



Medical University of Graz



BBMRI.AT

Biobanking and
BioMolecular Resources
Research Infrastructure
Austria

ANFORDERUNGEN AN PRÄ-ANALYTIK UND BIOSAFETY FÜR COVID-19-DIAGNOSTIK

Kurt Zatloukal

Diagnostic and Research Center for Molecular Biomedicine



Topics

- Pre-analytics and sample quality
- Standardization and regulatory requirements
- Biosafety requirements



Impact of Errors in Medical Diagnostics

- 46% - 68% of diagnostic testing process errors
- are in the pre-analytical phase

Plebani M, Clin Chem Lab Med. 2006

- 5 percent of U.S. adults experience a diagnostic error
- 10 percent of patient deaths can be attributed to diagnostic errors
- 6 to 17 percent of adverse events in hospitals are
- related to diagnostic errors

Institute of Medicine
SEPTEMBER 2015
Improving Diagnosis in Health Care
The National Academy of Sciences.



Regulatory Requirements in EU

REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 5 April 2017

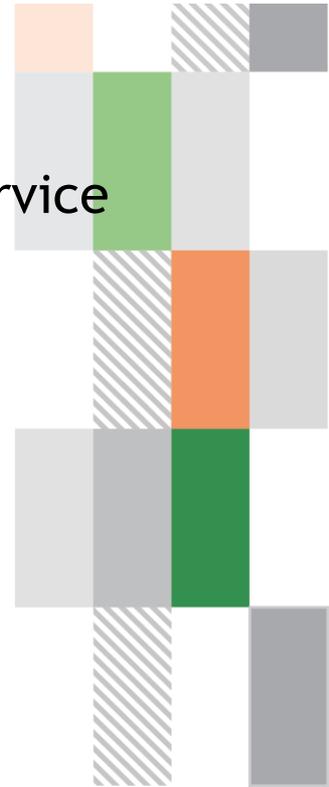
on *in vitro* diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU

In force since May 26th 2017

To be applied to all diagnostics on the market and put into service
(by manufacturer and lab-developed tests)
from May 26th 2022

80% of all diagnostics on market are expected to require
additional data

- Scientific evidence
- Analytical performance (incl. pre-analytics)
- Clinical performance



Sample Quality has to be Defined



EN

Official Journal of the European Union

REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 5 April 2017

on *in vitro* diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU

6.1. Information on analytical performance of the device

 6.1.1. Specimen type

This Section shall describe the different specimen types that can be analysed, including their stability such as storage, where applicable specimen transport conditions and, with a view to time-critical analysis methods, information on the timeframe between taking the specimen and its analysis and storage conditions such as duration, temperature limits and freeze/thaw cycles.

6.1.2. Analytical performance characteristics



Compliance with IVDR is Mandatory also for LDT for Pathology from 2022

Article 5.

With the exception of the relevant **general safety and performance requirements set out in Annex I**, the requirements of this Regulation shall not apply to devices manufactured and used only within health institutions established in the Union, provided that all of the following conditions are met:

- (a) the devices are **not transferred to another legal entity**;
- (b) manufacture and use of the devices occur under appropriate quality management systems;
- (c) the laboratory of the health institution is **Compliant with standard EN ISO 15189** or where applicable national provisions, including national provisions regarding accreditation;
- (d) the health institution justifies in its documentation that the target patient group's specific needs cannot be met, or cannot be met at the appropriate level of performance by an **equivalent device available on the market**;
- (e) the health institution **provides information upon request** on the use of such devices to its competent authority, which shall include a justification of their manufacturing, modification and use;

Pre-analytical Issues of COVID-19 Tests

- Definition of patient specimen types for different status of SARS-CoV-2 infections (e.g. respiratory swabs, sputum, lung lavage, blood plasma, stool etc.).
- Definition of pre-analytical requirements including patient sample stabilization solutions for avoiding loss of virus copies and sampling devices to ensure robust analytical performance for near patient and home-collection.
- Virus inactivation in samples.
- Requirements of developing countries in terms of temperature stability, long transport times and low costs.
- Robustness to genetic drifts of the virus



Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19)

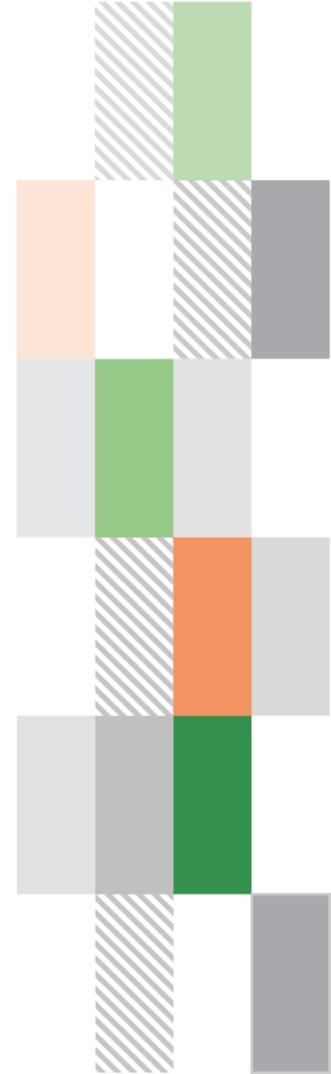
Interim guidance

13 May 2020



Highlights of COVID-19 laboratory biosafety

- All procedures must be performed based on risk assessment and only by personnel with demonstrated capability, in strict observance of any relevant protocols at all times.
- Initial processing (before inactivation) of specimens should take place in a validated biological safety cabinet (BSC) or primary containment device.
- Non-propagative diagnostic laboratory work (for example, sequencing, nucleic acid amplification test [NAAT]) should be conducted at a facility using procedures equivalent to Biosafety Level 2 (BSL-2).
- Point of care (POC) or near-POC assays can be performed on a bench without employing a BSC, when the local risk assessment so dictates and proper precautions are in place.
- Propagative work (for example virus culture or neutralization assays) should be conducted in a containment laboratory with inward directional airflow (BSL-3).



COVID-19 Autopsy Requires BSL-3 Protection



[All A-Z Topics](#)

Coronavirus ▾



[Advanced Search](#)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

[CDC](#) > [Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\)](#) > [Healthcare Professionals](#) > [Infection Control](#)



[Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\)](#)

Symptoms

Testing +

Prevent Getting Sick +

If You Are Sick +

Daily Life & Coping +

People Who Need Extra Precautions +

Pets & Other Animals +

Travel +

Frequently Asked Questions

Collection and Submission of Postmortem Specimens from Deceased Persons with Known or Suspected COVID-19

Interim Guidance

[Print Page](#)

Summary of Recent Changes:

- Recommendations for optimal autopsy tissue specimen collection, including number of recommended sections from high yield respiratory tissues
- If nasopharyngeal swab specimens cannot be obtained, upper respiratory swab specimens may include these acceptable alternatives: an oropharyngeal (OP) specimen, or a nasal mid-turbinate (NMT) swab, or an anterior nares (nasal swab; NS) specimen, or nasopharyngeal wash/aspirate or nasal aspirate (NA) specimen
- Timing considerations when collecting a postmortem swab
- Considerations regarding postmortem serologic testing

Gesetzliche Vorgaben



Steirischer Seuchenplan

6. Maßnahmen im Todesfall

Die Einsargung und der Transport von Leichen erfolgt durch geschulte Mitarbeiter des Bestattungsunternehmens (siehe Anhang).

Die innere Leichenschau eines Verstorbenen, der mit Erregern der Risikogruppe (RG) 3 oder 4 infiziert ist, setzt das Personal einem erheblichen Risiko aus und darf daher ausschließlich unter Biosafety Level (BSL) 3 oder 4-Bedingungen und von entsprechend geschultem und regelmäßig trainiertem Personal ausgeführt werden. Gleichwohl muss die Abklärung eines Verdachtsfalles einer Infektion mit RG 3 oder RG 4-Erregern auch post mortem angestrebt werden. Das Vorliegen einer oder der Verdacht auf eine Infektion mit RG 3 oder RG 4-Erregern ist auf der Anweisung zur Leichenschau zu vermerken. Die Einstufung der Erreger in RG richtet sich nach internationalen Kriterien (z.B. Einstufungen von CDC, WHO oder ECDC). Liegt bei einem Erreger noch keine Risikoeinstufung vor oder wurde der Tod durch einen nicht bekannten Erreger hervorgerufen, sind zumindest BSL3-Bedingungen anzuwenden.

Vorgehensweise bei erforderlicher innerer Leichenschau von Verstorbenen mit einer oder Verdacht auf Infektion mit RG 3-Erreger:

Am Sterbeort wird der Leichnam von ausgebildetem Personal mit persönlicher Schutzausrüstung in eine flüssigkeitsdichte (Plastik)hülle gelegt, von außen desinfiziert und zu einem Institut für Pathologie, das einen BSL3 Autopsiebereich hat, transportiert. Nach der inneren Leichenschau wird der Leichnam in eine flüssigkeitsdichte (Plastik)hülle gelegt, von außen desinfiziert und der Bestattung zur Einsargung übergeben.

Vorgehensweise bei erforderlicher innerer Leichenschau von Verstorbenen mit einer oder Verdacht auf eine transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE):

Am Sterbeort wird der Leichnam von ausgebildetem Personal mit persönlicher Schutzausrüstung in eine flüssigkeitsdichte (Plastik)hülle gelegt, von außen desinfiziert und zu einem Institut für Pathologie, das einen BSL3 Autopsiebereich hat, transportiert. Zur Klärung der Erkrankung kann, falls nicht aus anderen Gründen erforderlich, eine Teil-Leichenschau mit Entnahme von relevanten Organen, wie Gehirn, Rückenmark, Tonsillen erfolgen. Kontami-

nierte Oberflächen und Gerätschaften sind mit 2N NaOH oder speziellen Autoklavierprogrammen zu dekontaminieren. Nach der Leichenschau wird der Leichnam in eine flüssigkeitsdichte (Plastik)hülle gelegt, von außen desinfiziert und der Bestattung zur Einsargung übergeben.

Vorgehensweise bei erforderlicher innerer Leichenschau von Verstorbenen mit einer oder Verdacht auf Infektion mit RG 4-Erreger:

Am Sterbeort wird der Leichnam von für das Handtieren mit RG 4 infizierten Verstorbenen ausgebildetem Personal mit entsprechender persönlicher Schutzausrüstung in eine flüssigkeits- und gasdichte (Plastik)hülle gelegt, von außen desinfiziert und zu einem Institut für Pathologie, das einen Autopsiebereich mit BSL4-äquivalenten Schutzbedingungen (z.B. BSL4-Bereich oder BSL3-Bereich mit zusätzlichem Klasse III-Isolator) hat, transportiert. Im Fall, dass keine innere Leichenschau erforderlich ist, jedoch der Erreger noch nicht identifiziert werden konnte, werden vom Pathologen biologische Proben mit minimal invasiven Methoden (z.B. Mundabstrich, Blutentnahme, Liquor- oder Harnblasenpunkate oder Biopsie) der Leiche für die Erregerdiagnostik entnommen. Nach der Leichenschau wird der Leichnam in eine flüssigkeits- und gasdichte (Plastik)hülle gelegt, von außen desinfiziert und der Bestattung zur Einsargung übergeben.

Vorgehensweise bei erforderlicher äußerer Leichenschau von Verstorbenen mit einer Infektion mit RG 4-Erreger:

Entsprechend geschulte und regelmäßig trainierte Pathologen, die mit einer für RG 4-Erreger geeigneten persönlichen Schutzausrüstung ausgestattet sind, führen die äußere Leichenschau am Todesort (z.B. Isolierstation) durch, um Manipulationen und den Transport der Leiche und somit die Infektionsgefahr auf ein Minimum zu reduzieren. Nach der äußeren Leichenschau wird der Leichnam vom Pathologen und dessen Gehilfen in eine flüssigkeits- und gasdichte (Plastik)hülle gelegt, von außen desinfiziert und der Bestattung zur Einsargung übergeben.

Need of Using SARS-CoV-2 Virus for Verification of Diagnostic Tests

- Defined virus concentration for analytical performance testing
- Different genetic variants
- Simulation of pre-analytical variables
- Testing of different detection systems
 - RNA-based
 - Protein-based
 - Antibody-based
 - Physical properties-based
- Testing of neutralizing antibodies
- Validation of decontamination procedures



SARS-CoV-2: A Risk Group 3 Pathogen



Protection of workers from biological agents: how to classify COVID-19

Comunicati stampa EMPL 20-05-2020 - 09:00



The Employment and Social Affairs Committee will debate with the Commission on Wednesday how to classify SARS-CoV-2, responsible for COVID-19, to protect workers' health and safety.

On Wednesday afternoon from 15.00 - 16.00, Members of the Employment and Social Affairs Committee (EMPL) will debate with the Commission the [proposed classification](#) of the SARS-CoV-2 virus in risk category 3, the second most dangerous category of biological agents.



SARS-CoV-2: A Risk Group 3 Pathogen



English | Sitemap | Kontakt | Newsletter

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

Herzlich willkommen bei der ZKBS

Sitzung der ZKBS

Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit auf einer Ihrer Sitzungen.
© Tchehoff / BVL

Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) ist ein ehrenamtlich tätiges Expertengremium, welches sich üblicherweise am Dienstag der ersten vollen Woche eines Monats trifft. Ihre aktuellen Fachmeldungen und Einstufungen finden Sie weiter unten auf der Seite.

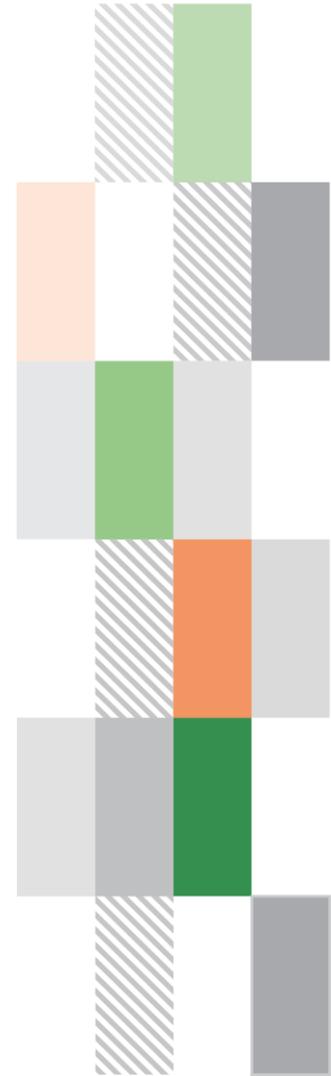
Um der Dringlichkeit von Anträgen auf Durchführung gentechnischer Arbeiten mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 gerecht zu werden, fand am 12. Mai 2020 eine weitere außerordentliche ZKBS-Sitzung statt.

Weitere Informationen zu SARS-CoV-2 können Sie der [ZKBS-Stellungnahme](#) entnehmen.

Die ZKBS hat ihren [Tätigkeitsbericht für das Jahr 2019](#) veröffentlicht. [Hier](#) finden Sie die aktuellen Statistiken.

Empfehlung

Als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten wird das Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anhang I GenTSV der Risikogruppe 3 zugeordnet



Gesetzliche Vorgaben für BSL-3 Labore



P. b. b. Erscheinungsort Wien, Verlagspostamt 1030 Wien

1185

BUNDESGESETZBLATT

FÜR DIE REPUBLIK ÖSTERREICH

Jahrgang 1998 Ausgegeben am 23. Juli 1998 Teil II

237. Verordnung: Verordnung biologische Arbeitsstoffe – VbA
[CELEX-Nr.: 390L0679, 393L0088, 395L0030, 397L0059, 397L0065]

237. Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Schutz der Arbeitnehmer/innen gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe (Verordnung biologische Arbeitsstoffe – VbA)

- Schleuse
- Unterdruck + HEPA Filter
- PSA
- Autoklav
- Abdichtung & Dekontamination

RG3: Zusätzliche Schutzmaßnahmen für Risikogruppe 3

RG3.1 Aus dem Anhang 1.RG2 gelten die Punkte RG2.3 bis RG2.10 auch für Risikogruppe 3.

RG3.2 Arbeitsbereiche, in denen biologische Arbeitsstoffe der Risikogruppe 3 verwendet werden, dürfen nur über eine mit zwei selbstschließenden Türen ausgestattete Schleuse zu betreten und zu verlassen sein. Die Türen der Schleuse müssen gegeneinander verriegelt sein und dürfen nur im Notfall entriegelt werden. In der Schleuse muß vorhanden sein

- a) Waschbecken mit Armhebel-, Fuß- oder Sensorbetätigung,
- b) getrennte Aufbewahrungsmöglichkeiten für Schutzausrüstung einerseits und für Arbeits- und Privatkleidung andererseits.

RG3.3 Arbeitgeber/innen haben dafür zu sorgen, daß

- a) in der Schleuse geeignete Schutzkleidung angezogen wird,
- b) im Arbeitsbereich geeignete Schutzkleidung getragen wird,
- c) beim Arbeiten geeignete Schutzhandschuhe getragen werden,
- d) die verwendete Schutzkleidung vor oder gleichzeitig mit der Reinigung dekontaminiert wird.

RG3.4 Im Arbeitsbereich muß ein Autoklav oder eine gleichwertige Dekontaminationseinrichtung (zB Durchreichautoklav) vorhanden sein.

RG3.5 Biologische Arbeitsstoffe der Risikogruppe 3 dürfen nur in Arbeitsräumen verwendet werden, die folgende Anforderungen erfüllen:

- a) Es muß ein geeignetes Kommunikationssystem für Notfälle vorhanden sein.
- b) Im Raum oder in unmittelbarer Nähe des Raumes muß ein Waschbecken mit Armhebel-, Fuß oder Sensorbetätigung vorhanden sein.

c) Der Raum muß so abgedichtet werden können, daß eine Raumdesinfektion möglich ist.

d) Im Raum dürfen, wenn möglich, keine anderen Arbeiten durchgeführt werden.

RG3.6 Das Lüftungssystem des Arbeitsraumes muß an eine Notstromversorgung angeschlossen sein. Die Abluftleitungen müssen durch geeignete Filter (zB HEPA-Filter) gesichert sein. Filterwechsel müssen so erfolgen, daß eine Exposition von Arbeitnehmer/innen vermieden wird. Ist das nicht möglich, ist geeignete Schutzausrüstung zu tragen.

RG3.7 Bei Verwendung von biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppe 3, für die eine Übertragung durch die Luft (Partikel, Aerosole) nicht ausgeschlossen werden kann, ist der Arbeitsraum ständig unter Unterdruck zu halten, sodaß eine gerichtete Luftströmung von außen nach innen gewährleistet ist. Zur Messung des Unterdrucks muß ein von innen und außen ablesbares Meßgerät vorhanden sein. Bei Druckanstieg muß ein optischer und akustischer Alarm erfolgen.

RG3.8 Das Ausschleusen von Proben mit lebenden biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppe 3 darf nur in bruch sicheren, dicht verschlossenen, entsprechend gekennzeichneten und außen dekontaminierten Behältern erfolgen.

RG3.9 Gegenstände oder Materialien, die kontaminiert sein könnten, müssen im Arbeitsbereich dekontaminiert werden. Ist das nicht möglich, dürfen sie nur in bruch sicheren, dicht verschlossenen, entsprechend gekennzeichneten und außen dekontaminierten Behältern aus dem Arbeitsraum gebracht werden. Dies gilt auch für Abfälle (einschließlich Tierkörpern).

RG3.10 Eine wirksame Kontrolle von Überträgern wie Nagetiere oder Insekten muß gewährleistet werden.

The BSL-3 Laboratory



- Autopsy
- Frozen section diagnostics
- Sample prep. for molec. diagnostics
- Sample collection and virus isolation
- Virus-based assays

Biosafety and Biosecurity



Schleusen + Unterdruck



PSA leicht/schwer



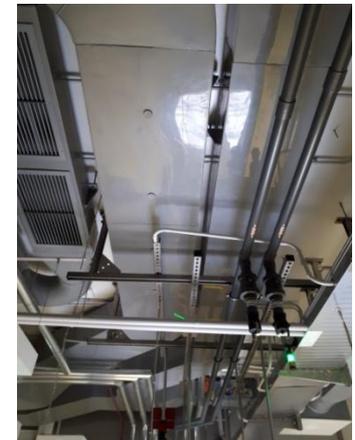
Doppelte HEPA-Filter



Class II Lamina airflow

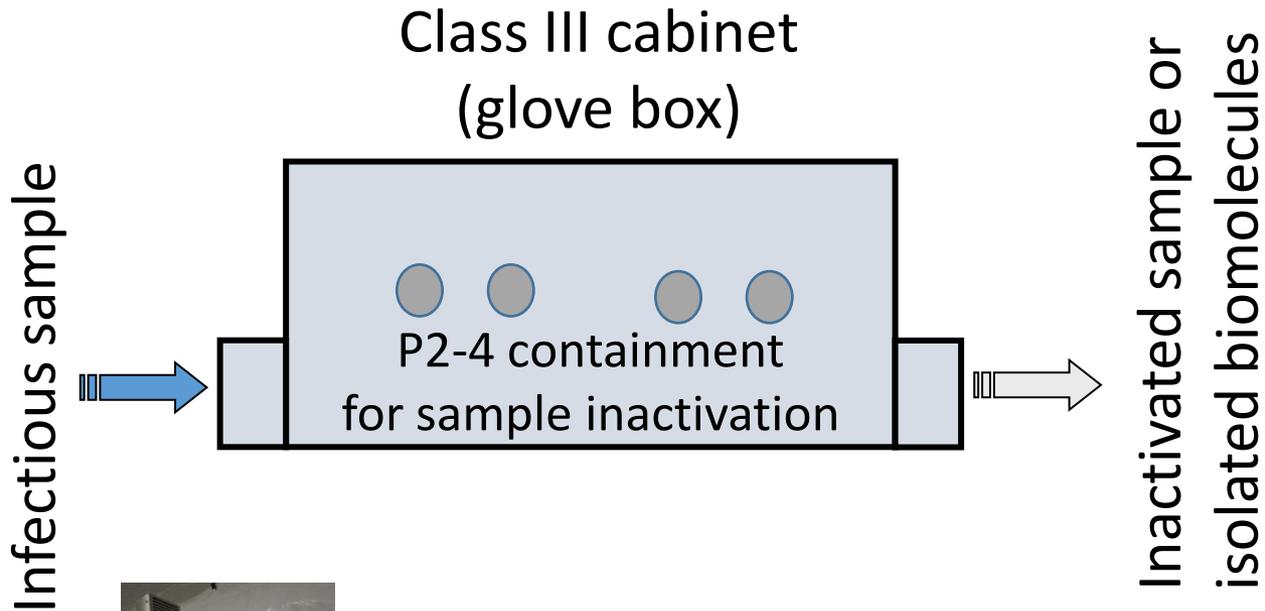


Druckkontrolle



Alarm/Notfallversorgung

Desktop BSL-3 Containment



Sample lock
Air supply filter



Gloves



HEPA exhaust filter



The Team



Project Management

Penelope Kungl
Daniela Schaar
Cornelia Stumptner

Scientists

Peter M. Abuja
Esther Förderl-Höbenreich
Melina Hard
Martina Loibner
Farah Nader
Lisa Oberauner-Wappis
Stella Wolfgruber

Students

Christine Langner
Michael Haider
Birgit Pohn
Julia Rieger
Meghana Somlapura

Medical Bioanalytics, Technician

Ulrike Fackelmann
Daniela Pabst
Christine Ulz

Data Scientists

Robert Reihls
Markus Plass

Senior Member

Helmut Denk

Collaborations

G. Gorkiewicz, K. Kashofer, Pathology MUG
C. Steininger, MUW
H. Müller, Pathology, MUG
A. Holzinger, IMI, MUG
BBMRI-ERIC consortium
BBMRI.at consortium
SPIDIA4P consortium
Biobank Graz



Thank You for Your Attention



BBMRI.AT

Biobanking and
BioMolecular Resources
Research Infrastructure
Austria

Funded by:
BMBWF-10.470/0010-V/3c/2018
(2018-2023)



BBMRI-ERIC

Biobanking and
BioMolecular Resources
Research Infrastructure



European Research Infrastructure
on Highly Pathogenic Agents



**ADOPT
BBMRI-ERIC**

gateway for health

Project number: 676550



BBMRI GA Nr. 212111
1.2.2008-30.04.2010



Christian Doppler
Forschungsgesellschaft

