

**Anbefalinger vedrørende implementering og
anvendelse af Point-of-Care teknologi til
diagnostik af infektionssygdomme**

Rapport fra udvalg vedrørende Point-of-Care diagnostik nedsat af Dansk
Selskab for Klinisk Mikrobiologi

December 2017

Indhold

Udvalgsmedlemmer:	4
Selvdeklarering:.....	4
Resume	5
Executive Summary	8
Baggrund	10
1. Implementering og verificering af PoC-analyser, som placeres lokalt og på eksterne hospitaler, der serviceres af KMA.	13
Implementering.....	13
Verificering.....	13
2. Udvælgelse af analyseplatforme	16
3. Udvælgelse af analysemenuer	17
Analysens karakteristika	17
Prøvemateriale	17
4. Indikation for analyser, herunder rekvirering af analyser	18
Indikation for analyser	18
Patient effekt.....	18
Rekvirent effekt.....	19
Samfundseffekt.....	19
Infektionshygiejnisk effekt.....	19
Rekvirering af analyser.....	19
5. Afgivelse og tolkning af analysesvar	20
Svarafgivelse	20
Svartolkning.....	20
6. Uddannelse af personale, der skal udføre PoC-analyser	21
Målgruppe	21
Uddannelsens indhold	21
Kompetence evaluering	21
7. Kommunikation imellem PoC-plattformen og Klinisk Mikrobiologisk Afdelings LIS, herunder endelig svarafgivelse og indrapportering til MiBa	22
8. Rådgivning, fejlsøgning ved instrumentfejl og tolkning af ”gråzone” svar i realtime	23

9. Overvågning af analysesvar, periodevis verificering af testresultater på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling	24
Interne kontroller.....	24
Overvågning af resultater	24
Vedligeholdelse og logbøger	24
Funktionskontrol	25
10. Kvalitetskontrol, herunder deltagelse i kvalitetskontrolprogrammer	26
Med gentaget analyse	26
Uden gentaget analyse.....	26
11. Konklusion	28
Referencer	30
Appendix I: Kommissorium	31
Appendix II Eksempler på eksisterende molekylærbiologiske POC analysemenuer	33

Udvalgsmedlemmer:

Jan Gorm Lisby (Formand), overlæge, KMA Hvidovre Hospital
Dorthe Terp Andersen, molekylærbiolog, KMA Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
Ming Chen, overlæge, KMA Sygehus Sønderjylland, Sønderborg
Annette Dreyer, ledende bioanalytiker, KMA Rigshospitalet
Thomas Greve, afdelingslæge, KMA Aarhus Universitetshospital Skejby
Bodil Hansen, ledende bioanalytiker, KMA Slagelse Sygehus
Dennis Hansen, overlæge, KMA Herlev Hospital
Hanne Holt, overlæge, KMA Odense Universitetshospital
Nikolaj Kirkby, molekylærbiolog, KMA Rigshospitalet
Jette Kornum, overlæge, KMA Aalborg Universitetshospital
Ea Marmolin, 1. reservelæge, KMA Sygehus Lillebælt, Vejle
Mette Mølvadgaard, molekylærbiolog, Aalborg Universitetshospital
Lene Nielsen, overlæge, KMA Herlev Hospital
Xiaohui Nielsen, overlæge, KMA Slagelse Sygehus
Uffe Vest Schneider, reservelæge, KMA Hvidovre Hospital
Marianne Skov, ledende molekylærbiolog, KMA Odense Universitetshospital
Anne Mette Sowinski, afdelingsbioanalytiker, KMA Aarhus Universitetshospital Skejby

Selvdeklarering:

Jan Gorm Lisby og Uffe Vest Schneider har modtaget projektstøtte fra Alere, BD
Diagnostics, BioCartis, bioMeri  ux, Cepheid, Enigma Diagnostics, Focus Dx, GenePOC,
GenMark Dx, Luminex, Orion Diagnostics, Roche Diagnostics, Stat Dx
Thomas Greve har modtaget projektstøtte fra Roche Diagnostics

Resume

Klinisk Mikrobiologi er et selvstændigt lægefagligt speciale, der 1) betjener sygehusafdelinger og primærsektoren med laboratoriediagnostik af infektionssygdomme, 2) yder klinisk rådgivning om diagnostik og behandling af infektionssygdomme, 3) har ansvar for fastlæggelse af antibiotikapolitik samt 4) forestår den infektionshygiejniske indsats i form af forebyggelse, overvågning og opsporing af infektionssygdomme. Klinisk mikrobiologisk laboratoriediagnostik er baseret på et tæt samarbejde ("nærhedsprincippet") mellem læger på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og læger på kliniske hospitalsafdelinger eller i primærsektoren, hvorved hurtig og relevant undersøgelse af patient prøvemateriale og optimal antibiotisk behandling af patienten muliggøres. Denne "Danske Model" anses sammen med en generelt restriktiv antibiotikapolitik som værende hovedårsagen til den relativt lave forekomst af multiresistente mikroorganismer i Danmark.

På grund af en tiltagende opmærksomhed omkring det stigende antibiotikaforbrug og den øgede resistensudvikling er der et tilsvarende øget fokus på hurtigere diagnostik, der vil kunne understøtte korrekt anvendelse af antibiotika. En øget anvendelse af kontaktisoleringsfaciliteter på hospitaler, dels baseret på et generelt ønske om at forhindre smittespredning, dels baseret på en øget forekomst af multiresistente mikroorganismer, har ligeledes medført et øget fokus på hurtigere infektionsdiagnostik.

Infektionsdiagnostiske analyser udført udenfor de klinisk mikrobiologiske afdelingers geografi (ofte omtalt som "Point-of-Care", "Point-of-Impact" eller "near patient testing") kan udføres i varierende "afstand" fra det klinisk mikrobiologiske speciallaboratorium. Dette kan være alt lige fra et PoC-laboratorium med døgnbemanding af bioanalytikere over kliniske hospitalsafdelinger (f.eks. Akutmodtagelse eller Pædiatrisk Afdeling) og primærsektoren til hjemmetest udført af patienten selv eller dennes pårørende. Infektionsdiagnostiske analyser udført udenfor de klinisk mikrobiologiske afdelingers geografi vil i denne rapport blive betegnet som PoC-analyser.

Hidtil har PoC-analyser været inferiøre sammenlignet med undersøgelser for de samme infektiøse agens udført i laboratoriemiljøet, men dette forhold har ændret sig med udviklingen af analyser baseret på molekylærbiologiske teknologier. PoC-analyser indenfor infektionsdiagnostikken er aktuelt præget af en hastig udvikling af nye brugervenlige analyseplatforme og en stadig udvikling af nye kits til molekylærbiologiske analyser. Der findes i dag PoC-analyser til diagnostik af patienter med multiresistente bakterier og syndrompaneler til udredning af bl.a. sepsis, luftvejsinfektioner, meningitis/encephalitis, gastroenteritis, seksuelt overførbare infektioner og rejserelateret feber.

Disse platforme giver mulighed for meget korte svartider (typisk fra 15-20 minutter til 3 timer), og analyserne har en ydeevne og en arbejdsgang, der medfører, at disse kan udføres af ikke-laboratorie trænet personale, som har modtaget relevant instruktion. Der kan således ikke længere fremføres en teknisk eller faglig argumentation for, at disse analyser skal udføres i en klinisk mikrobiologisk afdelings geografi. Denne teknologiske udvikling medfører, at et stort antal forskellige diagnostiske platforme med forskellig ydeevne er kommercielt tilgængelige – og principielt kan en hvilken som helst klinisk afdeling anskaffe

enhver af disse platforme. Man kan således forestille sig en nær fremtid, hvor forskellige kliniske afdelinger vil anvende forskellige analyseplatforme til diagnostik af samme patogene agens (fx Influenzavirus eller RSV) med forskellige resultater til følge. Det vil være vanskeligt for de enkelte kliniske afdelinger at vurdere kvaliteten af forskellige udbudte analyser samt at vurdere kompleksiteten og fejlmulighederne ved de forskellige analyseplatforme. Det vil også være vanskeligt for de enkelte kliniske afdelinger at sikre validering, verificering og løbende kvalitetssikring af de pågældende analyser. Da analyserne vil blive foretaget uden en klinisk mikrobiologisk afdelings viden eller rådgivning omkring indikation for analysen og fortolkning af resultatet, risikerer man et uhensigtsmæssigt forbrug af både analyser og antibiotika. Desuden vil resultaterne af disse analyser skulle indføres manuelt i patientjournalen, hvilket med stor sandsynlighed vil medføre datatab for den enkelte patient. Da analyseresultaterne samtidigt ikke vil være tilgængelige for det klinisk mikrobiologiske laboratorieinformationssystem, vil man herfra ikke kunne yde optimal klinisk rådgivning. Endelig vil resultaterne ikke være tilgængelige for national overvågning (MiBa) og denne reducerede datafangst vil sandsynligvis medføre, at national overvågning af f. eks. Influenza vil blive kompromitteret.

For at undgå disse uønskede konsekvenser af en ukoordineret og ustruktureret implementering af infektionsdiagnostiske PoC-analyser i primær såvel som sekundær sektoren, er det Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologis anbefaling, at:

- *man lokalt og/eller regionalt, i samarbejde med Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, nedsætter et PoC analyse udvalg, der vurderer hver enkelt business case og samtidigt vurderer den optimale placering af selve analyseplatformen samt hvilket personale, der skal udføre analyserne i den lokale kontekst.*

Hvis infektionsdiagnostiske analyser udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologis anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at:

- *verificere PoC-analyser, inden disse anvendes rutinemæssigt til patient diagnostik.*
- *udvælge optimal analyseplatform i samarbejde med lokale brugere.*
- *udvælge PoC-analysemenuer efter en behovsvurdering lokalt eller regionalt i et samarbejde med de relevante brugere.*
- *anbefale samt at udarbejde lokal instruks for indikation for analyserne.*
- *sikre faglig korrekt svarafgivelse samt udarbejde lokal instruks for tolkning af analysesvaret.*
- *sikre efteruddannelse samt regelmæssig evaluering af det personale, der skal udføre PoC-analyserne.*
- *sikre kommunikation imellem PoC-instrumentet og Klinisk Mikrobiologisk Afdelings laboratorieinformationssystem.*

- *rådgive omkring fejlsøgning ved instrumentfejl samt tolkning af analysesvar, herunder evt "gråzone" svar.*
- *sikre, at acceptabel kvalitetskontrol, herunder deltagelse i deltagelse i tredjeparts kvalitetssikringsprogram foreligger.*

Infektionsdiagnostiske PoC-analyser vil i nær fremtid betyde en væsentlig forbedring af diagnostikken og behandlingen af en række infektionssygdomme. Denne rapportes anbefalinger vedrørende implementeringen af infektionsdiagnostiske PoC-analyser har til hensigt at sikre en ensartet høj kvalitet af de diagnostiske analyser samt at sikre indhentning af data, hvorved den nuværende høje kvalitet i overvågningen af relevante infektionssygdomme bevares.

Executive Summary

Clinical Microbiology is a medical specialty providing services regarding infectious disease diagnostics and treatment, infection control and antimicrobial stewardship policies to hospitals and the primary care sector in Denmark. Clinical Microbiology in Denmark has traditionally been based upon a close collaboration between physicians working in Clinical Microbiology and in the clinical setting. This collaboration enables rapid and relevant testing of patient samples and optimal antimicrobial treatment of the individual patient. The close collaboration together with a restrictive national antibiotic policy is considered to be responsible for the relative low prevalence of resistant microorganisms in Denmark.

However, due to increased prevalence of resistant microorganisms in Denmark, an increased awareness of the increased use of antimicrobials in Denmark has prompted an interest in rapid diagnostic procedures that potentially could advance prudent use of antimicrobials. In addition, increased use of contact isolation facilities to prevent institutional spread of infections has also fueled interest in rapid diagnostics.

Infectious disease diagnostic procedures performed outside the geography of the Clinical Microbiology Laboratory (often termed “near patient testing”, “point of impact” or “point of care” – hereafter “PoC”) may be executed at a various “distance” from the Clinical Microbiology Laboratory; from a dedicated PoC laboratory staffed by trained technicians to individual clinical wards and further to the Primary Care Sector and ultimately home testing. So far, PoC assays have mainly been immunoassays based on lateral flow technology and has resulted in inferior performance compared to assays detecting the same microorganisms performed in the Clinical Microbiology Laboratory. However, the development of low complexity assays based upon molecular biology (e.g. PCR and isothermal amplification) has changed this. Currently, a large number of user-friendly, low complexity platforms and assays for infectious disease PoC testing are being introduced to the clinical diagnostic market.

These new assays provide significantly reduced turn-around-time (typically, from 15 min to three hours), a performance equal to assays performed in the Clinical Microbiology Laboratory and a complexity and workflow that enables adequately trained clinical personnel to perform the assays. Thus, the technical and professional arguments requiring infectious disease diagnostic testing to be performed in the Clinical Microbiology Laboratory are no longer valid. In the near future, a relatively large number of different platforms and assays, with potentially different performances, will be commercially available; and any clinical ward may acquire any of these platforms. It will be difficult for the individual clinical ward to evaluate the quality, performance, reproducibility, error rate and complexity of the different commercial assays. In addition, it will be difficult for the individual clinical wards to ensure validation, verification and continuous quality control of the different commercial assays. Inappropriate use of tests as well as antimicrobials may result from these assays being performed without clinical microbiology expertise or guidance regarding test indication and interpretation. Moreover, manual recording of test results in the electronic patient records will likely result in loss of data. As these test results also will be lacking in the Laboratory

Information System, optimal clinical guidance will be difficult and local, regional and national surveillance of select infections, such as Influenza Virus infections, will be compromised.

To avoid these negative consequences of an uncoordinated and unstructured implementation of PoC infectious disease testing, the Danish Society for Clinical Microbiology recommends that

- *a local or regional PoC committee is established in collaboration with the local Department of Clinical Microbiology to evaluate individual business cases as well as the optimal placement of PoC instrument(s) and selection of personnel to perform the PoC assays in the local context.*

Due to the quality and safety of patient treatment, it is crucial to ensure that infectious disease diagnostics assays performed outside the geography of the Department of Clinical Microbiology are performed according to the guidelines and Standard Operating Procedures of the Department of Clinical Microbiology. To ensure this, the Danish Society for Clinical Microbiology recommends that it is the responsibility of the Department of Clinical Microbiology to

- *verify PoC assays before implementation in routine diagnostics*
- *select optimal PoC platform(s) in collaboration with local users*
- *select PoC assay menu(s) and local or regional evaluation of clinical relevance in collaboration with local users*
- *define local test indications*
- *ensure correct test reporting according to local guidelines and ensure local guidelines for interpretation of test results*
- *ensure adequate training as well as regular evaluation of local personnel performing the PoC assays*
- *ensure electronic communication between the local PoC platform and the Department of Clinical Microbiology Laboratory Information System*
- *ensure that Standard Operating Procedures for handling of errors and failures are in place*
- *ensure quality control procedures and participation in relevant external quality control programs*

In the near future, infectious disease diagnostic PoC assays may result in significantly improved diagnostics and treatment of a number of infections. The recommendations in this report are intended to ensure the highest possible quality when performing PoC assays, including capture of test results in the Laboratory Information System and Electronic Patient Record to maintain local, regional and national surveillance of select infections.

Baggrund

Klinisk Mikrobiologi er et selvstændigt speciale, der 1) betjener sygehusafdelinger og primærsektoren med laboratoriediagnostik af infektionssygdomme, 2) yder klinisk rådgivning om diagnostik og behandling af infektionssygdomme, 3) har ansvar for fastlæggelse af antibiotikapolitik samt 4) forestår den infektionshygiejniske indsats i form af forebyggelse, overvågning og opsporing af infektionssygdomme. Klinisk mikrobiologisk laboratoriediagnostik er baseret på et tæt samarbejde ("nærhedsprincippet") mellem læger på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og læger på kliniske hospitalsafdelinger eller i primærsektoren, hvorved hurtig og relevant undersøgelse af patient prøvemateriale og optimal antibiotisk behandling af patienten muliggøres. Denne "Danske Model" anses sammen med en generelt restriktiv antibiotikapolitik som værende hovedårsagen til den relativt lave forekomst af multiresistente mikroorganismer i Danmark. Human mikrobiologisk infektionsdiagnostik er via specialeplanen forankret i specialet Klinisk Mikrobiologi. Hidtil er alle diagnostiske undersøgelser for infektionssygdomme blevet udført på en klinisk mikrobiologisk afdeling - med få undtagelser. Immunologiske assays baseret på "lateral flow" teknologi har været og bliver stadig sporadisk anvendt til diagnostik af f.eks. Respiratorisk Syncytialvirus (RSV). Disse assays er generelt karakteriseret ved suboptimal sensitivitet og specificitet, hvorfor laboriebaseret diagnostik med mere sensitiv og specifik teknologi (f.eks. PCR) er at foretrække. Derudover udfører nogle læger i primærsektoren infektionsdiagnostiske analyser som fx urindyrkning (Flexicult) og direkte mikroskopi for bakteriel vaginose ("Clue cells"). På grund af en tiltagende opmærksomhed omkring det stigende antibiotikaforbrug og den øgede resistensudvikling er der et tilsvarende øget fokus på hurtigere diagnostik, der vil kunne understøtte de-eskalering eller seponering af unødvendig antibiotika. En øget anvendelse af kontaktisolations faciliteter på hospitaler, dels baseret på øget forekomst af multiresistente mikroorganismer (methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistent enterokokker (VRE) og carbapenemase-producerende enterobacteriaceae (CPE)), dels baseret på ønsket om at forhindre smittespredning af f.eks. *Clostridium difficile*, Norovirus, Influenzavirus og RSV i hospitalsmiljøet, har ligeledes medført et øget fokus på hurtigere diagnostik af disse infektiøse mikroorganismer.

Infektionsdiagnostiske analyser udført udenfor de klinisk mikrobiologiske afdelingers geografi (ofte omtalt som "Point-of-Care", "Point-of-Impact" eller "near patient testing") kan udføres i varierende "afstand" fra det klinisk mikrobiologiske speciallaboratorium. Dette kan være alt lige fra et PoC-laboratorium med døgnbemanding af bioanalytikere over kliniske hospitalsafdelinger (f.eks. Akutmodtagelse eller Pædiatrisk Afdeling) og primærsektoren til hjemmetest udført af patienten selv eller dennes pårørende. Infektionsdiagnostiske analyser udført udenfor de klinisk mikrobiologiske afdelingers geografi vil i denne rapport blive betegnet som "PoC-analyser". Helt overordnet kan man opdele PoC-analyser efter den geografi som analyserne udføres i: PoC kategori 1 er analyser, der udføres indenfor hospitalets geografi. Kategori 1a udføres af laboratorie uddannet personale (f.eks. i et PoC-laboratorium i tilknytning til Akutmodtagelsen). Kategori 1b udføres af ikke-laboratorie uddannet hospitals personale (i en klinisk afdeling) med relevant efteruddannelse. PoC kategori 2 er analyser, der udføres udenfor hospitalets geografi men af sundhedspersonale. Kategori 2a udføres i Sundhedsklinikker (f.eks. almen praktiserende læge eller speciallæge praksis) af laboratorie uddannet personale eller ikke-laboratorie uddannet sundhedspersonale med

relevant efteruddannelse og Kategori 2b udføres af tilsvarende personale udenfor en sundhedsklinik (f.eks. i udviklingslande og ved militær anvendelse).

PoC kategori 3 er analyser, der udføres af ikke-laboratorie- eller sundhedsuddannet personale udenfor hospitalet eller en sundhedsklinik (f.eks. hjemmetest udført af patienten selv eller dennes pårørende).

Der findes på tidspunktet for denne rapport's udarbejdelse et større antal (>10) kommercielt tilgængelige analyseplatforme, der vil kunne implementeres i henhold til ovenstående PoC kategori 1-2a, og der er på nuværende tidspunkt instrument prototyper under udvikling, der senere vil kunne implementeres i henhold til PoC kategori 2b-3.

Hidtil har PoC-analyser haft en ringere performance (sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi) sammenlignet med undersøgelser for de samme infektiøse agens udført i laboratoriemiljøet, men dette forhold har ændret sig med udviklingen af analyseplatforme og analyser baseret på molekylærbiologiske teknologier (f.eks. PCR og isothermal amplifikation). PoC-analyser indenfor infektionsdiagnostik er aktuelt præget af en hastig udvikling af nye brugervenlige analyseplatforme og en stadig udvikling af nye kits til molekylærbiologiske analyser. Der findes i dag PoC-analyser til diagnostik af patienter med multiresistente bakterier og syndrompaneler til udredning af bl.a. sepsis, luftvejsinfektioner, meningitis/encephalitis, gastroenteritis, seksuelt overførbare infektioner og rejserelateret feber (se Appendix II). Endvidere er fuldautomatiske dyrkningsplatforme, som både kan foretage identifikation og resistensbestemmelse indenfor få timer, allerede under udvikling.

Disse platforme giver mulighed for meget korte svartider (typisk fra 15-20 minutter til 3 timer), og analyserne har en performance og en arbejdsgang, der medfører, at disse kan udføres af ikke-laboratorie trænet personale, som har modtaget relevant instruktion. Der kan således ikke længere fremføres en teknisk eller faglig argumentation for, at disse analyser skal udføres i en klinisk mikrobiologisk afdelings geografi. Denne teknologiske udvikling medfører, at et stort antal forskellige diagnostiske platforme med potentielt forskellig performance vil være kommercielt tilgængelige – og principielt kan en hvilken som helst klinisk afdeling anskaffe enhver af disse platforme. Man kan således forestille sig en nær fremtid, hvor forskellige kliniske afdelinger vil anvende forskellige analyseplatforme til diagnostik af samme patogene agens (fx Influenzavirus eller RSV) med forskellige resultater til følge. Det vil umiddelbart være vanskeligt for de enkelte kliniske afdelinger at vurdere kvaliteten af forskellige udbudte analyser samt at vurdere kompleksiteten og fejlmuligheder ved de forskellige analyseplatforme. Det vil også være vanskeligt for de enkelte kliniske afdelinger at sikre validering, verificering og løbende kvalitetssikring af de pågældende analyser. Da analyserne vil blive foretaget uden en klinisk mikrobiologisk afdelings viden eller rådgivning omkring indikation for analysen og fortolkning af resultatet, risikerer man et u hensigtsmæssigt forbrug af både analyser og antibiotika. Desuden vil resultaterne af disse analyser skulle indføres manuelt i patientjournalen, hvilket med stor sandsynlighed vil medføre datatab for den enkelte patient. Da analyseresultaterne samtidigt ikke vil være tilgængelige for det klinisk mikrobiologiske laboratorieinformationssystem, vil man herfra ikke kunne yde optimal klinisk rådgivning. Endelig vil resultaterne ikke være tilgængelige for national overvågning (MiBa) og denne reducerede datafangst vil kunne medføre, at national overvågning af f. eks. Influenza vil blive kompromitteret.

For at undgå disse uønskede konsekvenser af en ukoordineret og ustruktureret implementering af infektionsdiagnostiske PoC-analyser i primær såvel som sekundær sektoren har Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi besluttet at udarbejde anbefalinger vedrørende implementering og anvendelse

af PoC-analyser til diagnostik af infektionssygdomme (se det komplette kommissorium i Appendix I). Dette er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens specialevejledning for Klinisk Mikrobiologi af 21. juni 2017, hvor det anføres, at "Klinisk Mikrobiologisk Afdeling har en central rolle fra anskaffelse over kvalitetssikring til oplæring af personalet på sygehuset i brug af POCT-udstyr".

Denne rapport vil opstille anbefalinger for:

1. Implementering og verificering af PoC-analyser, som placeres lokalt og på eksterne hospitaler, der serviceres af Klinisk Mikrobiologisk Afdeling
2. Udvælgelse af analyseplatforme
3. Udvælgelse af analysemenuer
4. Indikation for analyser, herunder rekvirering af analyser
5. Afgivelse og tolkning af analysesvar
6. Uddannelse af personale, der skal udføre PoC-analyser
7. Kommunikation imellem PoC-plattformen og Klinisk Mikrobiologisk Afdelings LIS, herunder endelig svarafgivelse og indrapportering til MiBa
8. Rådgivning, fejlsøgning ved instrumentfejl og tolkning af "gråzone" svar i realtime
9. Overvågning af analysesvar, periodevis verificering af testresultater på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling
10. Kvalitetskontrol, herunder deltagelse i kvalitetskontrol programmer

Denne rapportes anbefalinger tager ikke højde for, at ISO akkrediterede laboratorier i henhold til den pågældende ISO standard samt eventuelt fremtidige opdaterede ISO standarder skal overholde andre og eventuelt skærpede krav i forhold til denne rapportes anbefalinger.

1. Implementering og verificering af PoC-analyser, som placeres lokalt og på eksterne hospitaler, der serviceres af KMA.

Implementering

Beslutningen om at foretage implementering af PoC-analyser forudsættes at blive taget på baggrund af en konkret teknologivurdering samt en business case, der vurderer de lokale fordele, ulemper samt økonomien ved implementeringen af de pågældende analyser. Denne business case bør, ud over en økonomisk analyse (der bør inkludere udgifter til implementering samt løbende udgifter til f.eks. personale, analyse kits, kvalitetskontrol samt evt. servicekontrakt), som minimum adressere denne rapportes anbefalinger omkring udvælgelse af analyseplatform og menu, indikation for analyserne, rekvirering af analyserne, afgivelse og tolkning af analysesvar, uddannelse af personale, indrapportering af data til relevant laboratorie informationssystem, rådgivning omkring analyse svar, fejlsøgning ved instrumentfejl samt general kvalitetskontrol af analyserne.

Det er udvalgets anbefaling, at man lokalt og/eller regionalt, i samarbejde med Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, nedsætter et PoC-analyse udvalg, der vurderer hver enkelt business case og samtidigt vurderer den optimale placering af selve analyse platformen samt hvilket personale, der skal udføre analyserne i den lokale kontekst. Indførelsen af PoC i den primære sundhedssektor bør ligeledes foregå i et samarbejde i mellem Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og relevante lokale repræsentanter for den primære sundhedssektor.

Verificering

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at verificere de pågældende PoC-analyser, inden disse anvendes rutinemæssigt til patient diagnostik. Denne verificering kan inkludere gennemgang af eksisterende peer reviewed litteratur, hvis en sådan forefindes, og kan inkludere planlægning af lokale udviklings- og implementeringsprojekter, for at sikre, at de valgte analyser har en acceptabel kvalitet. Dette er specielt vigtigt, hvis der foretages ændringer i valg af testmateriale, prøvetagnings medie eller patientpopulation i forhold til analysernes validering fra producentens side. Der bør altid foretages en lokal verificering af den enkelte analyseplatform og for hver enkel analyse for at sikre, at den lever op til den forventede standard. Analyser, som ikke er validerede og verificerede, bør ikke anvendes klinisk, idet der her er risiko for fejlagtig over- eller underdiagnostisering samt fejltolkning af analysesvar.

Formålet er at sikre, at det IVD/CE mærkede PoC-instrument inkl. analysekits har den ydeevne, som producenten beskriver i deres validering – også når det anvendes på en specifik lokalisation (f.eks. på en klinisk afdeling) af det lokale personale. Med andre ord - fungerer PoC udstyret/kittet "i klinikkernes hænder" som lovet af producenten?

Hvis man vil etablere en ikke-IVD/CE mærket undersøgelse til PoC-analyser, bør denne valideres (evt. af Klinisk Mikrobiologisk Afdeling) før man kan gå i gang med verificeringen på den decentrale lokalisation.

Klinisk Mikrobiologisk Afdeling bør have ansvaret for at sikre, at analyserne er verificerede før implementering, samt at kvaliteten af analyserne svarer til, hvad der kan opnås ved udførelse i en klinisk mikrobiologisk afdeling. Dette er i overensstemmelse med og defineret i standarden ISO 22870 (Nærpatientundersøgelse (POCT) – krav til kvalitet og kompetence), under punkt 5.3.2.b., med yderligere henvisning under pkt. 5.5.1 til ISO 15189 pkt. 5.5 med underpunkter.

Validerede undersøgelsesprocedurer skal verificeres inden de tages i brug (jævnfør ISO 15189 pkt. 5.5.1.2).

I forbindelse med verificeringen anbefales det, at:

- Klinisk Mikrobiologisk Afdeling indhenter information fra producenten om apparatet/kittets ydeevne og sikrer sig på basis heraf, at den anvendelse og ydeevne producenten beskriver, stemmer overens med den kliniske (i ISO standarden står der den "tilsigtede") anvendelse og ydeevne (se evt. ISO 15189 pkt. 5.5.13 vedr. ydeevne), som er klinisk relevant. Dette bør naturligvis allerede foreligge i relation til anskaffelsesprocessen, men man bør sikre sig, at det fremgår af verificeringsrapporten, at man har forholdt sig til dette (ISO 15189 pkt. 5.5.1.1).
- Der bør udarbejdes en skriftlig verificeringsrapport (ISO 15189 pkt. 5.5.1.2).
- Det bør fremgå af verificeringsrapporten, hvilke krav der opstilles til accept (af de parametre man undersøger i forbindelse med verificeringen). Disse krav bør være opstillet, før man udfører verificeringen, og accept/ikke accept af de faktisk opnåede resultater skal fremgå klart (ISO 15189 pkt. 5.5.1.1).
- Det anbefales, at Klinisk Mikrobiologisk Afdeling udpeger en eller flere person(er), der er ansvarlig(e) (og "bemyndiget") til at gennemgå verificeringsresultaterne (ISO 15189 pkt. 5.5.1.2). Det skal fremgå af verificeringsrapporten, hvem der har gennemgået og godkendt resultaterne.
- Den metode man har anvendt til verificeringen skal fremgå af verificeringsrapporten sammen med de opnåede resultater (ISO 15189 pkt. 5.5.1.2).
- Verificeringen bør foretages af Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, men i den relevante (f.eks. kliniske afdeling) kontekst og med det relevante personale (der skal betjene apparatet) (ISO 15189 pkt. 5.5.1.2).
- ISO 15189 standarden er ikke specifik vedrørende krav til indhold af en verificering, men det anbefales at følge Dansk Selskab for Klinisk Biokemi's anbefalinger til metodevalidering (<http://www.dskb.dk/cms/?cmsid=658&pageid=18757>). Det anbefales at foretage:
 - Verificering af præcision (også benævnt imprecision), med relevant variation i tid, instrumenter (hvis flere), personale (inkl. aften-/nattevagt, hvis relevant), kit batch samt andre parametre der vurderes at kunne påvirke præcisionen af resultaterne i den lokale kontekst.
 - Verificering af korrekthed (bør udføres ved undersøgelse af sporbart materiale, f.eks. eksterne kvalitetssikringsprøver).
 - Verificering af måleusikkerhed (her anbefales at man opgiver den ekspanderede måleusikkerhed med en dækningsfaktor på 2 (ofte benævnt k2)).
 - Verificering af referenceintervaller (hvis dette er relevant for den pågældende undersøgelse).
 - Metodesammenligning – hvis en analysemetode erstattes af en anden.

- ISO 15189 standarden udtaler sig ikke om antal tests/omfang af verificeringen, men der bør være forskel på verificering af en kvantitativ eller kvalitativ analyse.
- Hvis man bryder IVD/CE mærkningen (f.eks. ved "off label" anvendelse på ikke-valideret prøvemateriale), bør man som hovedregel udføre en fuld validering (ISO 15189 pkt. 5.5.1.3).

2. Udvælgelse af analyseplatforme

Når beslutningen om at implementere en eller flere PoC-analyser er taget, er det udvalgets anbefaling, at valget af analyseplatform sker i samarbejde mellem brugerne (f.eks. den kliniske afdeling) og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling. Der bør vælges en platform, som dækker det kliniske behov, som er valideret før implementering, og hvor kvaliteten af analyserne svarer til, hvad der kan opnås ved udførelse i en klinisk mikrobiologisk afdeling.

Følgende punkter bør overvejes forud for valg af platform:

- Hvilke analyser er der behov for?
- Hvor mange prøver skal der kunne analyseres parallelt og sekventielt per døgn?
- Er der krav til total-analyse tiden for en analyse?
- Er alle ønskede analyser tilgængelige på den valgte platform?
- Er alle ønskede analyser valideret af producenten – eller er der "Research Use Only" / laboratorieudviklede analyser, der skal etableres og valideres lokalt?
- Hvilke rutineprøvetagningsmedier ønskes anvendt og er analyserne valideret hertil?
- Hvordan verificeres (evt valideres) den valgte platform og de enkelte analyser lokalt?
- Har platformen et acceptabelt pladskrav?
- Kan scanneren læse relevante barkoder stabilt?
- Bliver platformen betjent fra et integreret display eller via bærbar computer?
- Kan softwaren følge med ved hurtig betjening?
- Er håndteringen af prøvematerialet i forbindelse med opsætningen af testen enkel?
- Er betjeningen af maskinen ved opsætning af en test enkel?
- Er aflæsningen af test resultatet enkel?
- Er analyse fejl raten grundet fejl i testen eller inhibering acceptabel?
- Er prøvematerialet til rådighed for efterfølgende analyse på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling / Statens Seruminstitut, hvis dette er relevant?
- Kan platformen integreres via LIS, så svar kan registreres elektronisk?
- Kan den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling tilgå rå-data i forbindelse med fejlfinding og rådgivning?
- Hvordan passer platformen ind i en eksisterende lokal eller regional platform strategi?

3. Udvalgelse af analysemenuer

Det anbefales, at udvælgelsen af PoC-analysemenuer sker efter en behovsvurdering lokalt eller regionalt i et samarbejde mellem Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og de relevante brugere (kliniske afdelinger, primærsektor). Det er væsentligt at pointere, at valg af analysemenuer ikke kan generaliseres til alle sygehuse, men vil afhænge af bl.a. Klinisk Mikrobiologisk Afdelings åbningstider, logistikken omkring patientprøver, patientpopulationen, forekomsten af multiresistente bakterier i et geografisk område samt økonomi. Ved valg af analysemenu bør man endvidere vurdere analysens karakteristika, typen af prøvemateriale og direkte omkostninger.

Analysens karakteristika

- *Tilsigtet anvendelse* – Hvad måler analysen? Er resultatet kvantitativt eller kvalitativt? Det prøvemateriale der påtænkes undersøgt, skal være valideret til den relevante analyse.
- *Performance karakteristika* – Analysens sensitivitet, specificitet, nøjagtighed og præcision skal være acceptabel. PoC-analyser bør have den samme høje kvalitet som de analyser, der udføres i Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi.
- *Patient population* – Analysen skal være valideret til den påtænkte patientpopulation (fx børn). Etablering af en analyse til syndrom testning bør vurderes i forhold til forekomsten af mikroorganismer, der er ansvarlige for at forårsage syndromet (fx luftvejsinfektion) i et geografisk område på et givet tidspunkt.
- *Supplerende analyser* – Nogle analyser er alene beregnet til screening og vil kræve konfirmatoriske analyser, inden et endeligt svar kan rapporteres. Endvidere kan det være relevant at sikre yderligere materiale til dyrkning og resistensundersøgelse (fx MRSA) samt til kvalitetssikring.
- *Patient follow-up* – Der bør være kompetent personale til rådighed mhp. tolkning af analyse svar samt korrekt rådgivning af patienter.
- *Analyseplatform* – Se kapitel 2.

Prøvemateriale

- Hvor længe og ved hvilken temperatur er prøvematerialet stabilt, inden det skal analyseres?
- Hvad er holdbarheden af analysekits og ved hvilken temperatur skal de opbevares?
- Kræves der forbehandling, f.eks. centrifugering eller vortex, af prøvematerialet inden PoC-analysen kan udføres?
- Hvilket utensilie skal anvendes? Der bør kun anvendes utensilier, som den pågældende undersøgelse er valideret til. Samme utensilie skal kunne anvendes, hvis der efterfølgende skal laves supplerende analyser på samme patientprøve. Alternativt skal en ekstra patientprøve udtages samtidigt.

4. Indikation for analyser, herunder rekvirering af analyser

Indikation for analyser

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at udarbejde en lokal instruks for indikation for analyserne.

Udgangspunktet for at vælge at implementere en PoC-analyse er, at der forefindes en positiv teknologi vurdering samt en acceptabel økonomi/business case.

Analysens fordele og ulemper bør beskrives på følgende niveauer: Patientniveau, rekvirentniveau, hospitals/praksis-niveau, samfunds niveau og analyse performance niveau.

Udgangspunktet er, at PoC-analysen skal leve op til gældende guldstandard, så analyse performance niveau bør prioriteres højt. Der kan være situationer, hvor andre hensyn vil have højere prioritet end analysens performance. Det er her væsentligt at beskrive i hvilken grad performance forringes i forhold til den gældende guldstandard. Nedenstående er eksempler på situationer, hvor særlige karakteristika ved en PoC-analyse kan vurderes relevant.

Den store fordel ved PoC-analyser er den korte tid fra prøvetagning til den behandlingsansvarlige læge har adgang til prøvesvaret, idet analysetiden er minimal og transporttid samt ventetid i laboratoriet elimineres. Endvidere vil PoC-analyser være tilgængelige 24 timer i døgnet 7 dage om ugen.

Selvom priserne for PoC-analyser i øjeblikket falder, er det relativt dyre analyser, som ikke vil være tilgængelig for alle patienter. Således vil PoC-analyser i nogle tilfælde kræve risikovurdering/stratificering af patienterne. PoC-analysen bør have en umiddelbar klinisk konsekvens, der berettiger anvendelsen af analysen. Indikationer for at udføre PoC-analyser kunne f.eks. være:

Patient effekt

- *Ved livstruende infektioner* - Overlevelsen ved alvorlige infektioner er korreleret til tiden til opstart af dækkende antimikrobiel behandling. PoC-analyser (eksempelvis bestående af et sepsispanel eller fuldautomatiske dyrkningsplatforme) med hurtig identifikation og resistensundersøgelse af en specifik patogen vil kunne muliggøre hurtigere nødvendig eskalering af en given antibiotisk behandling.
- *Ved screening for GBS* - Hæmolytiske streptokokker gruppe B (GBS) er en af de hyppigste årsager til neonatal morbiditet og mortalitet. I Danmark screenes gravide for asymptomatisk bakteriuri inden fødslen, og ved fund af GBS behandles kvinden med relevant antibiotika. PoC-analyser giver mulighed for screening for GBS hos gravide på fødestedet.
- *Differentialdiagnose* – hos patienter med uspecifikke symptomer kan f.eks. en negativ Influenzavirus test medføre hurtigere diagnostisk udredning af alternative diagnoser (f.eks. meningitis).

Rekvirent effekt

- *Stillingtagen til indlæggelsesbehov* - PoC-analyser udført i skade/akutmodtagelsen vil kunne bidrage til vurdering af indlæggelsesbehov (f.eks. RSV).
- *Afisolering* – patienter, der isoleres på mistanke om fx bærertilstand (MRSA, CPE, VRE) eller isolationskrævende infektion (f.eks. Influenza og RSV) vil kunne afisoleres hurtigere.

Samfundseffekt

- *At forhindre antibiotikaoverforbrug og resistensudvikling* - Både i Danmark og i udlandet rapporteres en stigende forekomst af multiresistente bakterier. Resistensudvikling er tæt korreleret til antibiotikaforbruget. En hurtigere diagnose af en virusinfektion, f.eks. Influenzavirus, Rhinovirus eller RSV, vil kunne begrænse antibiotikaforbruget både på sygehuse og i primær sektoren. Ligeledes vil en hurtigere identifikation og resistensundersøgelse af relevant prøvemateriale kunne muliggøre hurtigere ønskværdig deeskalering af den antimikrobielle behandling.
- *Ved undersøgelse for seksuelt overførte infektioner* - PoC-analyser vil være ideelle i situationer, hvor øjeblikkelig behandling er ønskværdig mhp. at forhindre yderligere smittespredning og hvor patienterne eventuelt ikke returnerer til follow-up, eksempelvis ved mistanke om en seksuelt overført infektion.

Infektionshygiejnisk effekt

- *Ved spørgsmål om kontaktisolering* - Isolationsforanstaltninger er dyre og ressourcekrævende for hospitalet, og kan for patienter betyde en ringere behandling. Indikationen for relevante PoC-analyser kunne være et ønske om hurtigere afisolering af patienten. PoC-analyser vil således kunne være relevant at udføre hos
- Patienter med øget risiko for MRSA (se Sundhedsstyrelsens vejledning om forebyggelse af spredning af MRSA)
- Patienter, hvor der f.eks. er klinisk mistanke om infektion med Influenzavirus eller RSV.

Rekvirering af analyser

- Der skal foreligge lokal vejledning, der beskriver hvornår en PoC-analyse bør vælges.
- PoC-analyser bør rekvireres elektronisk som øvrige analyser, der udføres centralt i Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.
- Det bør fremgå af rekvireringen at det er en PoC-analyse.

5. Afgivelse og tolkning af analysesvar

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre faglig korrekt svarafgivelse samt at udarbejde lokal instruks for tolkning af analysesvaret.

Svarafgivelse

Når PoC-analyser udføres, bør der være skærpede krav til svarafgivelse, da personalet, der udfører analysen, ikke nødvendigvis har særlig forståelse for og erfaring i brug af analyseplatforme.

Følgende kriterier for svarafgivelse bør være overholdt:

- Analysesvaret skal være entydigt.
- Det skal fremgå af analysesvaret, hvis analysen er mislykket. Det skal fremgå af instruksen hvad proceduren er ved en mislykket analyse.
- Det skal fremgå af analysesvaret, hvis analysesvaret er i "gråzone". Gråzonen skal være defineret i instruksen.
- Det skal fremgå af instruksen hvad proceduren er ved en analyse, der svares i gråzone.
- Resultatet skal overføres elektronisk fra PoC-instrumentet til den lokale klinisk mikrobiologiske afdelings laboratoriesystem. Manuel indtastning af patientdata og analyseresultat bør undgås.
- Resultatet skal svares via den lokale klinisk mikrobiologiske afdelings laboratoriesystem.
- Resultatet skal vises i MiBa.
- Det kan overvejes at analysesvaret viser, at analysen er udført som PoC-analyse, hvis analysen er udført udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi.
- Ved behov for videresendelse af prøvemateriale eller fremsendelse af ny prøve til den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling eller nationalt laboratorium, bør dette fremgå af svaret.

Svartolkning

Tolkningen af et analyseresultat opnået ved en PoC-analyse er ikke forskellig fra tolkning af analyseresultater for analyser udført i det centrale klinisk mikrobiologiske laboratorium. Følgende kriterier bør være overholdt:

- Klinisk Mikrobiologisk Afdeling har ansvaret for udarbejdelse af lokal instruks for analyse svartolkning.
- Det skal fremgå af lokal instruks, hvis der er specielle forhold vedrørende tolkning af PoC-analyseresultat i forhold til centralt udførte analyser for samme mikroorganisme.
- Det skal fremgå af lokal instruks hvilke analyser eller analyseresultater der medfører behov for indsendelse af aktuel prøve eller ny prøve til den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling.
- Klinisk Mikrobiologisk Afdeling har ansvar for rådgivning og skal have interne vejledninger omhandlende tolkning af analyse resultater og rådgivning.

6. Uddannelse af personale, der skal udføre PoC-analyser

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre efteruddannelse af det personale, der skal udføre PoC-analyserne. Ikke-laboratorie personale vil ofte agere i en travl klinisk hverdag, og det er afgørende for PoC-analysernes kvalitet, at de udføres af personale, der har den fornødne efteruddannelse og kan reservere den nødvendige arbejdstid og fokus til disse analyser. For ISO-akkrediterede klinisk mikrobiologiske afdelinger er det desuden et krav, at det kan dokumenteres, at den person, der udfører analysen, har de nødvendige kvalifikationer.

Målgruppe

Læger, sygeplejersker og bioanalytikere ansat i sundhedsvæsenet, der skal udføre infektionsdiagnostiske PoC-analyser udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi.

Uddannelsens indhold

Uddannelsen skal sikre, at PoC-analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi. Uddannelsen etableres og gennemføres af den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling, og kan f.eks. indeholde emner som

- Baggrundsviden om undersøgelsen
- Procedurer, der beskriver indikation for anvendelsen af analysen
- Procedurer for elektronisk oprettelse af analysen
- Procedurer for præanalyse, indeholdende bla. beskrivelse af patientforberedelse, prøvetagning, og udførelse af analysen
- Procedurer for betjening af PoC-udstyret
- Procedurer for intern og ekstern kvalitetskontrol
- Procedurer for aflæsning og tolkning af analysesvar
- Procedurer og krav til elektronisk svarafgivelse til rekvirenten og til Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.
- Procedurer ved nedbrud eller ved analyseresultater, der ikke lever op til standarden.
- Procedurer vedrørende sikkerhedsforhold og hygiejniske standarder.
- Procedurer for rengøring og vedligeholdelse af instrumentet.
- Procedurer for bestilling af utensilier, varelager og opbevaring af disse.
- Procedurer for kontakt til Klinisk Mikrobiologisk Afdeling ved tvivl om analysesvar
- Procedurer for handling ved instrumentfejl eller nedbrud
- Viden om kvalitetssikring af analyserne

Procedurer udarbejdes i et fagligt forum af relevante kliniske specialer og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling med en vurdering af mulige ressourcer og understøttende organisation.

Kompetence evaluering

Det er vigtigt, at det personale, der udfører PoC analyser, vedligeholder de nødvendige kompetencer efter initial efteruddannelse. Det anbefales derfor, at Klinisk Mikrobiologisk Afdeling udarbejder retningslinjer for regelmæssig evaluering / audit samt opfølgende efteruddannelse af det personale, der udfører PoC-analyser.

7. Kommunikation imellem PoC-plattformen og Klinisk Mikrobiologisk Afdelings LIS, herunder endelig svarafgivelse og indrapportering til MiBa

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre IT-kommunikation imellem PoC-instrumentet og Klinisk Mikrobiologisk Afdelings laboratorieinformationssystem.

For at kunne afsende analysesvar til Klinisk Mikrobiologisk Afdelings laboratorieinformationssystem, for at sikre, at infektionsdiagnostisk PoC-instrumenter placeret uden for Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi kan tilgås med henblik på fejlsøgning samt rådgivning omkring individuelle analysesvar hvor dette måtte ønskes, anbefales det, at infektionsdiagnostisk PoC-instrumenter tilkobles Klinisk Mikrobiologisk Afdelings laboratorieinformationssystem via en bi-direktionel opkobling. Det anbefales således, at

- Prøven skal kunne rekvireres på sædvanlig vis i IT-systemet med indtastning af patient data.
- Prøvens barkode bør kunne scannes ind i PoC-instrumentet. Alternativt skal prøvens rekvireringsnummer kunne indtastes manuelt i PoC instrumentet.
- Prøvesvar skal kunne sendes direkte til det klinisk mikrobiologiske laboratoriesystem, og dermed vil analysesvaret automatisk være tilgængeligt for MiBa. Der skal være mulighed for manuel indtastning i tilfælde af nedbrud.
- Afhængig af hvilken prøvetype der er tale om, skal denne kunne sendes til overvågning og eventuel second-opinion.
- Der bør fra Klinisk Mikrobiologisk Afdeling være fjernadgang til at se kørsler og kurveforløb inklusiv for kontroller;
- mulighed for at gennemgå gårsdagens (ugens, månedens) kørselsforløb i forbindelse med kvalitetsmonitorering.
- hjælp i forbindelse med fejlfinding.

8. Rådgivning, fejlsøgning ved instrumentfejl og tolkning af ”gråzone” svar i realtime

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at rådgive omkring fejlsøgning ved instrumentfejl samt tolkning af analysesvar, herunder evt ”gråzone” svar. Da det samtidigt anbefales (Afsnit 5), at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre faglig korrekt svarafgivelse samt at udarbejde lokal instruks for tolkning af analysesvaret, bør en sådan lokal instruks omfatte initial fejlsøgning ved instrumentfejl og håndtering af ”gråzone” svar. Det anbefales, at Klinisk Mikrobiologisk Afdeling i samarbejde med den kliniske afdeling, der anvender PoC analyserne, diskuterer behovet for og omfanget af rådgivning i realtid.

9. Overvågning af analysesvar, periodevis verificering af testresultater på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre, at der til enhver tid afgives korrekte analysesvar til den rette patient.

De nedenfor anførte anbefalinger er primært beskrevet i ISO 22870 under punkterne 4.11, 4.13 og 5.3 (for ISO 22870 gælder det generelt at der ligeledes henvises til krav i ISO 15189).

Interne kontroller

Det anbefales at vælge kit/systemer, der inkluderer interne kontroller som er designet til at "fejle", hvis der er fejl associeret til det aktuelle kit batch, den aktuelle kørsel eller ved instrumentet. Resultater fra kontrollerne skal være tilgængelige ved tolkningen af en kørsel. Som udgangspunkt bør et betydende svigt af kontroller medføre analysefejl (f.eks. bør hæmning af intern kontrol ved samtidig fravær af positiv(e) signal(er) for eftersøgt taget medføre at analysen registreres som fejlet). Resultat af interne kontroller bør overføres til LIS samtidigt med analyseresultater.

Leverandøren bør beskrive:

- acceptkrav/grænser til resultaterne for interne kontroller.

Som en del af den lokale instruks bør der formuleres:

- beskrivelse af hvilken aktion man bør tage, hvis de interne kontroller "fejler" i forhold til de opstillede acceptkrav/grænser (inkl. ansvarsfordeling).
- beskrivelse af hvilken konsekvens "fejlede" interne kontroller har for besvarelse af patientprøverne.

Overvågning af resultater

Det bør overvejes, om det er relevant at løbende overvåge resultaterne f.eks.:

- Positiv rate.
- Fejl rate (evt i forhold til personale der udfører undersøgelsen, lokalisation, dag/nat-arbejde).

Vedligeholdelse og logbøger

- Hvis der til det valgte analyseplatform kan tilvælges regelmæssig service, bør der indgås en servicekontrakt med det relevante firma.
- Det anbefales, at der udarbejdes en procedure for vedligeholdelse, der som minimum overholder krav fra leverandøren/firmaet i forhold til daglig/ugentlig/månedlig/halvårlig/årlig vedligeholdelse.
- Til hvert instrument bør der oprettes elektronisk logbog (der kan tilgås af Klinisk Mikrobiologisk Afdeling) til notering af evt. fejlmeddelelser.
- Der bør beskrives, hvilke hændelser der skal noteres i logbogen (inkl. ansvarsfordeling) samt aktion, hvis fejl på instrumentet (inkl. konsekvenser for besvarelse m.m.).
- Der bør være beskrevet en procedure/kontaktperson (inkl. ansvarsfordeling) der sikrer, at instrumentet/instrumentets software opdateres, hvis/når der er behov.

- Der bør være beskrevet en procedure/kontaktperson (inkl. ansvarsfordeling), der sikrer, at instrumentet sendes til reparation ved fejl eller mistanke om fejl på instrumentet.

Funktionskontrol

Der bør være beskrevet procedurer for funktionskontrol, hvis instrumentet:

- har været taget ud af drift.
- har været til reparation.
- har været til service.
- er blevet opdateret til ny version (inkl. software).
- hvis der er mistanke om at der har været skade på instrumentet.

Der bør formuleres:

- en procedure for funktionskontrollen.
- acceptkrav/grænser til resultaterne for funktionskontrollen.
- hvilken aktion man bør tage, hvis funktionskontrollen failer i forhold til de opstillede acceptkrav/grænser (inkl. ansvarsfordeling).
- hvordan man sikrer sporbarhed på godkendelse samt lagring af resultaterne af funktionskontrollen.

Instrumentet bør ikke tages i brug før funktionskontrollen er godkendt.

Der bør være beskrevet procedurer for aktion og ansvar, hvis instrumentet er ude af drift i længere tid (inkl. præcisering af hvad "længere tid" er i den givne sammenhæng).

10. Kvalitetskontrol, herunder deltagelse i kvalitetskontrolprogrammer

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor udvalgets anbefaling, at det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre, at acceptabel kvalitetskontrol, herunder deltagelse i tredjeparts kvalitetssikringsprogram foreligger.

De nedenfor anførte anbefalinger er primært beskrevet i ISO 22870 under punktet 5.6 (for ISO 22870 gælder det generelt, at der ligeledes henvises til krav i ISO 15189).

Omfanget af kvalitetskontrollen vil afhænge af, om man beslutter at få alle eller en del af prøverne re-testet af Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.

Med gentaget analyse

Hvis alle eller en udvalgt del af prøverne re-analyseres af Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, vil der ikke være behov for deltagelse i tredjeparts kvalitetssikringsprogram med PoC-udstyret.

Der bør formuleres:

- en procedure for gentaget analyse af prøverne (inkl. ansvarsfordeling).
- hvordan man sikrer sporbarhed på alle (dobbelt) kørsler (hvem, hvor, på hvilket apparat, hvornår) og lagring af resultaterne.
- acceptkrav/grænser til resultaterne.
- en beskrivelse af hvilken aktion man bør tage, hvis resultaterne for gentaget analyse ikke kan godkendes i forhold til de opstillede acceptkrav/grænser (inkl. ansvarsfordeling).
- en beskrivelse af hvilken konsekvens ikke godkendte resultater for gentaget analyse skal have for besvarelse af patientprøverne (inkl. allerede besvarede patientprøver).

Uden gentaget analyse

De enkelte apparater/systemer bør inkluderes i et tredjeparts kvalitetssikringsprogram, der sikrer, at der modtages og analyseres eksterne kvalitetssikringsprøver. Antal og frekvens bør afspejle den kliniske betydning af et falsk positivt henholdsvis et falsk negativt resultat associeret med den pågældende mikroorganisme. Her skal det også nævnes, at det specielt i forbindelse med multiplex PCR platforme/systemer kan blive relevant at anvendelse af IQCP (Individualized Quality Control Plan) til analyser, hvor man ikke hele tiden kan kontrollere for alle agens/targets. Man bør vælge eksterne kvalitetssikringsprogrammer, der dækker de relevante mikroorganismer og prøvematerialer.

Der bør formuleres:

- procedurer for analyse af de eksterne kvalitetssikringsprøver (inkl. ansvarsfordeling).
- hvordan man sikrer sporbarhed på kontrol/godkendelse og lagring af resultater for de eksterne kvalitetssikringsprøver.
- acceptkrav/grænser til resultaterne for de eksterne kvalitetssikringsprøver.
- en beskrivelse af hvilken handling man bør foretage, hvis resultaterne for de eksterne kvalitetssikringsprøver ikke kan godkendes i forhold til de opstillede acceptkrav/grænser (inkl. ansvarsfordeling).

- en beskrivelse af hvilken konsekvens ikke godkendte resultater for de eksterne kvalitetssikringsprøver skal have for besvarelse af patientprøverne (inkl. allerede besvarede patientprøver).

11. Konklusion

Infektionsdiagnostiske analyser udført udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi (PoC-analyser) kan teoretisk udføres i varierende "afstand" fra det klinisk mikrobiologiske speciallaboratorium, lige fra et PoC-laboratorium med døgnbemanding af bioanalytikere over kliniske hospitalsafdelinger (f.eks. Akutmodtagelse eller Pædiatrisk Afdeling) og primærsektoren til hjemmetest udført af patienten selv eller dennes pårørende.

Human mikrobiologisk infektionsdiagnostik er via specialeplanen forankret i specialet Klinisk Mikrobiologi. Ukoordineret og ustruktureret implementering af PoC-analyser udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi og uden samarbejde med Klinisk Mikrobiologisk Afdeling vil kunne medføre en række faglige og tekniske problemer.

Det vil umiddelbart være vanskeligt for de enkelte kliniske afdelinger at vurdere kvaliteten af forskelligt udbudte analyser samt at vurdere kompleksiteten og fejlmuligheder ved de forskellige analyseplatforme. Det vil umiddelbart også være vanskeligt for de enkelte kliniske afdelinger at sikre validering, verificering og løbende kvalitetstest af de pågældende analyser. Da analyserne vil blive foretaget uden Klinisk Mikrobiologisk Afdelings viden eller rådgivning omkring indikation for analysen og fortolkning af resultatet, risikerer man et u hensigtsmæssigt forbrug af både analyser og antibiotika. Desuden vil resultaterne af disse analyser skulle indføres manuelt i patientjournalen, hvilket med stor sandsynlighed vil medføre datatab for den enkelte patient. Da analyseresultaterne samtidigt ikke vil være tilgængelig for det klinisk mikrobiologiske laboratorieinformationssystem, vil man herfra ikke kunne yde optimal klinisk rådgivning. Endelig vil resultaterne ikke være tilgængelige for national overvågning (MiBa) og denne reducerede datafangst vil kunne medføre, at national overvågning af f. eks. Influenza vil blive kompromitteret.

For at undgå uønskede konsekvenser af en ukoordineret og ustruktureret implementering af infektionsdiagnostiske PoC-analyser i primær såvel som sekundær sektoren, er det Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologis anbefaling, at

man lokalt og/eller regionalt, i samarbejde med Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, nedsætter et PoC-analyseudvalg, der vurderer hver enkelt business case og samtidigt vurderer den optimale placering af selve analyseplatformen samt hvilket personale, der skal udføre analyserne i den lokale kontekst.

Hvis infektionsdiagnostiske analyser skal udføres udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings geografi, er det vigtigt at sikre, at analyserne udføres efter samme høje faglige standard som indenfor laboratoriets geografi. Det er derfor Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologis anbefaling, at

- *det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at verificere PoC-analyser, inden disse anvendes rutinemæssigt til patientdiagnostik.*
- *valget af analyseplatform sker i samarbejde mellem brugerne (f.eks. den kliniske afdeling) og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.*
- *udvælgelsen af PoC-analysemenuer sker efter en behovsvurdering lokalt eller regionalt i et samarbejde mellem Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og de relevante brugere.*

- *det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at anbefale samt at udarbejde lokal instruks for indikation for analyserne.*
- *det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre faglig korrekt svarafgivelse samt at udarbejde lokal instruks for tolkning af analysesvaret.*
- *det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre efteruddannelse samt regelmæssig evaluering af det personale, der skal udføre PoC-analyserne.*
- *det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre kommunikation imellem PoC-plattformen og Klinisk Mikrobiologisk Afdelings laboratorieinformationssystem.*
- *det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at rådgive omkring fejlsøgning ved instrumentfejl samt tolkning af analysesvar, herunder evt "gråzone" svar.*
- *det er Klinisk Mikrobiologisk Afdelings ansvar at sikre, at acceptabel kvalitetskontrol, herunder deltagelse i tredjeparts kvalitetssikringsprogram foreligger.*

Denne rapport's anbefalinger tager ikke højde for, at ISO akkrediterede laboratorier i henhold til den pågældende ISO Standard samt eventuelt fremtidige opdaterede ISO standarder, skal overholde andre og eventuelt skærpede krav i forhold til denne rapport's anbefalinger.

Infektionsdiagnostiske PoC-analyser vil i nær fremtid betyde en væsentlig forbedring af diagnostikken og behandlingen af en række infektionssygdomme. Denne rapport's anbefalinger vedrørende implementering af infektionsdiagnostiske PoC-analyser har til hensigt at sikre en ensartet høj kvalitet af de diagnostiske analyser samt sikre indhentning af data, hvorved den nuværende høje kvalitet i overvågningen af relevante infektionssygdomme bevares.

Referencer

American Academy of Microbiology. Changing diagnostic paradigms for microbiology. ASM 2017
CDC. To Test or Not to Test? Considerations for Waived Testing,
<http://www.cdc.gov/clia/Resources/WaivedTests/>

Drancourt M, Michel-Lepage A, Boyer S, Raoult D. The Point-of-Care Laboratory in Clinical Microbiology, *Clin Microbiol Rev* 2016; 29:429-447

Patel R. New Developments in Clinical Bacteriology Laboratories, *Mayo Clin Proc* 2016; 91(10):1448-1459

Clerc O, Greub G. Routine use of point-of-care tests: usefulness and application in clinical microbiology, *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1054-1061

Shaw J. Practical challenges related to point of care testing, *Pract Lab Med* 2016; 4:22-29

Quinn AD, Dixon D, Meenan BJ. Barriers to hospital-based clinical adoption of point-of-care testing (POCT): A systematic narrative review, *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53:1-12

Appendix I: Kommissorium

Kommissorium for udvalg vedrørende Point-of-Care diagnostik nedsat af Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi

Baggrund:

Ved indførelsen af molekylærbiologiske metoder til diagnostik af infektioner, er analysetiden blevet væsentligt nedbragt i forhold til traditionel dyrkning, men analyserne udføres som hovedregel kun få gange i døgnet. Den overvejende del af total turn-around tiden er derfor ikke relateret til selve laboratoriearbejdet – men til logistik omkring prøven. Hvis total turn-around tiden skal sænkes, er det derfor nødvendigt at minimere transporttid og/eller ventetid i laboratoriet, når prøven er ankommet. Hvis analysen kan udføres Point-of-Care / Point-of-Impact (PoC), vil såvel transporttid som ventetid i laboratoriet blive elimineret. Hidtil har PoC analyser haft en kompleksitetsgrad (fx flere pipetteringstrin), der har nødvendiggjort en laboratorieuddannelse hos personalet, der skal udføre dem, men PoC platforme med en meget lav kompleksitetsgrad (fx direkte analyse på prøvetagningsmediet uden pipettering) begynder nu at blive tilgængelige. Der er grund til at antage, at disse platforme, der repræsenterer væsentlige industrielle investeringer, vil blive markedsført aggressivt overfor flere kliniske specialer i sundhedsvæsenet.

PoC infektionsdiagnostiske analyser, der ikke er kontrolleret og overvåget af en Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, vil imidlertid være i konflikt med de seneste årtiers danske strategi for mikrobiologisk diagnostik, rådgivning omkring infektionsbehandling og overvågning af prævalens- og resistensforhold, som traditionelt og aktuelt varetages af de lokale Klinisk Mikrobiologiske Afdelinger. Ved etablering af PoC infektionsdiagnostik udenfor Klinisk Mikrobiologisk Afdelings regi, vil valg af analyse platforme, indikation for analyserne, kvalitetskontrol af de enkelte analyser, overvågning af prævalens- og resistensforhold samt klinisk konsekvens af forskellige udfald af analyserne således ikke længere være standardiseret og kvaliteten af analyserne kan derfor ikke garanteres. Det er derfor afgørende, at PoC infektionsdiagnostik bliver forankret som en integreret del af den lokale Klinisk Mikrobiologiske Afdeling. Herved sikres samme høje og ensartede kvalitet i Point-of-Care analysesvar, som ved analyser, der fysisk udføres på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.

Kommissorium:

Arbejdsgruppen skal opstille kriterier og retningslinjer for:

- 1: Implementering af PoC, placering lokalt og på eksterne hospitaler, der serviceres af KMA
- 2: Udvælgelse af analyseplatforme
- 3: Udvælgelse af analysemenuer
- 4: Indikation for analyser
- 5: Afgivelse og tolkning af analysesvar
- 6: Uddannelse af personale, der skal udføre PoC analyser
- 7: Kommunikation imellem PoC platformen og Klinisk Mikrobiologisk Afdelings LIS, herunder endelig svarafgivelse
- 8: Rådgivning, fejlsøgning ved apparaturfejl og tolkning af "gråzone" svar i realtime
- 9: Overvågning af analysesvar, periodevis verificering af testresultater på KMA
- 10: Kvalitetskontrol, herunder deltagelse i kvalitetskontrol programmer
- 11: Indrapportering til MIBA og til den nationale overvågning

Arbejdsform:

Arbejdsgruppen mødes 2-3 gange (kick-off, interim, afsluttende) og udarbejder skriftelig rapport til DSKM's bestyrelse. Herefter mødes gruppen ca. 1 gang årligt.

Deadline:

Deadline for skriftelig rapport er 1.3.2017.

Nedsættelse af arbejdsgruppe:

DSKM udpeger formand for gruppen.

De lokale Klinisk Mikrobiologiske Afdelinger udpeger hver 1 evt. 2 medlemmer, fortrinsvis en skal være speciallæge i klinik mikrobiologi. Læger under uddannelse til speciallæge i klinisk mikrobiologi, bioanalytikere og molekylærbiologer kan udpeges.

Appendix II Eksempler på eksisterende molekylærbiologiske POC analysemenuer

Kit	Patogen/resistensgener
GeneXpert, Cepheid	MRSA
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Clostridium difficile</i>
	Norovirus
	VRE <i>vanA</i>
	VRE <i>vanA/B</i>
	Carbapenemaser
	MTB/RIF
	Enterovirus (meningitis)
	Influenza & influenza/RSV
	<i>Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae</i>
	Trichomonas vaginalis
	<i>Streptococcus agalactiae</i>
	Human papillomavirus
	HIV
	Hepatitis C virus
Idylla, Biocartis	
<i>Respiratorisk panel</i>	Influenza A (H1, H3, 2009-H1N1, H275Y mutation)
	Influenza B
	RSV subtype A & B
<i>Andre</i>	Ebola virus
Enigma	Influenza A/B & RSV
Cobas Liat System	Influenza A/B
	Influenza A/B & RSV
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Alera	Influenza A/B
	RSV
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aries, Luminex	<i>Streptococcus agalactiae</i>
	Influenza A/B & RSV
	HSV 1 & 2
BD MAX	MRSA

HAI	MRSA & S. aureus
	C. difficile
Gastrointestinal panel (bakterier)	Salmonella spp.
	Campylobacter spp. (jejuni/coli)
	Shigellosis disease causing agents (Shigella spp. Enteroinvasiv E. coli, Shiga-toxin producerende E. coli)
Gastrointestinal panel (Parasitter)	Giardia lamblia
	Cryptosporidium (parvum og hominis)
	Entamoeba histolytica
Gastrointestinal panel (Virus)	Norovirus (I og II)
	Rotavirus
SOI	Chlamydia trachomatis
	Neisseria gonorrhoeae
	Trichomonas vaginalis
Vaginitis	Candida spp.
	Lactobacillus spp.
	Gardnerella vaginalis
	Atopobium vaginae
	BVAB-2
	Megasphaera
	Trichomonas vaginalis
ePlex, GenMark	
Respiratorisk panel	Adenovirus
	Coronavirus 229E, HKU1, NL63, OC43
	MERS-CoV
	Human Bocavirus
	Human Metapneumovirus
	Human Rhinovirus/Enterovirus
	Influenza A (H1, 2009 H1N1, H3)
	Influenza B
	Parainfluenza 1-4
	RSV A, B
	Bordetella pertussis
	Legionella pneumophila
	Mycoplasma pneumoniae
FilmArray, BioFire	

<i>Gastrointestinal panel</i>	<i>Campylobacter (jejuni, coli og upsaliensis)</i>
	<i>Clostridium difficile</i> (Toksin A/B)
	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
	<i>Salmonella</i>
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	<i>Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus og cholerae)</i>
	Enteroaggregative <i>E. coli</i> (EAEC)
	Enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC)
	Enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC) ig/st
	Shiga-like toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC) stx1/stx2
	<i>E. coli</i> 0157
	<i>Shigella/Enteroinvasive E. coli</i> (EIEC)
	<i>Cryptosporidium</i>
	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Giardia lamblia</i>	
<i>Respiratorisk panel</i>	Adenovirus
	Coronavirus (HKU1, NL63, 229E, OC43)
	Human Metapneumovirus
	Human Rhinovirus/Enterovirus
	Influenza A (H1, H3, H1-2009)
	Influenza B
	Parainfluenza (1,2,3,4,)
	RSV
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Meningitis/encehalitis panel</i>	<i>Escherichia coli K1</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Streptococcus agalactiae</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Cytomegalovirus (CMV)
	Enterovirus
	Herpes simplex virus 1
	Herpes simplex virus 2
	Human herpesvirus (HHV-6)
	Human parechovirus
	Varicella zoster virus
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	