

**Advies vanuit de Taskforce moleculaire diagnostiek****Betreft: Aanvullende/alternatieve mogelijkheden uitbreiding testcapaciteit**

In dit advies wordt een aantal aanvullende/alternatieve mogelijkheden beschreven om testcapaciteit voor Covid-19 diagnostiek te vergroten. Deze mogelijkheden hebben betrekking op het testen van personen mét (milde) klachten die zich in het kader van de verruiming van het test-beleid laten testen, NIET op de zorg-gerelateerde testen.

De Taskforce ziet mogelijkheden tot verruiming van testcapaciteit door middel van:

- A. Zelfafname van luchtwegmateriaal
- B. Pooling van luchtwegmateriaal:
- C. Gebruik van extractie-loze amplificatie technieken

Voor alle opties geldt dat er voor- en nadelen aan kleven en vanuit het oogpunt van kwaliteit en (patiënt)veiligheid een aantal duidelijke voorwaarden gelden. Een en ander wordt hieronder op hoofdlijnen omschreven.

**A. Zelfafname van luchtwegmateriaal (preanalyse)**

Zelfafname van luchtwegmateriaal levert niet meer test-capaciteit op, maar vergroot mogelijk de toegang tot testen, waardoor er meer mensen getest kunnen worden. Dit kan van belang zijn voor de surveillance onder diverse groepen.

*Voordelen van zelfafname:*

- Laagdrempelig
- Kan op elke plaats en elk moment gedaan worden
- Kan de GGD teststraat ontlasten

*Nadelen van zelfafname:*

- Geen controle op aanwezigheid klachten (behoudens vragenlijst)
- Geen controle op juiste uitvoer zelfafname
- Transporttijd materiaal
- Afhankelijk van materiaal-type: extra voorbereidingsstappen (bv centrifugatie van speeksel sponsjes) met extra belasting van de labcapaciteit, langere doorlooptijd en nieuwe beperkingen (bv centrifuges) tot gevolg
- Lagere sensitiviteit is mogelijk, bv speeksel heeft gemiddeld minder virus (5 Ct hoger) dan swabs; bij verkeerde afname swabs kan dit ook tot verlies sensitiviteit leiden.

*Voorwaarden:*

- Duidelijke instructie voor afname
- Aanvrager arts, bv GGD arts infectieziekte bestrijding
- Pakket met benodigdheden en retourenvelop met antwoordnummer vanuit bv GGD (centrale regie)
- Gebruik van meest sensitieve combinatie extractie-PCR combinatie (lage LOD)
- Keuze voor specifieke populaties

*Uitwerking:* Vanwege de mogelijk lagere sensitiviteit en de grotere logistieke belasting zou zelfafname beperkt moeten worden tot specifieke populaties. Hierbij kan de keuze voor materiaal bepaald worden door de leeftijd, waarbij speeksel juist voor kinderen of andere personen die niet goed zijn te swabben de voorkeur heeft. GGD kan aan specifieke groepen (bijvoorbeeld scholen of contactberoepen) zelfafname pakketten ter beschikking stellen. Transport envelop gaat rechtstreeks naar laboratorium.

## B. Pooling van luchtwegmateriaal (preanalyse)

### *Voordelen van pooling:*

- Uitbreiding capaciteit met gelijkblijvend aantal testen (hoe lager prevalentie, hoe hoger capaciteitswinst)
- Efficiëntie winst
- Kostenbesparing

### *Nadelen van pooling:*

- Sensitiviteitsverlies
- Niet voor alle luchtwegmaterialen mogelijk (w.o. sputum, speeksel)
- Geen ervaring met mengen van diverse media/swabs
- Grote logistieke/administratieve impact
- Risico op monsterverwisseling
- Vertraging positieve testuitslagen vanwege hertesten positieve pools

### *Voorwaarden:*

- Keuze voor materiaaltype, bij voorkeur nasopharynx swabs
- Gebruik van meest sensitieve combinatie extractie-PCR combinatie (lage LOD)
- Niet meer dan 5 samples poolen voor behoud van voldoende sensitiviteit.
- Gebruik van pre-analytische automatisering:
  - Automatisering van pooling en pipetteren in secundaire tubes
  - Barcodering secundaire tubes (tracing)
  - Archiveren van primaire tubes, retrieving in geval van positieve pool

*Uitwerking:* De taskforce ziet het gebruik pre-analytische automatisering en robotisering als strikte voorwaarde voor de toepassing van pooling. Sanquin heeft veel ervaring met pooling van bloed. Met Sanquin kan besproken worden om een pilot te doen op het gebied van pooling. Indien succesvol zou pooling over andere labs met toegang tot pre-analytische automatisering en robotisering kunnen worden uitgerold. Ook hier zal een lagere sensitiviteit moeten worden geaccepteerd.

*Het percentage besparing aan testen in relatie tot de prevalentie van SARS-CoV-2 en de poolgrootte.*

	Pooled samples				
	57%	2	3	4	5
<b>Positieve testen</b>	<b>1%</b>	48%	64%	71%	75%
	<b>2%</b>	46%	61%	67%	71%
	<b>3%</b>	44%	58%	64%	66%
	<b>5%</b>	40%	52%	57%	57%
	<b>10%</b>	31%	40%	41%	40%
	<b>16%</b>	21%	26%	24%	22%
	<b>20%</b>	13%	18%	16%	12%
	<b>30%</b>	-1%	1%	-2%	-3%

### C. Gebruik van extractie-loze amplificatie technieken

#### Gebruik van extractie-loze amplificatie technieken

Omdat de grootste beperkingen voor de moleculaire diagnostiek momenteel bij de extractie liggen, zou de toepassing van een amplificatie-techniek zonder voorafgaande extractie tot een vergroting van de test-capaciteit kunnen leiden.

#### *Voordelen van extractie-loze PCR:*

- Geen extractie apparatuur en supplies nodig
- Kortere doorlooptijd

#### *Nadelen van extractie-loze PCR:*

- Nog geen ervaring met extractie-loze PCR in de laboratoria
- Beperkt aantal commerciële extractie-loze testen beschikbaar
- Grotere kans op remming van de PCR, waardoor herhaling nodig is (met extra kosten en vertraging van uitslag tot gevolg)

#### *Voorwaarden:*

- Compatibel met bestaande monsterafname swabs en transportmedia
- Microbiologisch veilig (BA-2 niveau), externe lysis/ virus inactivatie procedures nodig
- Vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit als huidige extractie/amplificatie systemen
- Interne controle
- Kortere of vergelijkbare doorlooptijd als huidige extractie/amplificatie systemen
- Automatiseerbaar

#### *Uitwerking:*

Er zullen nog extractie-vrije amplificatie technieken moeten worden ontwikkeld en uitgebreid gevalideerd. De technieken zullen aan bovengenoemde voorwaarden moeten voldoen. Onduidelijk is hoeveel tijd dit in beslag zal nemen.

#### Als voorbeeld een uitwerking van extractie-vrije RT-LAMP-PCR

#### *Voordelen van RT-LAMP-PCR:*

- Geen extra apparatuur nodig
- Snel resultaat

#### *Nadelen van RT-LAMP-PCR:*

- Geen ervaring met deze techniek en diversiteit aan luchtwegmaterialen
- Primer-design is complex; minder stringente primers leidt tot gebrek aan specificiteit (met noodzaak tot specifieke confirmatie en vertraging); gevoelig voor sequentievariatie SARS-CoV-2
- Detectie methode afwijkend van reguliere detectiemethoden
- Geen ervaring met multiplexing met interne controle (remmingscontrole)
- Geautomatiseerde oplossingen nog niet beschikbaar

*Voorwaarden:* zie boven