daarbij feces. Daarvan waren 37 patiënten keel-nasopharynx- en feces-negatief, 3 keel-nasopharynx- en feces-positief en 14 keel-nasopharynx-negatief en feces-positief. Of de 37 negatieve patiënten geïnfecteerd zijn met SARS-CoV-2 blijft onzeker. De fecesdiagnostiek leverde in dit kleine cohort vaker een positieve diagnose op dan een tweede keel-nasopharynx-swab. Helaas werd onvoldoende sputum ingestuurd om de waarde van sputum versus feces met elkaar te vergelijken. In een selectie van 100 opgenomen COVID-19 patiënten gaven slechts 13 patiënten sputum op.

Het gebruik van fecesmonsters bij sterke klinische verdenking en een negatieve diagnostiek uit respiratoire materialen kan van toegevoegde waarde zijn voor het verdere beleid.

3. Mogelijkheid om over te gaan naar één PCR target

E-gen zwak positieven en RdRp negatieven

Uit de confirmaties die tot nu toe gedaan zijn blijkt dat in 1-5% van tests een herhaalbaar E-gen positief signaal met betrouwbare S-curve niet bevestigd kan worden met een RdRp-gen positief signaal. Bij een ander (confirmatie) lab kan het zijn dat zo'n E-gen-alleen positief resultaat wel bevestigd kan worden met een RdRp-gen positief resultaat. Bij het RIVM op basis van ingestuurde confirmaties in circa 70% van de gevallen. Soms gebeurt het dat het E-gen positieve resultaat niet te herhalen is; in minder dan 1% van de gevallen bij RIVM op basis van ingestuurde gevallen en eigen diagnostiek. In het begin toen diagnostiek nog op separate orofarynx en nasofarynx monsters uitgevoerd werd, gebeurde het soms dat één van de twee afname locaties positief was; wisselend of alleen orofarynx of alleen nasofarynx. Ook gebeurde het dat één van de locaties positief was voor beide targets en de andere locatie alleen positief in de E-gen PCR; ook hier geen consistent beeld welke locaties vaker positief voor beide targets. Subtiële gevoeligheidsverschillen tussen E-gen PCR en RdRp-gen PCR en tussen laboratoria lijken hiervan de oorzaak bij monsters waarin de virale

load rond de LOD95 van lokale implementaties van de PCR met Corman primers en probes liggen. Zo'n resultaat kan als volgt geduid worden in een regio waar SARS-CoV-2 circuleert:

- Monster E-gen alleen positief met mooie S-curve – herhalen en met hetzelfde resultaat SARS-CoV-2 positief beoordelen
- Monster E-gen alleen positief maar geen mooie S-curve – herhalen, bij negatief of hetzelfde resultaat met geen mooie S-curve – herhaalmonster aanvragen

Deze overwegingen wegen mee bij de keuze of overgegaan kan worden naar E-gen PCR alleen bij de diagnostiek.

RdRP probes

Bij RIVM krijgen we regelmatig vragen of wij onze implementatie van de Corman PCR testen aangepast hebben, omdat we in een groot aantal van E-PCR positieven alleen die voor confirmatie worden aangeboden toch een RdRP positief signaal vinden. Onze implementatie is nog steeds zoals we initieel en nog steeds aan de labs verspreiden. Het enige wat we gewijzigd hebben is dat we één van de RdRP-gen probes van een Texas Red label hebben voorzien om onderscheid te kunnen maken tussen Sarbeco probe (P1) en SARS-CoV-2 probe (P2) signaal in één PCR reactie. Daarom krijgt u van ons bij uitslagen van confirmaties drie uitslagen met Ct waarden als de uitslag van een target en probe positief is. In tegenstelling tot SARS-CoV-1 (2003) wat vergelijkbare signalen geeft in beide PCR'en, geeft SARS-CoV-2 een later opkomend signaal met lager fluorescentie met de Sarbeco probe (P1) dan met de SARS-CoV-2 specifieke probe. Het kan indien gewenst daarom geen kwaad om de Sarbeco probe (P1) weg te laten uit de RdRP-gen PCR.

Overgaan naar E-gen PCR alleen

WHO geeft aan dat in gebieden waar SARS-CoV-2 'widespread' is het gebruik van RT-PCR voor één discriminerende target toereikend is. ECDC voegt daar nog aan toe dat confirmatie met een tweede target of hertesten of opnieuw bemonsteren alleen nodig is als de interpretatie van het eerste resultaat technisch moeilijk is of als de Ct waarde boven 35 is met het eerste target. Een technisch moeilijk resultaat is bijvoorbeeld als de amplificatie curve bij hoge Ct in een rechte lijn schuin omhoog los komt van de duidelijk negatieve monsters, wat vaker gebeurt bij de E-gen PCR dan bij de RdRP gen PCR. Maar, uit persoonlijke communicatie blijkt dat het ene lab daar nooit last van heeft en het andere lab af en toe.

In Nederland, op basis van confirmaties, eigen diagnostiek bij RIVM en Erasmus MC en persoonlijke communicatie met laboratoria in het veld, blijkt dat het uiterst zeldzaam voorkomt dat RdRP-gen positief is en E-gen negatief. Een enkele keer waarbij sequentiële monsters van een patiënt zijn geanalyseerd wordt bij aflopen van de infectie op het einde soms alleen RdRP-gen positief gevonden.

Alles afwegende en geplaatst in het kader van tekorten bij moleculaire diagnostiek, lijkt het logisch om bij noodzaak om over te gaan op slechts 1 target de E-gen PCR te kiezen. De E-gen PCR is niet de meest discriminerende test omdat het alle SARS-like betacoronavirussen

target. Aan de andere kant, er zijn geen andere SARS-like betacoronavirussen die op dit moment onder mensen circuleren. Beoordeling van de vorm van curves van E-gen PCR positieve monsters met Ct > 30 blijft een aandachtspunt. Is de curve duidelijk S-vormig dan is confirmatie met RdRP PCR niet echt nodig. Is de curve afwijkend, dan is confirmatie nodig. Afhankelijk van de gevoeligheid van de lokale implementatie kan dat met de RdRP PCR, hertesten of opnieuw bemonsteren.

Achtergrond documenten

World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance - 2 March 2020, : WHO; 2020. www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases20200117.

European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update – 12 March 2020. Stockholm: ECDC; 2020. www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf

4. Taskforce diagnostiek en landelijke coördinatiestructuur testcapaciteit

Er is door het 58e OMT van 6 maart 2020 een taskforce diagnostiek ingesteld. Het OMT heeft de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) gevraagd een taskforce in te richten met inhoudelijke experts van de NVMM, het landelijk inkoop-bureau, het RIVM, de Speciaal Gezant van het kabinet, de heer (10)(2e) en de branchevereniging van diagnostica (Diagned). Dit multidisciplinaire team wordt geleid door de voorzitter van de NVMM. Dit taskforce kijkt ook naar een juiste verdeelsleutel voor het aantal beschikbare testreagentia over het aantal erkende testlaboratoria in Nederland. Zie hiervoor ook de kamerbrief van 20 maart 2020:

www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/03/20/kamerbrief-covid-19-update-stand-van-zaken en de NVMM-site www.nvmm.nl/zorg/covid-19-voor-leden/covid-19-diagnostiek/.

Eind maart 2020 is een Landelijk Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT) ingesteld. Hierin werken het ministerie van VWS, RIVM en de Taskforce Diagnostiek samen aan het doel om de testcapaciteit te vergroten. Het gaat daarbij enerzijds om het vaststellen van besmetting (moleculaire testen, via swabs in de neus/keel) en anderzijds voor het vaststellen van immuniteit (serologische testen, via bloed). De opdracht voor de Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT) is om de beschikbare testcapaciteit goed te volgen, de huidige testcapaciteit zo goed mogelijk in te zetten, alternatieve testcapaciteit in te zetten en om vast te stellen aan welke kritische producten tekorten dreigen. De LCT heeft een werkgroep serologie ingesteld voor de coördinatie van het valideren van testen en het centraal verzamelen en delen van validatiegegevens, het opstellen van een document met minimale eisen voor verschillende testen in verschillende context. www.nvmm.nl/vereniging/nieuws/sneltesten-en-serologie-covid-19/

5. Laboratoriumveiligheid

Mede op basis van het [WHO-advies](#) en Amerikaanse (CDC) richtlijnen adviseren wij het volgende over veiligheid bij het verwerken van monstermaterialen, ook voor diagnostiek naar mogelijke andere verwekkers en klinisch-chemische bepalingen:

Alle soorten respiratoire materialen en feces dienen als (potentieel) infectieus te worden beschouwd.

Bloed en urine wordt niet als infectieus beschouwd en kan door klinisch chemische en serologische laboratoria op gebruikelijke wijze worden verwerkt.

Potentieel aerosol-vormende handelingen bij verwerken van patiëntmaterialen die mogelijk infectieus virus bevatten dienen te gebeuren onder BSL-2-condities in een biologisch veiligheidskabinet klasse 2.

Het gaat onder andere om de volgende handelingen:

- pipetteren van patiëntmaterialen die mogelijk infectieus virus bevatten;
- beënten van bacteriologische of mycologische voedingsbodems;
- voorbereiden van microscopiepreparaten tot en met fixatie;
- voorbereiden van nucleïnezuurextractie tot inactivering d.m.v. extractiebuffer bereikt is.

Werkzaamheden die onder gebruikelijke condities kunnen worden uitgevoerd, betreffen onder andere:

- verdere verwerking van geëxtraheerde nucleïnezuuren;
- beoordelen van bacteriologische of mycologische kweken;
- klinisch chemische en serologische bepalingen op bloed;
- microscopie van gefixeerde preparaten.

6. Contactgegevens

- **RIVM-LCI:** 030-2747000 (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- **RIVM-IDS dd. viroloog:** 030-2748558 (ook buiten kantooruren bereikbaar)
Bezoekadres: Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven
- **Erasmus MC, dd. viroloog** unit Klinische Virologie afdeling Virosience:
010-7033431 (buiten kantooruren: 010-7040704)
Bezoekadres: Unit Klinische Virologie, Kamer Nb-1052, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam
Binnen kantoortijden van 8.30 tot 16.30: afgeven bij NB gebouw 10e etage (NB 10-52 laboratorium klinische virologie)
Buiten kantoortijden (weekenden en avond 16.30 tot 8.30): afgeven bij NB gebouw 4e etage (NB 4-15 laboratorium klinische virologie)

Tabel 1. Expertise centra en opschalingslaboratoria voor SARS-CoV-2 diagnostiek

Expertise centra

	Laboratorium naam, locatie	Soort laboratorium
1.	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven	Expertisecentrum
2.	Erasmus Medisch Centrum (EMC), Rotterdam	Expertisecentrum, MML

Opschalingslaboratoria (voldoen aan specifieke opschalingslab criteria)

	Laboratorium naam, locatie	Soort laboratorium
1.	Amsterdam Universitair Medisch Centrum (AMC), Amsterdam	MML
2.	CERTE, Groningen	MML
3.	Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis (ETZ), Tilburg	MML
4.	Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ), 's-Hertogenbosch	MML
5.	Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek (LabMicTa), Hengelo	MML
6.	Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden	MML
7.	Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC), Maastricht	MML
8.	Microvida, Locatie Bravis, Roosendaal	MML
9.	Laboratorium voor Pathologie en Medische Microbiologie (PAMM), Veldhoven	MML
10.	Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem	MML
11.	Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen	MML
12.	Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Groningen	MML
13.	Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), Utrecht	MML

Criteria voor status opschalingslaboratorium

- 24 uur, 7 dagen per week beschikbaar
- Minimum capaciteit van 100 monsters per dag, gedurende 2 – 3 maanden
- De mogelijkheid tot het uitpakken van materialen die mogelijk een BSL-3 organisme bevatten
- Bezitten routine moleculaire diagnostiek faciliteit
- Gebruik van interne controle in routine moleculaire diagnostiek
- 8 uur doorlooptijd (24 uur tijdens piek)
- Deelname aan (extra) kwaliteitsronzendingen en confirmaties door expertise centra en het delen van validatie en confirmatie resultaten met RIVM

Voor het zelfstandig uitvoeren van SARS-CoV-2 diagnostiek, moeten de laboratoria aan de volgende voorwaarden voldoen:

- Proficiency panel testen met goed resultaat (validatie specificiteit en juiste detectie SARS-CoV-2)
- Runcontrole verdunningsreeksen met goed resultaat (validatie van analytische specificiteit)
- Confirmatie van 5 positieve monsters en 10 negatieve monsters bij één van de expertise laboratoria (RIVM of Erasmus MC) met goed resultaat (beperkte klinische validatie)

Na het succesvol doorlopen van de drie validatiepunten, die ook voor eigen accreditatie gebruikt mogen worden, mag het laboratorium zelfstandig de diagnostiek uitvoeren.

Tabel 2. Andere laboratoria met SARS-CoV-2 diagnostiek

	Laboratorium naam, locatie	Soort laboratorium
1.	ADRZ Admiraal de Ruyterziekenhuis, Goes	MML
2.	Atalmedial B.V. – Medisch Diagnostische Centra, Amsterdam	MML
3.	BVO Eurofins NMDL-LCPL	Geen MML
4.	BVO Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch	Geen MML
5.	BVO Radboud UMC, Nijmegen	Geen MML
6.	BVO Sanquin NSS, Amsterdam	Geen MML
7.	BVO Symbiant	Geen MML
8.	BVO UMCG, Groningen	Geen MML
9.	Canisius Wilhelmina ziekenhuis, Nijmegen	MML
10.	Comicro B.V. – Expertcentrum voor Microbiologie, Hoorn	MML
11.	Deventer Ziekenhuis, Deventer	MML
12.	Diagnostiek voor U, Eindhoven	Geen MML
13.	Diakonessenhuis Utrecht	MML
14.	Eurofins NMDL-LCPL	Geen MML
15.	Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam	MML
16.	Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn	MML
17.	Haga Ziekenhuis, Den Haag	MML
18.	HMC+ – Haaglanden Medisch Centrum, locatie Westeinde, Den Haag	MML
19.	IJsselland Ziekenhuis, Capelle a/d IJssel	MML
20.	Ikazia, Rotterdam	MML
21.	InBiome, Amsterdam	Geen MML
22.	Isala, Zwolle	MML
23.	Izore – Centrum voor Infectieziekten Friesland, Leeuwarden	MML
24.	Laurentius Ziekenhuis, Roermond	MML
25.	Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam	MML
26.	Meander Medisch Centrum, Amersfoort	MML
27.	Microbe&Lab BV, Amsterdam	Geen MML
28.	OLVG – Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam	MML

Andere laboratoria die voor opzetten en validatie van SARS-CoV-2 diagnostiek ondersteuning van RIVM en Erasmus MC (hebben) ontvangen.* Conformeren zich tot

deelname aan (extra) kwaliteitsronzzendingen en confirmaties door expertise centra en het delen van validatie en confirmatie resultaten met RIVM

Literatuurverwijzingen

- ¹ van Asten L, et al. Strengthening the diagnostic capacity to detect Bio Safety Level 3 organisms in unusual respiratory viral outbreaks. *J Clin Virol.* 2009;45:185-90.
- ² M. Koopmans, et al. Evaluatie van opschaling van laboratoriumdiagnostiek tijdens de influenzapandemie. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2011;19:nr1.
- ³ Corman VM, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):pii=2000045.
- ⁴ Wang W, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020. [Epub ahead of print].
- ⁵ Yang Y et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *MedRxiv*; not yet peer reviewed. 17 feb 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>.
- ⁶ Woelfel R et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv*; not yet peer reviewed. 8 maart 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>.