

Advies behandeling feces materialen in klinisch chemische (en immunologisch diagnostische) laboratoria

Versie 4, dd. 08-05-2020

(10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e)
 NVKC, NWKV

Introductie tot het probleem

Voor klinisch chemische bepalingen op feces monsters worden op dit moment in de reguliere diagnostiek materialen open in het lab opgewerkt. Voor het merendeel van de bepalingen wordt een bepaalde ingewogen hoeveelheid feces opgelost in bufferoplossingen. De buffersamenstelling verschilt per bepaling maar heeft als algemeen doel de te meten biomarker o.a. te stabiliseren in en/of te extraheren uit de fecesmassa. In de verdere opwerking van de feces zit vaak een mengstap (vaak mbv vortex), gevolgd door een centrifugatiestap van de fecessuspensie waarna analyse volgt op het supernatant. Daar waar de opwerking (inwegen, mengen, centrifugeren) kan worden uitgevoerd in een veilige omgeving (flowkast) vindt de analyse vaak alsnog plaats buiten deze veilige omgeving. Dit geldt met name voor een aantal hoog-volume bepalingen zoals o.a. calprotectine, iFOBT en pancreas-elastase waarvan de analyse in het merendeel van de laboratoria wordt uitgevoerd op de standaard aanwezige auto-analysers die ook worden gebruikt voor regulier diagnostiek in plasma en/of serum.

De buisjes met supernatant worden met een stopdop afgedicht voor vervoer naar de auto-analysers. Voordat de buisjes in het analyse apparaat worden geplaatst, worden de stopdoppen eraf gehaald.

Feces voor klinisch chemische diagnostiek wordt in potjes naar het lab verstuurd. Voor wat betreft het toesturen van feces materiaal naar derden is het zeer aan te bevelen om de feces bevroren te versturen en deze gedurende transport bevroren te houden. Dit om gasvorming tijdens transport tegen te gaan en aerosol vorming bij opening te voorkomen.

Algemeen worden feces monsters als infectieus beschouwd (norovirus, hepatitis A virus, Salmonella etc.). Daarnaast wordt op dit moment al het feces materiaal wat binnenkomt als mogelijk SARS-CoV-2 besmet beschouwd.

Infectie risico SARS-CoV-2 uit klinische feces monsters

Het SARS-CoV-2 infectierisico vanuit het feces monsters is afhankelijk van diverse factoren, waaronder:

Factoren die direct samenhangen met de monsters zelf:

1. Hoeveelheid infectieus virus in fecesmonsters
2. Minimaal infectieuze virale dosis noodzakelijk voor besmetting
3. Infectieroute: druppel, aerogeen, fecaal-oraal, ..
4. Gebruikte methoden (laag in druppel productie)

Factoren die samenhangen met persoonlijke beschermingsmogelijkheden:

5. gebruikte PPE
6. goed gebruik van PPE
7. aerosol-genererende handelingen en bijbehorende maatregelen om risico's te beperken

Vanaf het begin van de epidemie zijn er meldingen van COVID-19 patiënten die presenteren met gastro-intestinale klachten met/zonder bijkomende respiratoire klachten. Met name in ernstig zieke opgenomen patiënten zou het gastro-intestinale beeld op de voorgrond kunnen staan [1]), hoewel ook wordt gemeld dat het in deze populatie juist gemist zou kunnen worden.

Een review artikel [2] meldt dat voor COVID-19 gastro-intestinale betrokkenheid ten opzichte van MERS en SARS relatief weinig voorkomt, met gerapporteerde frequenties voor diarree en misselijkheid/braken in respectievelijk 5,6% (range 2-34%, 55 /1602 patiënten uit 10 studies) en 4,5% (range 1-10%). Aangenomen wordt echter dat dit een onderschatting is, omdat de meeste patiënten zich initieel met respiratoire klachten presenteren. Verschillende case studies en series hebben laten zien dat als SARS-CoV-2 RNA in feces wordt aangetroffen, dit over het algemeen later in de infectie optreedt [3, 4], hoewel een positieve PCR in zowel respiratoire- als feces monsters vanaf het begin van symptomen ook is gemeld [2]. Een andere serie van 42 patiënten liet zien dat PCR positief getest werd in patiënten met en zonder GI klachten en dat RNA uitscheiding gemiddeld een week langer was dan uit respiratoire materialen [5] . Een overzicht van 10 pediatrische patiënten laat zien dat virus uitscheiding (gemeten aan PCR) in feces aanzienlijk langer kan zijn dan nasopharyngeale uitscheiding, ook bij milde symptomen [6]. Detecteerbaarheid in feces in afwezigheid van detecteerbaarheid in nasopharyngeale monsters en detecteerbaarheid van SARS-CoV-2 in rioolwater monsters duidt in ieder geval op een relevant niveau van fecale uitscheiding en is sterk suggestief voor lokale (data RIVM/IDS).

Er zijn toenemend data die laten zien dat geïsoleerd virus uit feces levensvatbaar is [7,8, 9], ook bij patiënten zonder diarree [9] . Ook voor SARS-CoV is dit wel aangetoond, hoewel virus uit feces aanzienlijk minder kweekbaar bleek dan uit andere materialen [10]. Het hierboven genoemde onderzoek binnen het RIVM in zowel fecesmonsters als in rioolwater monsters laat wel positieve PCR signalen zien, maar vooralsnog is geen kweekbaar virus aangetoond. Op dit moment wordt gewerkt aan optimalisatie van de technieken..

Het review van Li et al. [2] beschrijft het mogelijk mechanisme voor SARS-CoV-2 kolonisatie van het GI-kanaal. SARS-CoV-2 gebruikt evenals SARS- CoV het angiotensine -converting enzym 2 (ACE2) met hulp van transmembraan serine protease (TMPRSS) wat op de gastheermembraan tot expressie komt, voor het binnendringen in de cel. ACE2 zou in patiënten met adenomen of colorectale carcinomen meer tot expressie komen, maar ook in patiënten met IBD of colitis [11].

¹ Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-851. doi:10.1111/apt.15731

² JY Li et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: prevention and control infection from a gastroenterology perspective. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1751-2980.12862>

³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301134?via%3Dihub>

⁴ https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x_reference.pdf

⁵ Y Chen et al. The Presence of SARS-CoV-2 RNA in Feces of COVID-19 Patients. *J.Med.Virol.* 2020, <https://doi.org/10.1002/jmv.25825>

⁶ <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0817-4.pdf>

⁷ Xiao F, Tang M, Zheng X, ¹⁸²²⁴ Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020. Published online Mar 3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>

⁸ Y Zhang et al. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *CEBC Weekly.* 2020, **2**, 123-4

⁹ Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *JAMA.* 2020;e203786. doi:10.1001/jama.2020.3786

¹⁰ Chan KH, Poon LL, Cheng VC, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):294-299. doi:10.3201/eid1002.030610

¹¹ J Wang et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *medRxiv* 2020.02.05.20020545; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020545>

Bewijs voor levensvatbaar virus kan ook komen van studies naar fecaal-orale transmissie. Hoewel fecaal-orale transmissie route voor SARS-CoV-2 wordt verondersteld, zijn er nog geen gepubliceerde data die dit ook daadwerkelijk ondersteunen anders dan de observaties van ACE-2 receptoren en binding van het virus hieraan in SARS-CoV-2 geïnfecteerde patiënten [12].

Voor SARS-CoV-2 is er nog geen (gepubliceerde) informatie over de minimaal infectieuze virale load noodzakelijk voor besmetting. Voor MERS zou een minimale load van 300 kopieën zijn geschat. Een recente Q&A op internet suggereerde 100 kopieën voor SARS-CoV-2 [13]. De wetenschappelijke waarde hiervan is niet bekend, een onderbouwing voor de aanname wordt niet gegeven.

Samenvattend:

Hoewel de kennis over SARS-CoV-2 zich snel ontwikkelt, zijn er inmiddels verschillende bronnen die aantonen dat het virus ook in feces terug te vinden is, niet alleen te gevolge van passage van het virus, maar ook ten gevolge van kolonisatie n infectie via onder andere ACE-2 receptoren. Dit kan betekenen dat er directe replicatie in de GI-tractus plaatsvindt en daarmee hogere virale loads bereikt kunnen worden. Desondanks zijn er nog diverse onbekendheden, zoals de levensvatbaarheid van het virus in feces in relatie tot bijvoorbeeld ziekte duur (RNA uitscheiding is vaak langer dan uit respiratoire materialen), maar ook de relatie met virale loads en de vertaling hiervan naar infectie risico's van de fecussuspensies gebruikt in het klinisch chemisch laboratorium.

Voor het klinisch chemisch laboratorium is dit belangrijk om beter zicht te krijgen op het veilig testen van fecesmonsters naar onder andere calprotectine (IBD vs. IBS en follow-up van IBD patiënten) en pancreas elastase bij chronische pancreas insufficiëntie als inactivatie van de suspensies niet mogelijk blijkt. Daarnaast gebruikt het landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker de iFOBT (immunologische fecale occulte bloed test) als screenende marker.

Infectierisico door het behandelen van het fecesmonster

Het infectierisico door het openen van de buisjes is reëel, en al langere tijd geleden beschreven [14]. Vooral bij het gebruik van stoppen moet je verwachten dat er materiaal (ook als niet zichtbare druppeltjes) aan de rand kan zitten, wat mogelijk op handen/handschonen of werktafel terecht komt. Dit is een eventueel probleem voor de persoon die met het materiaal werkt, maar deze kan het ook ongemerkt doorgeven via de handen, of via een vervuild werkblad.

Ook is aerosolvorming door gebruik van verschillende apparaten (centrifuges, analyzers) [14],15– Risico's hiervan voor anderen hangen samen met de mate van aerosol vorming, de duur waarin ze in de ruimte blijven hangen en manier van werken (gebruik van handschoenen, tafelspatschermen, flowkasten, desinfectie van werkoppervlakten etc)..

Mogelijke maatregelen ter voorkomen van transmissie cq contaminatie

Maatregelen ter voorkomen van transmissie cq contaminatie kunnen bestaan uit

1. Inactiveren van de eventueel aanwezige infectieuze viruspartikels in het klinisch materiaal
2. Fysiek voorkómen van het in aanraking komen met mogelijk infectieus materiaal

Ad 1 Inactiveren van de eventueel aanwezige infectieuze viruspartikels in het klinisch materiaal

¹² F Xiao et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>

¹³ <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-questions-about-covid-19-and-viral-load/>

¹⁴ DA Rutter, CGT Evans. Aerosol hazards from some clinical laboratory apparatus. BMJ 1972 1,594-7

Verschillende methoden voor de inactivatie van SARS-CoV virus zijn beschreven zoals toepassing van verhitting (60-65 °C) en UV-C bestraling, gebruik van formaldehyde en glutaraldehyde en gebruik van detergentia en octanoide zuur [16,17]. Studies zijn uitgevoerd op celkweken.

UV-C straling

SARS-CoV is onderzocht naar de bruikbaarheid van UV-C straling in 2 studies van Darnell et al. In de 1^{ste} studie (2004) werd 2 ml virussuspensie in 24-well platen gepipetteerd (1cm diep) en de UV lichtbron (at 254nm) op 3 cm van de bodem geplaatst. De lichtbron straalde daar 4016 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, de UV-A lichtbron (365nm) straalde 2133 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. UVC straling leidde binnen 5 minuten tot een 400-voudige daling infecterend virus (CPE gemeten aan TCID₅₀). Na 15 minuten was virus volledig geïnactiveerd (onder LoD van ≤ 1 TCID₅₀). UVA bleek virus niet te inactiveren.

In de studie uit 2006 werd dezelfde methode gebruikt voor UV-C bron gebruikt in deze studie werd de detectielimiet behaald in 20 minuten. Monsters waar PBS aan was toegevoegd hadden 40 minuten nodig. Toevoeging van BSA voorkwam inactivatie. Het probleem bij UV-C is de beperkte doorstraalbaarheid – tot maximaal 3 mm. Dit beperkt de methode voor gebruik op een klinisch materiaal zoals fecesmonsters. Bovendien kan een test op een schone gekweekte suspensie niet zondermeer geëxtrapoleerd worden naar een feces monster[18,19].

De vraag is dan wel of dit wel werkzaam kan zijn in een lage vloeistofnivo's van supernatant. Hiervoor worden op dit moment dan ook een eerste pilot studie uitgevoerd in het EMC, waarbij UV-C behandeling wordt gedaan op het gecentrifugeerde supernatant in 6 wells platen. Hierbij wordt 1 mL supernatant (voldoende voor de analyses) in een well van een 6-wells plaat gepipetteerd. Dit resulteert in een vloeistofnivo van ± 1 mm.

Verhitten

De studies van Darnell hebben ook naar verhitten gekeken, in 2004 en 2006. In de studie in 2004 zijn 3 verschillende temperaturen vergeleken (56, 65 en 75 °C) gemeten op verschillende tijdstippen. Bij 56 °C werd meeste virus in 20 minuten geïnactiveerd, maar tot 60 minuten bleef actief virus meetbaar. Bij 65 °C werd meeste virus geïnactiveerd na 4 minuten maar ook werd de LoD niet bereikt bij 60 minuten. Bij 75°C werd de LoD wel bereikt bij 45 minuten. In de studie uit 2006 werden 56 en 65 °C met elkaar vergeleken. In deze studie werd de LoD voor 56 °C gehaald na 20 minuten en voor 65°C na 10 minuten. In een 2^{de} experiment werd de toevoeging van verschillende concentraties eiwitten getest bij 60 °C. Toevoegen van eiwitten voor de inactivatie lijkt mogelijk minder wenselijk voor niet-virale diagnostiek toepassing van deze monsters.

Voorde meeste klinisch chemische bepalingen in feces is verhitting echter geen werkbare oplossing, omdat dit een nadelige invloed kan hebben op de individuele bepalingen.

Dit geldt met name voor alle eiwitten die gemeten worden in feces waarbij er gebruikt wordt gemaakt van antilichamen (Elastase, Calprotectine, iFOBT, Chymotrypsine, etc.). Verhitting verandert eiwitstructuur waardoor antilichamen hun epitoom mogelijk niet meer kunnen herkennen. Verhitting is

¹⁶ Darnell MER et al. Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. *Transfusion*, 2006, 46,10,1770-7. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00976>

¹⁷ MER Darnell et al. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J.Vir.Methods* 2004,121,85-91

¹⁸ Calicivirus inactivation by nonionizing (253.7-nanometer-wavelength [UV]) and ionizing (gamma) radiation. De Roda Husman AM, Bijkerk P, Lodder W, Van Den Berg H, Pribil W, Cabaj A, Gehringer P, Sommer R, Duizer E. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Sep;70(9):5089-93

¹⁹ Inactivation of caliciviruses. Duizer E, Bijkerk P, Rockx B, De Groot A, Twisk F, Koopmans M. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Aug;70(8):4538-43.

niet nadelig voor vet in feces en mogelijk ook niet voor elektrolyten in feces (bij differentiaal diagnostisch onderzoek naar diarree), lactaat in feces, reductie in feces (differentiaal diagnostiek galactosemie).

Overige inactivatie methoden

In beide studies van Darnell et al is ook gekeken naar de effecten van oplosmiddelen, detergentia, zuur en base behandeling en gebruik van formaline en glutaraldehyde en gebruik van octanoïde zuur. Gebruik van Triton-X-100, Tween 80 en natriumcholaat leidde tot inactivatie na 2,4 en 24 uur. Octanoïde zuur was niet effectief.

Inactivatie met formaline en glutaraldehyde liet wel een sterke daling in infectieus virus zien, maar ook na 3 dagen was LoD niet gehaald. Bij pH van 1, 3, 12 en 14 werd ook volledige inactivatie behaald. De vraag is wat de impact van deze behandelingen is op de bruikbaarheid van het monster.

Een recent review artikel ter onderbouwing van SARS-CoV- 2 inactivatie methoden (in bloed) beschrijft dezelfde methoden en mechanismen [20].

Voor enterovirus kweek wordt vooreliminatie van bacterie en enveloped virussen (wat SARS-CoV-2 ook is) 10% chloroform gebruikt (persoonlijke mededeling ED). Als dat compatibel is met de klinisch chemische bepalingen inde feces suspensie is dat misschien een validatie waard?

Welke inactivatie stap ook gekozen wordt deze moet voldoende gevalideerd worden conform aanbevelingen van de WHO [21]

Ad 2. Fysiek voorkómen van het in aanraking komen met mogelijk infectieus materiaal

Naast het inactiveren van potentieel infectieus materiaal blijft het ook onveranderd belangrijk om voor voldoende persoonlijke bescherming te zorgen. Deze maatregelen worden oa in de LCI richtlijnen [22] beschreven, maar ook door de genoemde WHO richtlijn [21]. Dit betekent ontdoppen van de buizen in een flowkast, buitenkant afnemen et EtOH70% en ze dan zo veilig mogelijk, bv in een beschermende box naar het analyse apparaat brengen, hoewel hierbij het risico van contaminatie van box en omgeving nog steeds niet geheel kan uitsluiten.

Op basis van bovenstaande evaluatie en de inventarisatie van de inmiddels door klinisch-chemische laboratoria genomen maatregelen (zie bijlage) kunnen een aantal directe en langere termijn maatregelen gedestilleerd worden.

Directe aanbevelingen voor het veilig werken met fecesmonsters op het klinisch chemisch laboratorium

- Indien verzendbepaling dan feces bevroren verzenden (dit om gasvorming tijdens transport te voorkomen)
- Openen en voorbewerking in flowkast
- Afvoer van verbruiksmaterialen (zoals pipetpuntjes, spateltjes) in de flowkast spoelen met alcohol en in een afvalzakje waar ook alcohol inzit deponeren.

²⁰ Le Chang et al. Coronavirus disease 2019: Coronaviruses and blood safety. Transfusion Medicine reviews. 2020,

²¹ [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

²² <https://ci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>

- In flowkast "analyse-ready" monsters voor zover mogelijk plaatsen in rekken/houders van auto-analyser (dit voorkomt onnodig overplaatsen monsters op de plaats van analyse).
Openstaande vraag: gedopt ja/nee? afgedekt ja/nee? risico druppelvorming schroefdop vs. aerosolvorming "plop" dop?
- Voordat materiaal uit flowkast komt: afdoen met alcohol.

- Als handelingen in de flowkast klaar zijn: handschoenen in flowkast afsprengen met alcohol, dan past uit de kast en dan pas uitdoen.
- Vervoer monsters van flowkast naar auto-analyser in gesloten transportkoffer
- Plaatsing monster in input auto-analyser door analist met labjas (lange mouwen), handschoenen. Beschermbril en mondkapje bij risico op aerosolvorming.
- Ten tijde van plaatsing geen loopverkeer rondom auto-analyser. Overweeg een apart dagdeel.
- Na plaatsing monsters in input, input van auto-analyser bij voorkeur afsluitbaar/afdekbaar met (plexiglas)kap. Tafel schoonmaken, handschoenen protocol zoals boven

- Na analyse geen archivering van opgewerkt materiaal maar meteen (veilig) afvoeren (suggesties tav veilig afvoeren zijn zeer welkom)

- Schoonmaak auto-analyser, tafel, handschoenen protocol zoals boven beschreven

Aanbevelingen (voor verder onderzoek) tbv optimalisering maatregelen voor de langere termijn

- Effect van UVC op kleine volumina feces suspensie in 6 wells platen (maximale diepte vloeistof 2-3 mm). Eerste pilot studie lijkt veelbelovend.
- Inventarisatie mogelijkheid verhitting voor die bepalingen die hier niet door worden beïnvloed.
- Effectiviteit verhitting in deze situaties
- Bruikbaarheid 10% chloroform voor inactivatie. Compatibiliteit met klinisch chemische bepalingen in de feces suspensie? Validatie?
- Anders ...

Bijlage: samenvatting mails van verschillende klinisch-chemische laboratoria genomen maatregelen naar aanleiding van uitvraag:

- extracties uit in **een flowkast in beschermende kleding (lange mouwen jassen /mondkapje/veiligheidsbril.**
- transport van materialen (onbewerkt/bewerkt) vindt plaats in **transportkoffers.**
- overwogen wordt om alle fecesmonsters preventief in een **afsluitbare plastic zak** te doen op het moment van afname om de kans op verspreiding van het virus te minimaliseren.
- bij de uitvoering van de calprotectine analyse gelden dezelfde kledingvoorschriften en deze wordt daarom uitgevoerd op **een apart dagdeel.**, Niet uitvoeren leidt tot meer scopieën en is onwenselijk
- de iFOB volledig uitvoeren in de **zuurkast**
- vet in 24-uurs feces i.o.m. de MDL-artsen **opgeschort**
- De zure steatocriet wordt in zijn geheel in de flowkast uitgevoerd.
- Analyses vinden gewoon plaats op de platformen (iFOBT en calpro), omdat bij de verdunde monsters het risico niet hoog wordt ingeschat.
- Voor de analyse van calprotectine, is met de microbiologen naar het risico gekeken. Het **grootste risico is de voorbereiding.** Die wordt daarom in de LAF-kast van de microbiologie gedaan. De analyse wordt gewoon uitgevoerd op de ImmunoCAP 250 op het KCL. Het risico van het opgewerkte monster wordt niet groter ingeschat dat alle andere open buizen (met andere virussen) die op het KCL worden verwerkt
- Wij voeren onze calprotectine en iFOBT wel uit op advies van onze artsen microbiologen. De iFOBT zit in een speciale buis met extractievloeistof, de calprotectine wordt nog gesampeld/extractie. Voorbereiding hiervan vindt plaats in een BCL-2 kast van de microbiologie. Ook de helicobacter pylori wordt in die kast opgewerkt.
- Daarna gaat het monster in de analyzer, calprotectine op de Liaison (Diasorin) en de iFOBT op de met de sampling buis op de OC Sensor (Eiken via Clindia)
- Er is niemand ziek bij ons op het lab die met deze testen werkt.
- We bewerken alle feces monsters in een flow kast.
- Er wordt gewerkt met een labjas met lange mouwen, handschoenen en goede handhygiëne na uittrekken van de handschoenen.
- We hebben een dichte transport box voor het vervoeren van de open buisjes naar de phadia250 voor de calpro bepaling
- Uithalen van feces doen wij standaard met handschoenen altijd in de de zuurkast met schuifraam laag met afzuiging. Eenmaal in lysisbuffer gaat de buis uit zuurkast in centrifuge en op analyser.
- Fecesmonsters worden volledig opgewerkt in de zuurkast. Bepalingen worden verricht op de gangbare werkplekken. De occult bloedtest vindt in zijn geheel in de zuurkast plaats.
- .SOP samen met de deskundigen van Infectiepreventie en de virologen hier opgesteld n.a.v. de informatie van het RIVM. Deze werkwijze is inmiddels overgenomen door de gehele regio.
- Nog even voor de duidelijkheid, want er staat niet helemaal duidelijk in, wanneer monsters ontdopt moeten worden, bv voordat ze in een analyzer of ELISA robot geschoven moeten worden, wordt dit beschouwd als handelingen op een werkplek (dus niet in een flow of zuurkast) en dien je dus de volledige bescherming in acht te nemen, zoals dit staat beschreven

in de SOP (handschoenen, short, mondmasker, bril). Dit omdat bij het ontdoppen aerosolen vrij kunnen komen

-