

Normen voor de Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie

Concept geaccordeerd in bestuur NVVP sectie klinische pathologie dd 14-10-2014
Vastgesteld in bestuur 4-11-2014 na ledenraadpleging en besproken in ALV 5-11-2014

Inleiding

De voormalige Werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie (WMDP) van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), nu CMDP, bracht in 2005 de “Kwaliteitsrichtlijn voor de Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie”¹ uit. In 2011 stelde de ALV de “Visie Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie” vast², en in 2012 de “Richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek in de pathologie”³.

Het voorliggende document vervangt de “Kwaliteitsrichtlijn voor de Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie” uit 2005 en is aangepast op de ontwikkelingen van de afgelopen jaren. Het is een aanvulling op het bestaande NVVP normendocument⁴, en is geldig vanaf vaststelling in de algemene ledenvergadering.

Doelstelling:

Dit document beoogt de kwaliteit van de moleculaire diagnostiek in de pathologie in Nederland te borgen. Het legt in belangrijke mate de kaders vast voor de organisatie en inhoud ervan. Hiertoe zijn aan het eind van dit document enkele normen geformuleerd. De normen zijn geschreven voor de professionals binnen het vakgebied, maar vormen tevens een leidraad of toetsingskader voor beleidsmakers en controlerende/ accrediterende instanties.

Achtergrond kwaliteitsborging binnen de Pathologie:

De NVVP kent het NVVP normendocument dat gehanteerd wordt door de landelijke visitatie commissie (LVC). Het hebben van een CCKL of ISO 15189 accreditatie is momenteel volgens het NVVP normendocument een streefnorm. Het NVVP beleid is er op gericht dit tot een basisnorm te maken.

De CCKL praktijkrichtlijn en ISO 15189 versie 2012 kennen normen (eisen) voor kwaliteit en competentie waaraan een laboratorium moet voldoen. Zo niet, dan ontstaat een afwijking die in de huidige Raad van Accreditatie (RvA) systematiek binnen een bepaalde termijn opgelost moet zijn, anders volgt geen accreditatie (of wordt accreditatie ontnomen).

De LVC visiteert conform het visitatiemodel van de medisch wetenschappelijke verenigingen en toetst hierbij de 4 kwaliteitsdomeinen (evaluatie van zorg, vakgroepfunctioneren, professionele ontwikkeling en cliëntenperspectief). Uitgangspunt van de medische visitatie is op methodische wijze zelfevaluatie te realiseren, te spiegelen door collegae, waar mogelijk normen te evalueren, en, ook daar waar geen strikt geformuleerde basisnormen aanwezig zijn, professionele aanbevelingen of adviezen te geven.

In het NVVP normendocument gelden basisnormen (“good practice”) waaraan tijdens de visitatie voldaan moet zijn en streefnormen die als “best practice” worden beschouwd en als spiegel voorgehouden kunnen worden voor de verdere verbetering, geformuleerd als advies. Bij afwijkingen van de basisnormen zullen altijd eisen gesteld worden ten aanzien van oplossing van de problemen, in de vorm van een zwaarwegend advies of een voorwaarde, gekoppeld aan een termijn waarbinnen het probleem moet zijn opgelost.

Afbakening:

Onder de moleculaire diagnostiek binnen de pathologie vallen alle diagnostische bepalingen die worden uitgevoerd op DNA of RNA, gebruikmakend van weefsel of cytologisch materiaal; te weten *in situ* technieken en bepalingen op DNA/RNA dat vrijgemaakt wordt uit weefsel of cellen (zie ‘scopes’ hieronder). Hierbij dient in acht te worden genomen dat voor betrouwbare resultaten van een moleculaire test, een correct voortraject met betrekking tot de afname bij de patiënt, de aanlevering, de preparatie, de selectie en de bewerking van het te analyseren materiaal, een voorwaarde voor een adequate uitslag is (zie ook CCKL/ISO15189). Normen die dit voortraject borgen vallen buiten de reikwijdte van dit document, maar maken uiteraard onderdeel uit van een goed kwaliteitssysteem, dat (zoals geformuleerd in het NVVP normendocument en het beleidsplan 2014-2018) binnen de NVVP de hoogste prioriteit heeft. De hier beschreven diagnostiek betreft uitsluitend bepalingen van

somatische afwijkingen; afwijkingen van de kiembaan vallen onder de wet van de bijzondere medische verrichtingen, waarvoor een speciale vergunning is vereist. Wanneer analyses worden uitgevoerd ten behoeve van de diagnostiek van erfelijke afwijkingen moeten hierover afspraken zijn vastgelegd met een laboratorium dat een vergunning heeft voor het verrichten van diagnostiek van erfelijke afwijkingen.

Algemeen:

Voor algemene aspecten ten aanzien van laboratoriumorganisatie, logistiek, kwaliteitsmanagement, onderhoud, validatie, etc. wordt verwezen naar de CCKL praktijkrichtlijn⁵ of de ISO 15189⁶, naar gelang de accreditatie van het laboratorium. Voor de eisen gesteld aan medische hulpmiddelen bestemd voor in-vitro diagnostiek op humane specimen wordt verwezen naar het 'Besluit in-vitro diagnostica' (ten tijde van tot standkoming van dit document onder revisie)⁷.

Voor de criteria voor verslaglegging moleculaire diagnostiek wordt verwezen naar de CMDP/WMDP richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek in de pathologie⁸.

Personeel:

Diverse vakspecialisten zijn betrokken bij de moleculaire diagnostiek in de pathologie, waaronder de klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP), de patholoog, en de laboratoriumanalist. De NVVP beschouwt goed opgeleid personeel als een belangrijke waarborg voor de kwaliteit van de moleculaire pathologie en verwijst voor algemene normen ten aanzien van personeel en opleiding naar de CCKL praktijkrichtlijn⁹ of de ISO 15189¹⁰, naar gelang de accreditatie van het laboratorium.

De benodigde vakinhoudelijke competenties van de patholoog zijn beschreven in het door de NVVP geaccordeerde document 'Opleidingsplan NVVP 2011'¹¹. De benodigde vakinhoudelijke competenties en verantwoordelijkheden van de KMBP zijn beschreven in het document 'Opleiding Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie'¹². Daarin staat ook de afbakening van de specifieke verantwoordelijkheden van de patholoog en de KMBP in de moleculaire diagnostiek beschreven. De kwalificatie van een KMBP blijkt onder meer uit de registratie in het NVVP register voor KMBP.

De analisten moeten vertrouwd zijn met moleculair biologische technieken maar ook basale histologische en cytologische technieken. Gezien de verscheidenheid aan moleculaire technieken en hun logistieke/technische complexiteit, moet de analist de capaciteit en expertise hebben om met deze diversiteit om te gaan en goed planmatig kunnen werken. Gezien de continue verandering van technieken (innovatie) en de toepassing hiervan binnen de klinische diagnostiek, moet de analist de capaciteit hebben om met regelmaat nieuwe technieken uit te testen, te valideren en te implementeren.

Scopes:

In het ISO 15189 systeem wordt gebruik gemaakt van per beroepsgroep variërende scopes waaruit gekozen dient te worden bij de voorbereiding van de accreditatie (zogenaamde flexibele scopes). Zie voor de volledige lijst van scopes de website van de RvA.¹³ Moleculaire technieken vallen onder vier verschillende scopes (zie Tabel 1). In de gangbare praktijk vindt de *in situ* detectie van micro-organismen (scope 1) binnen de pathologie plaats bij de unit immunohistochemie, en niet bij de moleculaire unit. Daarom zal scope 1 in dit document verder niet worden besproken. De moleculaire diagnostiek in de pathologie zoals besproken in dit document valt binnen drie scopes, te weten 2, 3 en 4 (zie Tabel 1). Bij elk van de normen in dit document wordt aangegeven voor welke scope(s) deze normen gelden.

Tabel 1. Relevante scopes voor de moleculaire diagnostiek in de pathologie

Scope¹⁴	Onderzoekstype	Methode
1	Immunohisto- en cyto-chemie en in situ detectie van micro-organismen	detectie van (intra- en extracellulaire) eiwitten m.b.v. immunohistochemie of immunofluorescentie. in situ detectie van micro-organismen (EBER, CMV etc.)
2	Moleculaire pathologie t.b.v. HPV onderzoek en andere micro-organismen (niet in situ)	diverse technieken voor detectie HPV en oncogene / niet oncogene types
3	In situ moleculaire pathologie t.b.v. chromosomale afwijkingen	fluorescente in situ hybridisatie (FISH), idem chromogene (CISH) en brightfield in situ hybridisatie (BRISH)
4	Moleculaire pathologie, detectie mutaties etc. (niet in situ)	PCR met HRM, alle vormen van sequencing, gebruik van mutatie kits, clonaliteitsanalyse m.b.v. fragment analyses

Normen:

Onderstaande (veld)normen zijn gedefinieerd voor ieder pathologielaboratorium in Nederland dat moleculaire diagnostiek verricht, en kunnen getoetst worden bij visitaties. De normen gelden als basishoudelijken in de waarderingssystematiek. Voor iedere (veld)norm is aangegeven welke scope(s) van toepassing is/zijn. Verder gelden uiteraard de meer algemene normen en richtlijnen die binnen de NVVP van toepassing zijn waaronder het NVVP normendocument dat door de LVC gehanteerd wordt.

Norm 1

Een afdeling pathologie die moleculaire diagnostiek verricht onder scopes 2 en/of 4 is geaccrediteerd door de Raad van Accreditatie conform de hiervoor geldende norm (de CCKL praktijkrichtlijn of ISO 15189 versie 2012, vanaf 2019 uitsluitend de ISO 15189 versie 2012).

Norm 2

Een afdeling pathologie die moleculaire diagnostiek verricht onder scopes 2 t/m 4, neemt voor de diagnostiek die onder deze scopes valt, deel aan externe nationale (SKML) en/of internationale kwaliteitsrondzendingen (waarbij dit overigens voor scopes 2 en 4 al verplicht is vanwege de onder norm 1 genoemde CCKL / ISO15189 accreditatie).

Norm 3

Een afdeling pathologie die moleculaire diagnostiek verricht onder scopes 2 en/of 4 heeft de beschikbaarheid van de expertise en actieve participatie van een KMBP gewaarborgd. De participatie van de KMBP in de uitvoer en kwaliteitsborging van de moleculaire diagnostiek scope 2 en/of 4 is tot op het niveau van de verslaglegging en deelautorisatie vastgelegd. De beschikbaarheid blijkt uit een (deel)aanstelling in het eigen laboratorium, of een service level agreement (SLA) met een laboratorium waar een KMBP werkzaam is.

Norm 4

Een afdeling pathologie die moleculaire diagnostiek verricht onder scopes 2 en/of 4 voert een actief en verifieerbaar beleid ter voorkoming van contaminatie (en daarmee gepaard gaande risico op foutieve uitslagen) bij gebruik van sensitieve technieken zoals PCR, waarin ook de ruimtelijke aspecten van het laboratorium zijn vastgelegd.

¹http://www.pathology.nl/images/Vakinhoudelijk/Richtlijnen/WMDP_kwaliteitsrichtlijn_voor_moleculaire_diagnostiek_k_in_de_pathologie_juni_2005.pdf

² http://www.pathology.nl/images/Standpunten/Definitief_standpunt_Visie_Moleculaire_Diagnostiek_juli_2011.pdf.

³http://www.pathology.nl/images/Vakinhoudelijk/Richtlijnen/WMDP_richtlijn_verslaglegging_moleculaire_diagnostiek_20120601.pdf

⁴http://www.pathology.nl/images/actueel/Publicaties/Kwaliteit/NVVP130418_Waarderingssystematiek_voor_Pathologie_visatie_vastgesteld.pdf

⁵ <http://www.cckl.nl/index.php?pagina=45>

⁶ http://www.nen.nl/pdfpreview/preview_185665.pdf

⁷ <http://wetten.overheid.nl>) gebaseerd op Europese Richtlijn 98/79/EG

⁸ http://www.pathology.nl/images/Vakinhoudelijk/Richtlijnen/WMDP_richtlijn_verslaglegging_moleculaire_diagnostiek_20120601.pdf

⁹ <http://www.cckl.nl/index.php?pagina=45>

¹⁰ http://www.nen.nl/pdfpreview/preview_185665.pdf

¹¹ http://www.pathology.nl/images/Vakinhoudelijk/Opleiding_en_Visitatie/Opleidingseisen/MOP_Modern_Opleiding_splan_Pathologie_2011_final.pdf

¹² <http://www.pathology.nl/overig>

¹³ <http://www.rva.nl/home/>