



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Status laboratorium opschaling SARS-CoV-2
Status per 30 maart 2020

VERTROUWELIJK

1 april 2020

Colofon

© RIVM 2020

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

RIVM IDS

(10)(2e)
(10)(2e)
(10)(2e)
(10)(2e)
(10)(2e)

En andere medewerkers

Erasmus MC

(10)(2e)
(10)(2e) (10)(2e) – (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e)
(10)(2e)

Contactpersonen:

(10)(2e) (auteur), RIVM
(10)(2e) @rivm.nl
030 (10)(2e)

(10)(2e) (auteur), RIVM
(10)(2e) @rivm.nl

030- (10)(2e)

(10)(2e) (initiator en supervisie), RIVM
(10)(2e) @rivm.nl

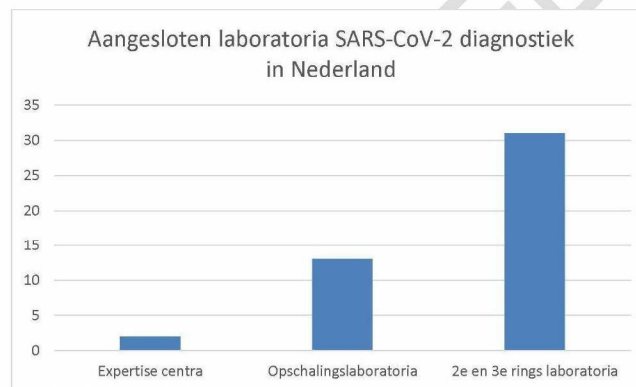
030 (10)(2e)

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

1 april 2020

Huidige status van laboratoria voor SARS-CoV-2 diagnostiek in Nederland

Het RIVM-IDS coördineert een netwerk van opschalingslaboratoria die aan bepaalde vooraf gestelde eisen moeten voldoen (1,2). Bij een grote epidemie of pandemie kan dit netwerk ingeschakeld worden om de uitrol van diagnostiek voor te bereiden en de capaciteit voor testen te vergroten. Het RIVM doet dit vaak samen met een ander expertisecentrum in Nederland. Voor SARS-CoV-2 is dit het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC). In het netwerk van opschalingslaboratoria (Engels: Outbreak Assistance Laboratories (OALs)) zijn voor SARS-CoV-2 13 laboratoria vertegenwoordigd. Wordt een epidemie/pandemie zo groot in Nederland dat andere laboratoria ook diagnostiek moeten kunnen doen, dan wordt de diagnostiek ook naar ander laboratoria uitgerold, eerst naar de laboratoria die al routinematig moleculaire diagnostiek in hun pakket hebben (2^e ring) en vervolgens naar laboratoria die dit gaan implementeren, specifiek voor het pathogeen dat de epidemie/pandemie veroorzaakt. Voor SARS-CoV-2 zijn dat op dit moment 31 2^e en 3^e rings laboratoria. Deze data is samengevat in Figuur 1.



Figuur 1: Het aantal betrokken laboratoria met SARS-CoV-2 diagnostiek

De gestelde eisen voor een opschalingslab (Outbreak Assistance Laboratory) zijn (1,2):

- 24 uur, 7 dagen per week beschikbaarheid
- 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
- Routine moleculaire diagnostiek faciliteit
- Gebruik van interne controle in routine moleculaire diagnostiek
- 8 uur doorlooptijd (24 uur in 2009 tijdens Influenza pandemie)
- Deelname aan (extra) kwaliteitsronzendingen en het delen van resultaten

1 april 2020

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.

Panel en runcontroles

Er zijn twee typen proficiency panels gedistribueerd. Eén voor de opschalingslaboratoria bestaande uit heel levend virus Influenzavirus A(H3N2) en B/Vic, Rhinovirus A16, CoV-OC43, CoV-229E, CoV-NL63, drie verdunningen van SARS-CoV-1 RNA en zonder virus. En één voor 2^e en 3^e rings laboratoria (verder gecombineerd 2^e ring genoemd) bestaande uit heel levend virus Influenzavirus A(H3N2) en B/Vic, Rhinovirus A16, CoV-OC43, CoV-229E, CoV-NL63, twee verdunningen van SARS-CoV-1 RNA en één met SARS-CoV-2 RNA en zonder virus. Positieve runcontrole was initieel SARS-CoV-1 RNA alleen voor de opschalingslaboratoria. Later is naar alle laboratoria de runcontrole SARS-CoV-2 RNA gedistribueerd zodra het virus beschikbaar was. De laboratoria werd verzocht het panel en een tien-voudige verdunningsreeks van de runcontroles met de Corman PCR (E-gen en RdRp-gen) of eigen opgezette of commerciële PCR te testen.

In Figuur 2 staat aangegeven hoe de opschalingslaboratoria en expertisecentra hebben gescoord in de detectie van SARS-CoV-1 of SARS-CoV-2 in het opgestuurde panel en tot welke verdunning de opgestuurde runcontroles (RCs) positief in de PCR zijn gevonden. Ditzelfde is weergegeven in Figuur 3 voor de 2^e ring.

Methode van scoren

Voor het panel ontvangen de laboratoria een score van "valide" wanneer ze alle drie de monsters met SARS-CoV-1 of SARS-CoV-2 correct hebben aangemerkt als SARS-CoV bevattende monsters. Een score van "niet valide" wordt toegekend wanneer één of meer van de SARS-CoV-1 of SARS-CoV-2 bevattende monsters niet juist worden herkend door een laboratorium. Wanneer een laboratorium nog geen data heeft ingestuurd, ontvangen het de score "nog onbekend".

De gemeten RCs verdunningsreeksen ontvangen een score van "goed" wanneer alle metingen in de verdunningsreeksen tot en met de 10⁻⁴ verdunning gemeten zijn. Dit is naar de maatstaf van de expertisecentra Erasmus MC en RIVM. Een score van "voldoende" wordt toegekend wanneer niet alle metingen (E-gen en RdRp-gen) in de verdunningsreeks tot en met de 10⁻³ verdunning gemeten zijn. Een score van "matig" wordt toegekend wanneer niet alle metingen in de verdunningsreeks tot en met de 10⁻³ verdunning gemeten zijn. Wanneer een laboratorium nog geen data heeft ingestuurd, ontvangen ze de score "nog onbekend". Voor zowel de OALs als de 2^e ring zijn de scores apart toegekend voor de SARS-CoV-1 en SARS-CoV-2 run controles.

1 april 2020

Resultaten Panel en runcontroles van de opschalingslaboratoria en expertisecentra

Alle 13 opschalingslaboratoria en de twee expertisecentra hebben het panel "valide" gescoord.

Voor de SARS-CoV-1 RCs hebben negen laboratoria "goed" gescoord. De andere zes laboratoria hebben "voldoende" gescoord.

Voor de SARS-CoV-2 RCs hebben 12 laboratoria "goed" gescoord, één laboratorium heeft "voldoende" gescoord, twee laboratoria hebben de data nog niet gerapporteerd. Deze data is samengevat in Figuur 2.

Resultaten Panel en runcontroles van de 2^e rings laboratoria

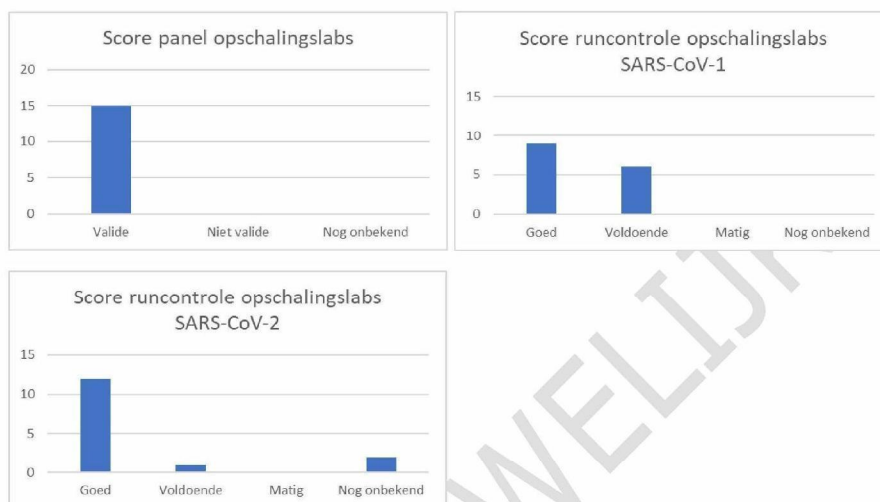
Van de 2^e ring hebben 23 van de 31 laboratoria "valide" gescoord voor het panel, één laboratorium heeft "niet valide" gescoord. Zeven laboratoria hebben nog niet gerapporteerd.

Voor de SARS-CoV-1 RCs hebben zeven van de 31 laboratoria "goed" gescoord, 15 laboratoria hebben "voldoende" gescoord en één laboratorium scoort "matig". Zeven laboratoria hebben nog niet gerapporteerd. Eén laboratorium gebruikt een kit wat SARS-CoV-1 niet detecteert. Voor dit laboratorium is een score van "niet van toepassing" toegekend.

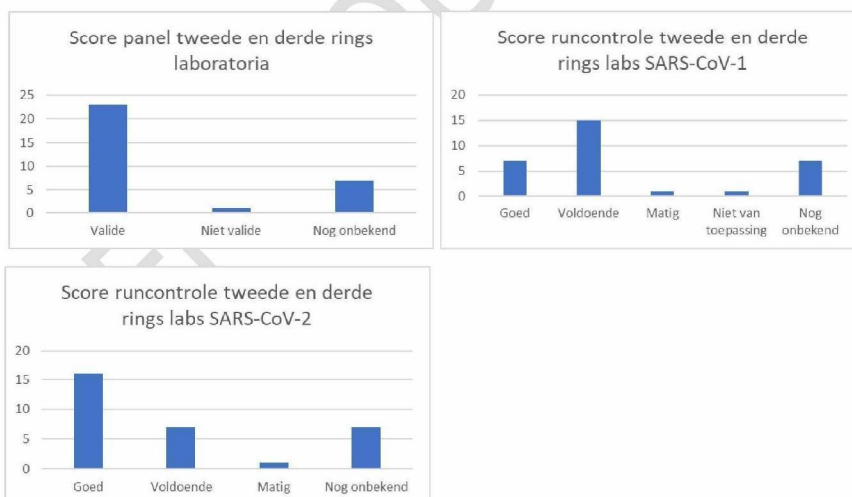
Voor de SARS-CoV-2 RCs hebben 16 van de 31 laboratoria "goed" gescoord, zeven laboratoria hebben "voldoende" gescoord. Eén laboratorium scoort "matig". Zeven laboratoria hebben nog niet gerapporteerd. Deze data is samengevat in Figuur 3.

In Figuren 4 en 5 zijn respectievelijk de gevoeligheid van de OALs en 2^e ring samengevat. Hier is per target gen per verdunning van de runcontrolereeks weergegeven welk percentage van de laboratoria een succesvolle meting heeft verricht. Niet alle laboratoria testen op zowel het E-gen als het RdRP-gen. Twee nieuwe 2^e rings laboratoria hebben de materialen net ontvangen.

1 april 2020

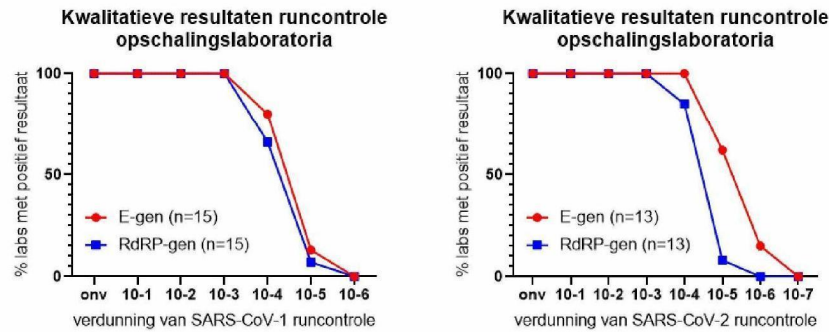


Figuur 2: De scores van zowel het panel als de runcontroles van SARS-CoV-1 en SARS-CoV-2 van de opschalingslaboratoria en expertisecentra (n=15)

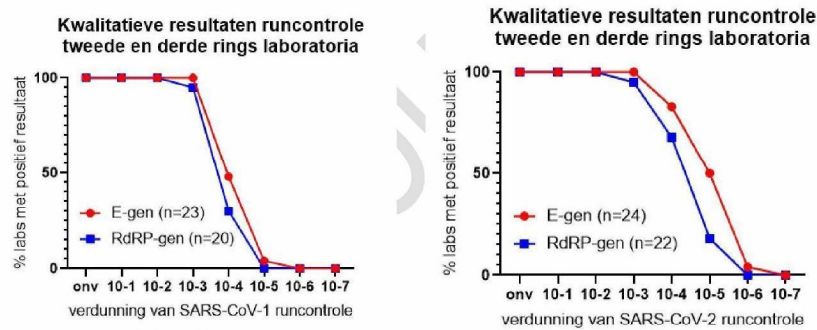


Figuur 3: De scores van zowel het panel als de runcontroles van SARS-CoV-1 en SARS-CoV-2 van de tweede en derde rings laboratoria (n=31)

1 april 2020



Figuur 4: Hier is per target gen per verdunning van de runcontrolreeks weergegeven welk percentage van de opschalingslaboratoria en expertisecentra een succesvolle meting heeft verricht.



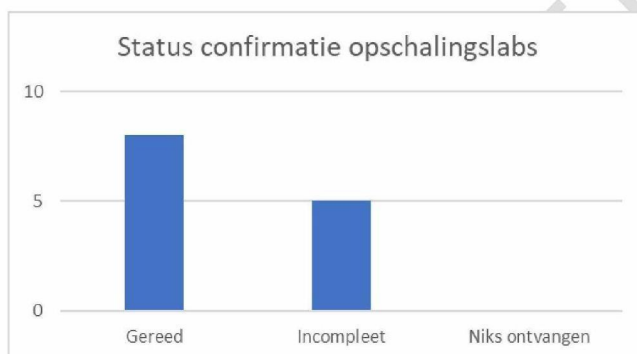
Figuur 5: Hier is per target gen per verdunning van de runcontrolreeks weergegeven welk percentage van de tweede en derde rings laboratoria een succesvolle meting heeft verricht. Niet alle laboratoria testen voor zowel het E-gen als het RdRP-gen. Daarnaast gebruikt één laboratorium een kit die SARS-CoV-1 niet detecteert. Hierdoor zijn de resultaten van dit laboratorium niet geïncludeerd bij de data van de SARS-CoV-1 runcontrol.

1 april 2020

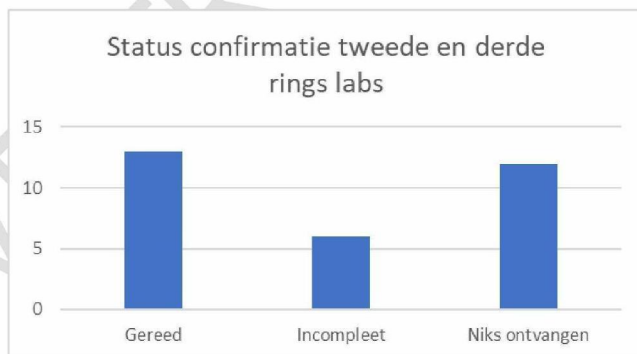
Status van confirmaties van laboratoria

Van elk laboratorium wordt verwacht dat ze voor de validatie 10 negatieve en 5 positieve monsters ter confirmatie opsturen naar een van de twee expertisecentra. Momenteel hebben acht van de 13 OALs 10 negatieve en 5 positieve monsters laten confirmeren. Bij overeenkomstig resultaat, hebben de laboratoria aan de confirmatie eis voldaan. De andere laboratoria hebben negatieve en positieve monsters ingestuurd, maar nog geen 10 en 5 respectievelijk, of de confirmatie is nog niet volledig afgerond.

Van de 2^e ring hebben 13 van de 31 laboratoria aan de confirmatie eis voldaan. Van zes laboratoria zijn confirmaties ontvangen, 12 laboratoria moeten nog confirmaties, waarvan vijf laboratoria nog niet zijn gestart. Dit is weergegeven in Figuur 6 en Figuur 7.



Figuur 6: Status confirmaties van opschalingslaboratoria (n=13)



Figuur 7: Status confirmatie tweede en derde rings laboratoria (n=31)

1 april 2020

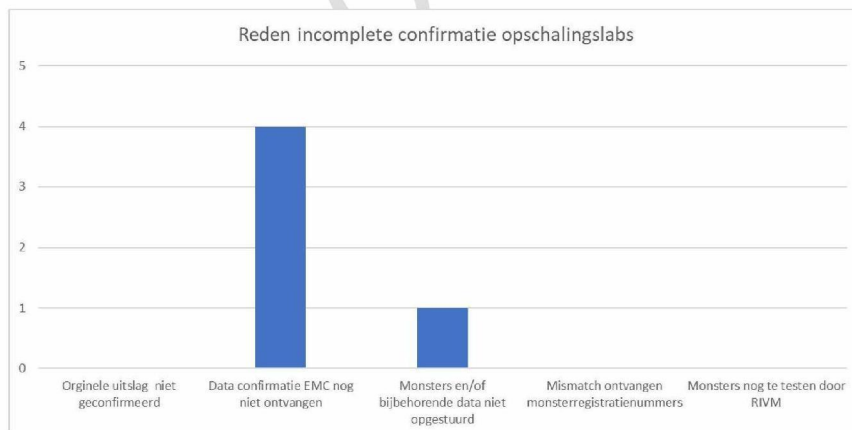
Er is aan de laboratoria gevraagd een overzicht te sturen welke negatieve en positieve (met Ct waarden) monsters voor confirmatie bij het Erasmus MC of RIVM zijn aangeboden. Daarbij is ook geïnventariseerd wat de redenen zijn dat sommige laboratoria nog incompleet geconfirmeerd zijn. In totaal zijn er vijf verschillende redenen gevonden om de confirmatiestatus van een laboratorium als "incompleet" aan te merken:

- De originele uitslag is niet geconfirmeerd door de expertisecentra
- De data van het Erasmus MC ontbreekt nog in onze database
- Er ontbreken nog monsters en/of de benodigde monsterregistratie van het externe laboratorium
- Er is een mismatch tussen de opgegeven data van de monsters en het monsterregistratiesysteem van het RIVM

Om de confirmatiestatus van deze laboratoria "gereed" te krijgen zijn of worden de volgende actiepunten ondernomen:

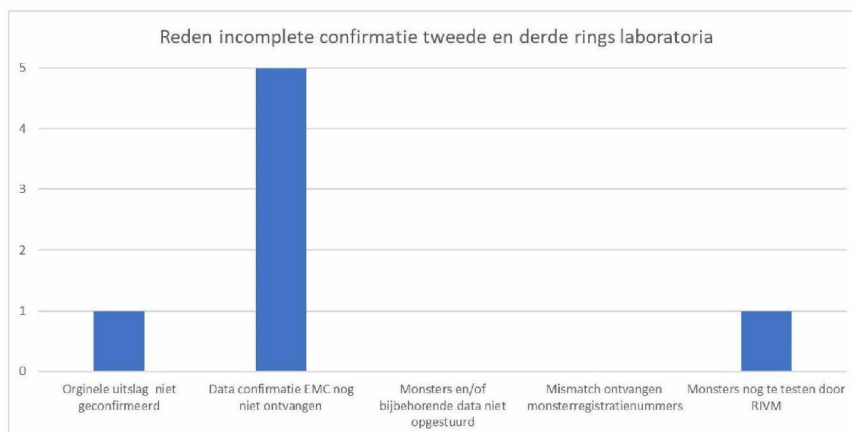
- Het externe laboratorium wordt gevraagd extra monsters ter confirmatie op te sturen;
- De data wordt bij het Erasmus MC opgevraagd;
- Het externe laboratorium wordt (nogmaals) verzocht de benodigde monsters en/of data op te sturen;
- De ingestuurde gegevens worden handmatig nagelopen en aangevuld in onze registratie, eventueel met behulp van het desbetreffende externe laboratorium;
- De monsters worden dagelijks getest bij het RIVM en de aanvullende data wordt ingevoerd.

In Figuur 8 en 9 zijn de gegevens van de opschalingslaboratoria en de tweede en derde rings laboratoria met de confirmatiestatus "incompleet" samengevat.



Figuur 8: Het totaal aantal redenen waarom een deel van de opschalingslaboratoria de confirmatiestatus "incompleet" zijn toegekend (n=5).

1 april 2020



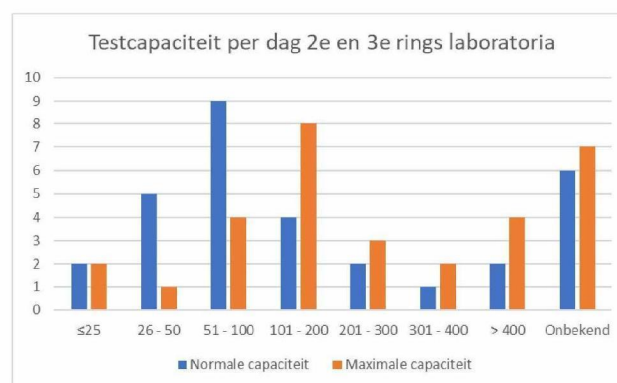
Figuur 9: Het totaal aantal redenen waarom een deel van de tweede en derde rings laboratoria de confirmatiestatus "incomplete" zijn toegekend ($n=7$). Een aantal van de laboratoria scoort punten in meerdere categorieën.

1 april 2020

Testcapaciteit opschalingslaboratoria en tweede en derde rings laboratoria

Van de participerende laboratoria is gevraagd hun testcapaciteit te rapporteren. Voor de opschalingslaboratoria zijn de vereisten dat ze minimaal 100 monsters per dag kunnen verwerken. Er is een navraag gedaan voor meer specifieke data van deze laboratoria. Dat wordt in een update van dit document verwerkt.

De capaciteit van de 2^e ring is inmiddels goed in kaart gebracht. Van deze laboratoria is zowel de reguliere als de maximale testcapaciteit weergegeven in Figuur 10.



Figuur 10: Toont zowel de normale als de maximale testcapaciteit van de tweede en derde rings laboratoria (n=31). Deze testcapaciteiten zijn onderverdeeld in categorieën oplopend van ≤25 tot >400.

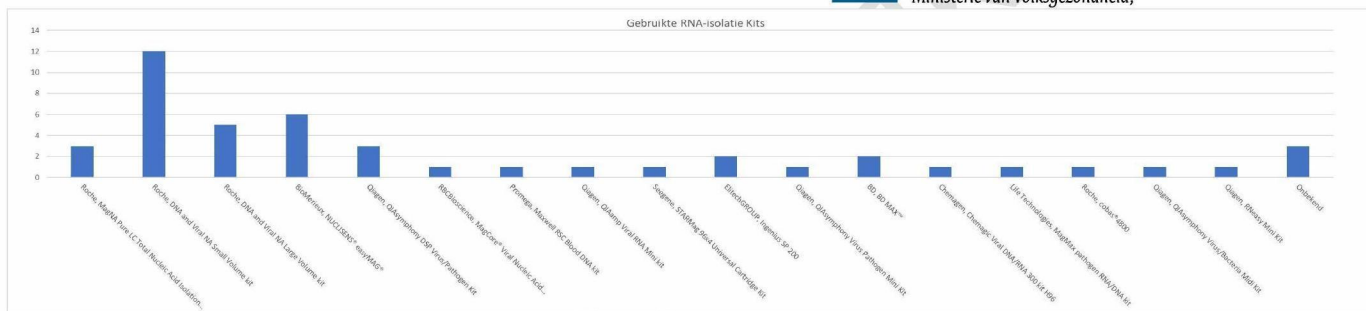
Bij rapportage van het panel en RCs verdunningsreeksen is gevraagd naar details van gebruikte extractiemethoden (extractie kit en apparatuur) en PCR methoden (enzym en apparatuur).

Gebruikte kits en apparatuur voor RNA-isolatie

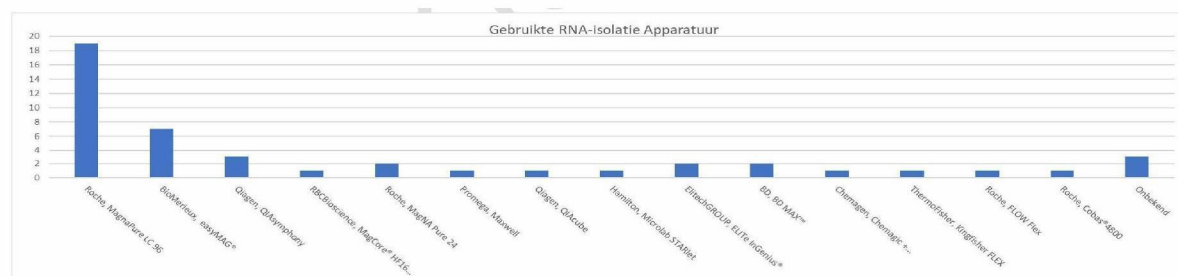
De door alle laboratoria gebruikte RNA isolatie kits en apparatuur zijn, inclusief de bijbehorende fabrikant, weergegeven in Figuur 11 en Figuur 12. Een aantal van de laboratoria heeft deze data nog niet gedeeld.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,



Figuur 11: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte RNA isolatie kits samen met het aantal laboratoria per kit (n=42)



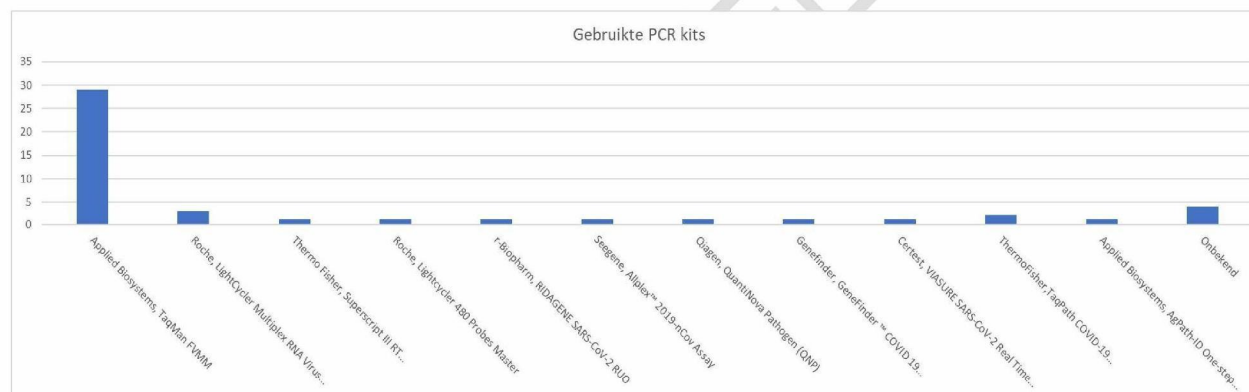
Figuur 12: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte apparatuur voor RNA isolatie samen met het aantal laboratoria per kit (n=42)



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Gebruikte kits voor PCR

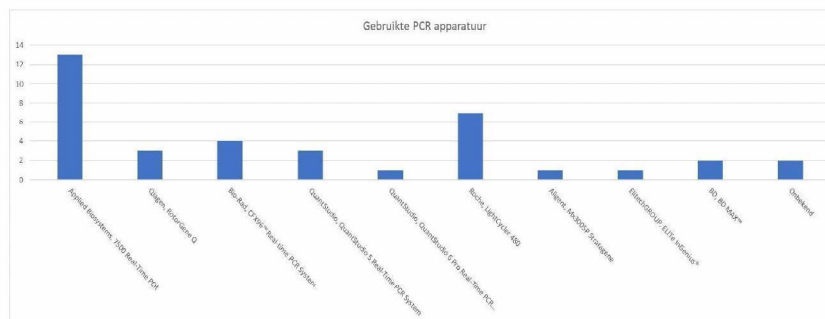
De door alle laboratoria gebruikte PCR kits en apparatuur zijn, inclusief de bijbehorende fabrikant, weergegeven in Figuur 13 en Figuur 14. Een aantal van de laboratoria heeft deze data nog niet gedeeld.



Figuur 13: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte PCR kits inclusief fabrikant met het aantal laboratoria per kit (n=42)



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



Figuur 14: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte PCR apparatuur inclusief fabrikant met het aantal laboratoria per apparaat (n=42)

1 april 2020

Referenties

1. (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e)
 (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e)
 (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e)
 (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e)
 (10)(2e) (10)(2e) Strengthening the diagnostic capacity to
 detect Bio Safety Level 3 organisms in unusual respiratory viral
 outbreaks. (10)(2e) 2009 Jul;45(3):185-90.
2. (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e). Evaluatie van
 opschaling van laboratoriumdiagnostiek tijdens de
 influenzapandemie. Ned Tijdschr Med Microbiol 2011;19:nr1

1 april 2020

Dit document is mogelijk gemaakt door het werk van de onderstaande laboratoria. Veel dank voor het delen van de data, de open communicatie en prettige samenwerking.

Opschalingslaboratoria

Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Locatie AMC
 CERTE Medische Diagnostiek & Advies
 Elisabeth – TweeSteden Ziekenhuis
 Jeroen Bosch Ziekenhuis
 LabMicTA
 Leids Universitair Medisch Centrum
 Maastricht Universitair Medisch Centrum
 Microvida
 Stichting PAMM
 Streeklaboratorium Haarlem
 Radboud Universitair Medisch Centrum
 Universitair Medisch Centrum Groningen
 Universitair Medisch Centrum Utrecht

2^e en 3^{de} rings laboratoria

Atalmedial B.V. – Medisch Diagnostische Centra
 CWZ – Canisius Wilhelmina Ziekenhuis
 Comicro B.V. – Expertcentrum voor Microbiologie
 Diakonessenhuis Utrecht
 Eurofins NMDL-LCPL
 Franciscus Gasthuis & Vlietland
 Gelre Ziekenhuizen
 GGD Amsterdam Streeklaboratorium
 HMC+ – Haaglanden Medisch Centrum, locatie Westeinde
 Haga Ziekenhuis
 Ikazia Ziekenhuis
 Isala
 Izore – Centrum voor Infectieziekten Friesland
 Laurentius Ziekenhuis Roermond
 Maastricht Ziekenhuis Rotterdam
 Meander Medisch Centrum
 Microbe & Lab B.V.
 Pro Health Medical
 Reinier Haga MDC
 Rijnstate Velp
 RLM Dordrecht/Gorinchem
 St. Antonius Ziekenhuis
 Star-shl Diagnostische Centra
 Tergooi Ziekenhuis
 VieCuri Medisch Centrum
 Wageningen Bioveterinary Research, locatie Lelystad
 Zuyderland Medisch Centrum