

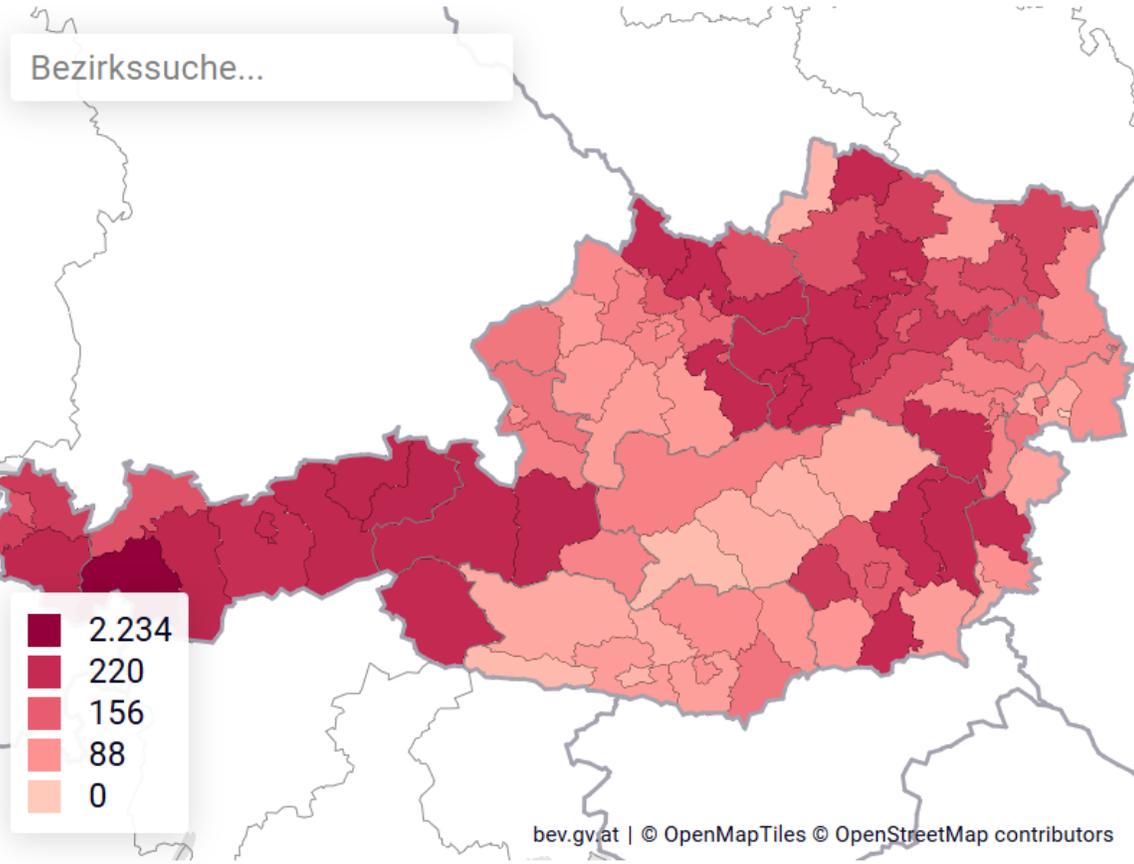
Erfahrungen und Problemstellungen aus der Anwenderpraxis

Gregor Hörmann

COVID-19 (Coronavirus): Bestätigte Infektionen in Österreich pro 100.000 Einwohner



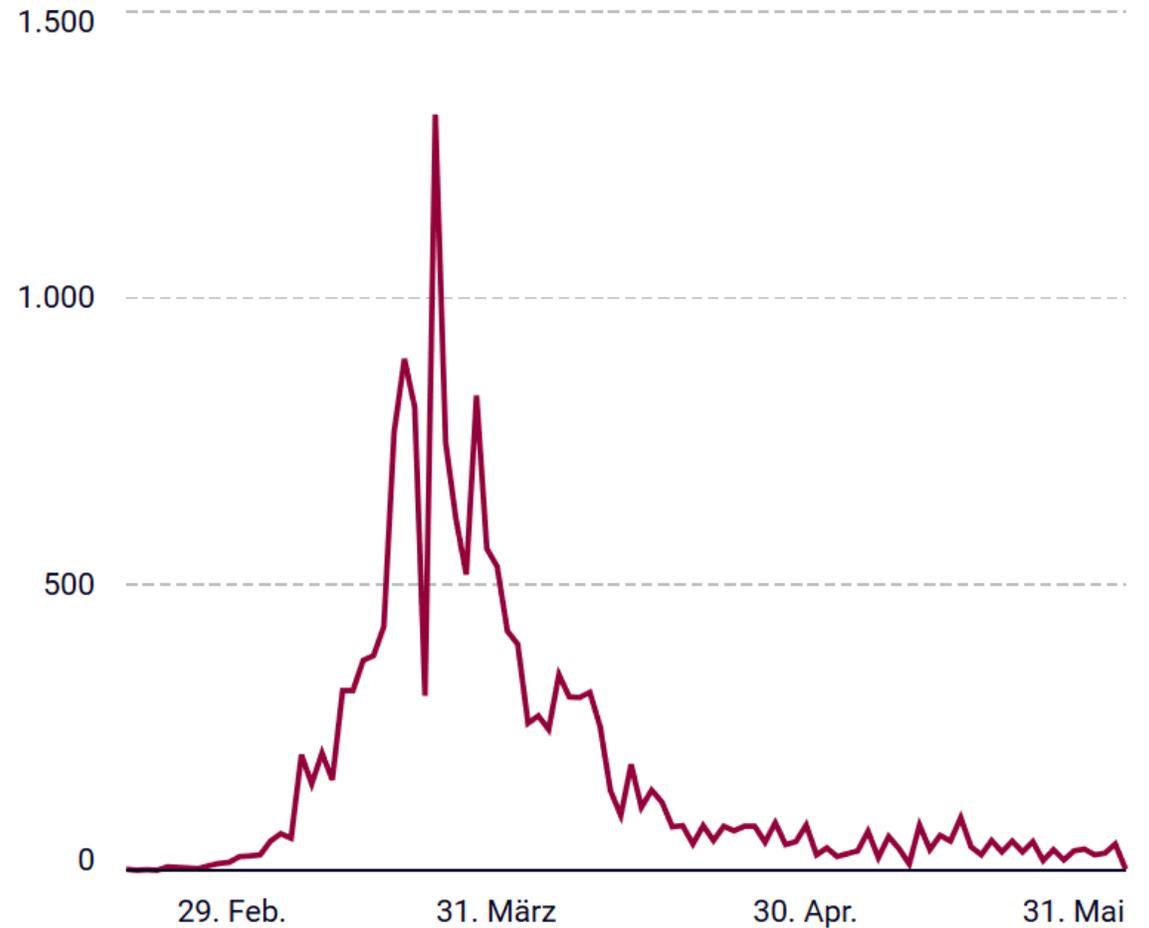
Infektionen absolut: **16.669** Hospitalisiert: **62** Intensiv: **26**
Stand: **02. Juni, 19:00 Uhr**



made with 23° | reuse

Sozialministerium

Coronavirus: Entwicklung der Neuinfektionen in Österreich

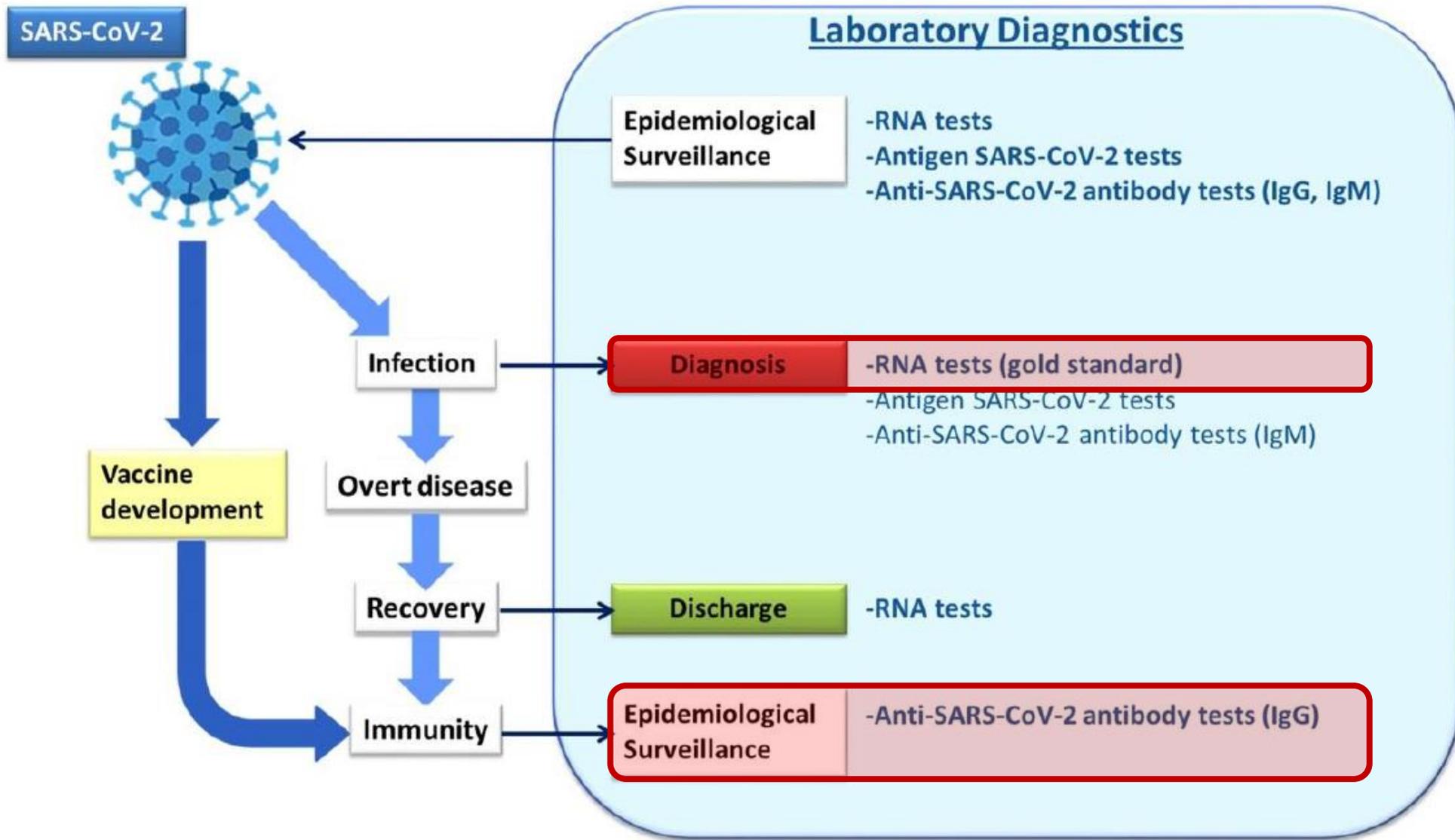


made with 23° | reuse

The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at JHU

Laboranalytik COVID-19

- SARS-CoV-2 PCR
- Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests



Most critical performance parameters for reliable decision-making

- for identifying if a person is infected with SARS-CoV-2: the **diagnostic sensitivity** of the **RNA test**, as false negative test results have to be avoided
- for identifying the persons who have developed an immune response against SARS-CoV-2: the **diagnostic specificity** of the **antibody test**, as false positive test results have to be avoided

Laboranalytik COVID-19

- SARS-CoV-2 PCR
- Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests

Herausforderung SARS-CoV-2 PCR Testung:

-) bei der initialen Implementierung

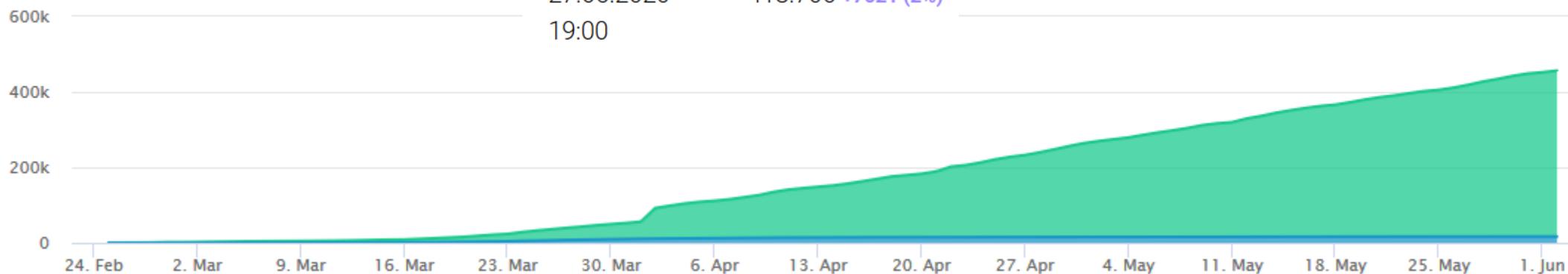
- Schnelle Implementierung der Tests im Labor notwendig
- Zeitdruck, Turn-Around-Time
- Mangel an Reagenzien aller Art
 - Abstrichsets, RNA Extraktion, PCR Reagenzien, ...
- Research use only (RUO) Reagenzien
- Kohortenbildung im Laborteam
- Sicherheitsbestimmungen im Labor

PCR Tests

Datum	Tests
02.06.2020 19:00	456.378 +4558 (1%)
01.06.2020 19:00	451.820 +3286 (1%)
31.05.2020 19:00	448.534 +6391 (1%)
30.05.2020 19:00	442.143 +7841 (2%)
29.05.2020 19:00	434.302 +6930 (2%)
28.05.2020 19:00	427.372 +8666 (2%)
27.05.2020 19:00	418.706 +7521 (2%)

Bundesland	Tests
Wien	108.942 +2079 (2%)
Tirol	73.959 +444 (1%)
Niederösterreich	72.439 +1006 (1%)
Oberösterreich	63.575 +272 (0%)
Steiermark	51.705 +375 (1%)
Salzburg	33.485 +130 (0%)
Vorarlberg	21.789 +0 (0%)
Kärnten	17.395 +191 (1%)
Burgenland	13.089 +61 (0%)

Durchgeführte Tests



Herausforderung SARS-CoV-2 PCR Testung:

-) bei der weiteren Testung

- Von RUO zu CE-IVD
- Von manuellen zu automatisierten Verfahren
- Aufrechterhaltung eines 7 Tage Betriebes
- Implementierung von strukturierten externen Qualitätskontrollen (Ringversuchen)
- Steigende Testanforderungen: Screening
- Validierung von Pooling Strategien
- Punktuelle Lieferengpässe, Redundante Versorgung

Assay Verifizierung & Validierung

**Medizinische Laboratorien –
Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012);
Deutsche Fassung EN ISO 15189:2012**

 Bundesministerium
Digitalisierung und
Wirtschaftsstandort



**Leitfaden L15_Anwendung
der EN ISO 15189:2012_V02_
20180604**

Allgemeines

5.5.1 Auswahl, Verifizierung und Validierung von Untersuchungsverfahren

Primär sollen Normen und normative Verfahren angewendet werden.

Wenn keine Normen existieren, können auch durch Fachgesellschaften festgelegte Untersuchungsverfahren, in peer-reviewter Literatur (Lehrbücher, Publikationen) publizierte oder selbst entwickelte Verfahren zur Anwendung kommen. Diese oder veränderte Verfahren sind gemäß 5.5.1.3 zu validieren. Eine eventuell vorhandene CE Kennzeichnung entbindet nicht von der Verpflichtung des Anwenders zur Feststellung der Eignung eines Prüfverfahrens für den beabsichtigten Gebrauch.

Eine Validierung oder Verifizierung ist vor der Einführung oder Verwendung grundsätzlich für alle Untersuchungsverfahren erforderlich.

Verifizierung

5.5.1.2 Verifizierung von Untersuchungsverfahren

Validierte Untersuchungsverfahren von Verfahrensentwicklern, die ohne Veränderung benutzt werden, sind vor der Einführung in den routinemäßigen Gebrauch einer Verifizierung zu unterziehen.

Das Laboratorium muss **Angaben vom Hersteller/Methodenentwickler** erhalten, die die Leistungsmerkmale des Verfahrens bestätigen.

Die **vom Laboratorium durchgeführte unabhängige Verifizierung** muss durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises (in Form von Leistungsmerkmalen) bestätigen, dass die Leistungsansprüche für das Untersuchungsverfahren erfüllt wurden. Die während des Verifizierungsprozesses bestätigten **Leistungsansprüche des Untersuchungsverfahrens müssen für die vorgesehene Verwendung der Untersuchungsergebnisse relevant sein.**

Das Laboratorium muss das für die Verifizierung benutzte Verfahren und die erhaltenen Ergebnisse aufzeichnen. Autorisierte Mitarbeiter müssen die Ergebnisse der Verifizierung überprüfen und die Überprüfung aufzeichnen.

Verifizierung

Wendet ein Laboratorium ein von Dritten (z.B. Herstellerfirma) validiertes Untersuchungsverfahren an, so müssen die Daten (Verfahren und Ergebnisse), die der Hersteller bei der Bestimmung der Leistungsspezifikationen verwendet bzw. ermittelt hat, eingefordert werden. Im Laboratorium muss anhand von Kontrollmaterialien wie z.B. positiven und negativen Proben, Ringversuchsproben etc. nachgewiesen werden, dass die Leistungsmerkmale für diese Anwendung ebenfalls erreicht werden. Die Verantwortung für die Richtigkeit der Prüfergebnisse liegen immer beim akkreditierten Labor.

Hinweis: Es empfiehlt sich, die Bereitstellung dieser Informationen vorab zu vereinbaren.

CE-gekennzeichnete Untersuchungsmethoden sind Beispiele für durch den Hersteller validierte Verfahren.

Beispiel Molekularpathologie: CE-IVD Verfahren müssen verifiziert werden. Im Rahmen der Verifizierung ist an ausgewählten Proben zu zeigen, dass die vom Hersteller garantierten Leistungsmerkmale tatsächlich erreicht werden.

User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline—Second Edition

This document describes the demonstration of method precision and trueness for clinical laboratory quantitative methods utilizing a protocol designed to be completed within five working days or less.

A guideline for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process.



(Formerly NCCLS)

Validierung

5.5.1.3 Validierung von Untersuchungsverfahren

Das Laboratorium muss die Untersuchungsverfahren validieren, die den folgenden Quellen entnommen wurden:

- a) nicht genormten Verfahren;
- b) für das Laboratorium gestaltete oder entwickelte Verfahren;
- c) Standardverfahren, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereichs benutzt werden;
- d) validierte und anschließend modifizierte Verfahren.

Validierung

Die Validierung muss so umfangreich sein, wie es erforderlich ist, und muss durch die Bereitstellung eines objektiven Nachweises (in Form der Leistungsmerkmale) bestätigen, dass die festgelegten Anforderungen für die vorgesehene Anwendung der Untersuchung erfüllt wurden.

ANMERKUNG Die Leistungsmerkmale eines Untersuchungsverfahrens sollten die Erörterung von Folgendem umfassen: Richtigkeit der Messung, Messgenauigkeit, Präzision der Messung, einschließlich Wiederholpräzision und Intermediärpräzision der Messung; Messunsicherheit, analytische Spezifität, einschließlich Störsubstanzen, analytische Sensitivität, Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze, Messintervall, diagnostische Spezifität und diagnostische Sensitivität.

Das Laboratorium muss das für die Validierung benutzte Verfahren und die erhaltenen Ergebnisse aufzeichnen. Autorisierte Mitarbeiter müssen die Ergebnisse der Validierung überprüfen und diese Überprüfung aufzeichnen.

Wenn Änderungen an einem validierten Untersuchungsverfahren vorgenommen werden, ist der Einfluss dieser Änderungen zu dokumentieren und gegebenenfalls ist eine neue Validierung durchzuführen.



**CLINICAL AND
LABORATORY
STANDARDS
INSTITUTE™**

(Formerly NCCLS)

EP5-A2
Vol. 24 No. 25
Replaces EP5-A
Vol. 19 No. 2

Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition

EP17-A
Vol. 24 No. 34
Replaces EP17-P
Vol. 24 No. 10

Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline

EP9-A2
Vol. 22 No. 19
Replaces EP9-A
Vol. 15 No. 17

Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition

EP12-A
Vol. 22 No. 14

Replaces EP12-P
Vol. 20 No. 15

User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline



Anforderungen für SARS-CoV-2 PCR Testung aus Anwendersicht

- Erfahrung mit molekulargenetischen Methoden
- Management von punktuellen Lieferengpässen
- Strukturierte Vorgangsweise & Erfahrung in Verifizierung und Validierung von Testverfahren
- Automatisierung
- Management des gesamten Prozesses!
 - Probenadministration, Analytik, Befundübermittlung, Behördenmeldung, ...

Laboranalytik COVID-19

- SARS-CoV-2 PCR
- Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests

Herausforderung SARS-CoV-2 Antikörper Testung

- Übersteigerte Erwartungen
 - Screening
 - Aussagen zur Immunität
- Spezifität und positiv prädiktiver Wert
- Unüberschaubare Anzahl an Anbietern
- Unterschiedliche Qualität von Herstellerangaben
- Wenig Evidenz von unabhängigen Stellen
- Sehr schnelle Weiterentwicklung der Testverfahren

Working document of Commission services



**Current performance of COVID-19 test methods and devices
and proposed performance criteria**

16 April 2020

Entwicklung der verfügbaren Daten zu Antikörpertest (EC Working Document Status 16.4.2020)

Analytical performance

Limit of Detection (LOD)

Only very limited information was available on the LOD of the analysed devices. It should be noted that almost all of them provided a qualitative (positive/negative for presence/absence) result and do not quantify the antibody amount further.

Specificity

Cross-reactivity was not reported for the majority of the analysed devices.

Efficiency, robustness, precision

No information on the efficiency, robustness and precision as defined in Section 4.2.1B was found.

Anforderungen für SARS-CoV-2 Antikörper Testung aus Anwendersicht

- Kritische Auseinandersetzung mit den Herstellerangaben
- Strukturierte Vorgangsweise & Erfahrung in Verifizierung und Validierung von Testverfahren
- Verfügbarkeit von Probenmaterialien (Biobank)
- Interpretation im individuellen klinischen Kontext
- Kombination von Antikörper Assays?

SARS-CoV-2 Analytik in Nicht-Medizinischen Labors

- Epidemiegesetz erlaubt SARS-CoV-2 Analysen in nicht-medizinischen Laboren
- Überwiegend keine Erfahrung in Verifizierung und Validierung von Analyseverfahren
- Besondere Relevanz von qualitativ hochwertiger Herstellervalidierung
- Besondere Relevanz von externer Qualitätskontrolle und behördlicher Überwachung

Resümee aus Anwendersicht

- CE-IVD Kennzeichnung ist sinnvoll
- CE-IVD Kennzeichnung ist kein ausreichendes Gütesiegel
- Kontrollen durch benannte Stellen sind wünschenswert
- Kritische Beurteilung durch (ärztliche) Laborleitung
- Know-how und Ressourcen für Verifizierung und Validierung im Labor sind essentiell
- Laufende wissenschaftliche Aufarbeitung der Daten