



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

Toekomstbestendige microbiële diagnostiek voor publieke gezondheid en pandemische paraatheid

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb)
Juni 2023

Inhoudsopgave

1. Introductie	3
2. Samenvatting van de bevindingen van de vier onderdelen	5
2.1 <i>Toekomstige ontwikkelingen in de microbiologische diagnostiek die van invloed zijn op de gegevens t.b.v. publieke gezondheid</i>	<i>5</i>
2.1.1 Inleiding	5
2.1.2 Contextuele ontwikkelingen die van invloed zijn op een toekomstbestendige microbiologische diagnostiek.	6
2.2 <i>Inventarisatie van de huidige microbiologische diagnostiek t.b.v. publieke gezondheid en pandemische paraatheid</i>	<i>15</i>
2.2.1 Introductie	15
2.2.2 Werkwijze	16
2.2.3 Aandachtspunten per groep van pathogenen	16
2.3 <i>Evaluatie opschalingsstructuur tijdens COVID-19-pandemie</i>	<i>20</i>
2.3.1 Introductie (terugkijken en evalueren)	20
2.3.2 Opzet van de enquête	20
2.3.3 Samenvatting resultaten van de evaluatie.....	21
2.3.4 Samenvatting van het beeld dat naar voren komt uit de enquête	23
2.4 <i>Voorbereiden implementatie platform voor data-uitwisseling voor laboratorium-surveillance</i>	<i>23</i>
3. Plan van Aanpak	24
3.1 <i>Plan van aanpak voor Toekomstbestendige microbiologische diagnostiek voor publieke gezondheid en pandemische paraatheid.....</i>	<i>24</i>
3.2 <i>Opschalingsplan van 1^e ring voor de microbiële diagnostiek en bestrijding tijdens een pandemie.</i>	<i>24</i>
3.3 <i>Implementatie lab-surveillance platform</i>	<i>25</i>
4. Bijlage: Lijst van referentielaboratoria	26
5. Addendum (7 juni 2023):	27
<i>Evaluatie opschalingsstructuur buiten 1e ring.</i>	<i>27</i>
<i>Toekomstige uitrol van diagnostiek.....</i>	<i>31</i>

1. Introductie

Als onderdeel van het beleid voor pandemische paraatheid heeft het ministerie van VWS het RIVM verzocht om in kaart te brengen welke informatie uit medisch microbiologische laboratoria noodzakelijk is voor het RIVM om samen met de GGD-en haar publieke gezondheidstaak goed uit te kunnen voeren, in regionaal, nationaal en internationaal verband. Ook buiten pandemieën is deze data- en informatie-uitwisseling belangrijk. Naast gegevens uit deze laboratoria gebruikt het RIVM een breed scala aan andere surveillance instrumenten (zie visie en ambitie op surveillance.)

Al voor de coronapandemie hebben het ministerie van VWS en het RIVM stappen gezet naar een toekomstbestendige inrichting van de microbiologische diagnostiek voor de publieke gezondheid. Nieuwe technologieën, focus op kostenbesparing en efficiëntie, en de introductie van nieuwe partijen in het landschap van de microbiële diagnostiek waren hiervoor toen de aanleiding.

Medisch microbiologische diagnostiek dient in eerste instantie de individuele patiënt om een diagnose te stellen of om de behandeling van de patiënt te monitoren, maar de data die hieruit voortkomen zijn vaak ook bruikbaar en nodig voor het monitoren van infectieziekten ter bevordering en bescherming van de publieke gezondheid. Het RIVM heeft als taak om landelijke surveillance van infectieziekten uit te voeren mede in het kader van publieke gezondheid en (pandemische) paraatheid. Hiervoor zijn deze gegevens uit laboratoria essentieel. Het delen van relevante data en klinische monsters met het RIVM gebeurt op dit moment veelal op vrijwillige basis. Daarnaast ontvangt het RIVM ook monsters voor laboratoriumdiagnostiek die zeer beperkt of niet in Nederland wordt aangeboden. Via deze landelijke gegevensverzameling ondersteunt het RIVM ook de GGD-en bij regionale bestrijdingsvraagstukken. Voorliggende inventarisatie van het RIVM is erop gericht om mogelijke knelpunten en kwetsbaarheden in het ontvangen en delen van data en monsters door de diverse laboratoria te identificeren, en om over mogelijke oplossingen te adviseren.

De versterking van de medisch microbiologische diagnostiek t.b.v. publieke gezondheid wordt naast dit project ook vormgegeven door opvolging van het advies van de commissie Verbrugh over referentielaboratoria (*Een netwerk van medisch-microbiologische referentielaboratoria in Nederland, september 2017*). Om expertise van partners in het microbiologische veld nadrukkelijk in te zetten voor publieke gezondheid is het RIVM in 2022 gestart met de implementatie van de nieuwe inrichting van referentietaken. Samen met het microbiologische veld zijn hiervoor de pathogene micro-organismen geïdentificeerd en geprioriteerd waarvoor dergelijke referentietaken belangrijk zijn. [Netwerk referentielaboratoria | RIVM \(site onder constructie\)](#)

Uiteindelijk doel van deze gecombineerde activiteiten is om te komen tot een duurzame inrichting van de microbiologische diagnostiek t.b.v. de actuele publieke gezondheid in Nederland en daarmee ook voor toekomstige (pandemische) paraatheid.

Het plan van aanpak is gebaseerd op de volgende vier onderdelen:

- Toekomstige ontwikkelingen in de microbiologische diagnostiek die van invloed zijn op de gegevens t.b.v. publieke gezondheid.
- Inventarisatie van de huidige microbiologische diagnostiek t.b.v. publieke gezondheid en pandemische paraatheid
- Evaluatie van de bestaande opschalingstructuur tijdens de COVID-19-pandemie en een plan van aanpak voor de inrichting van deze ring in de toekomst. De evaluatie en doorkijk

naar verdere ringen volgt in afstemming met LFI en wordt in een later stadium opgeleverd.

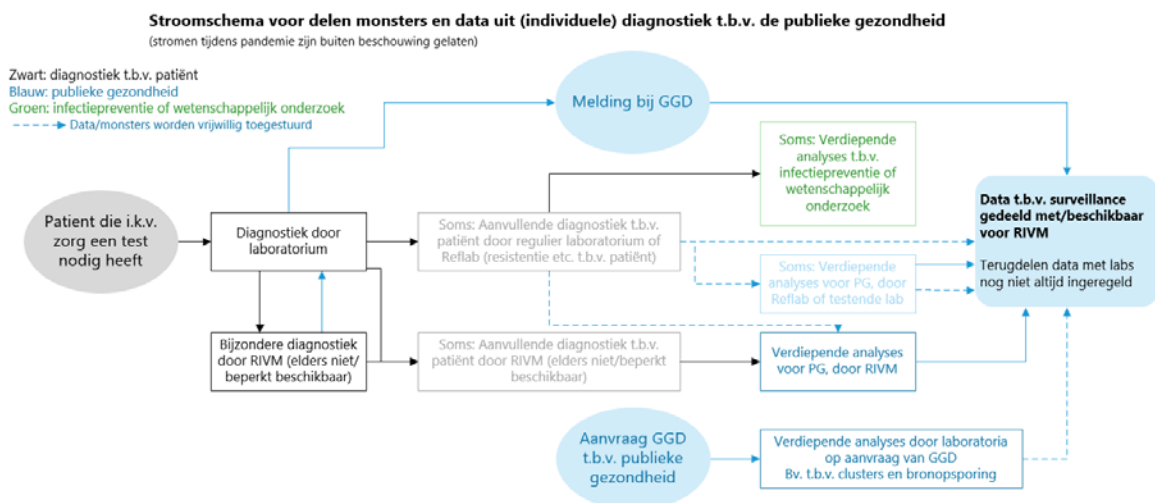
- Ontwikkeling van een platform voor uitwisseling van gegevens zoals beschreven in: [Improving laboratory-based surveillance of infectious diseases in the Netherlands | RIVM](#)

2. Samenvatting van de bevindingen van de vier onderdelen

2.1 Toekomstige ontwikkelingen in de microbiologische diagnostiek die van invloed zijn op de gegevens t.b.v. publieke gezondheid

2.1.1 Inleiding

Laboratoriumdiagnostiek is patiënt gerelateerd diagnostisch onderzoek door een laboratorium om een diagnose te stellen, of het verloop van een therapie te volgen. In het geval van deze rapportage gaat het over diagnostiek voor ziekteverwekkers. De resultaten van deze diagnostiek kunnen ook gebruikt worden voor andere doeleinden. Zo kunnen de gegevens gebruikt worden voor het doen van een melding bij een meldingsplichtige ziekte of kan monstermateriaal bij een bepaalde uitslag gebruikt of doorgestuurd worden voor verdere analyse zoals een antibioticumresistentiebepalingen. Ten derde kunnen de gegevens van laboratoriumdiagnostiek en GGD-meldingen al dan niet in combinatie met patiëntgegevens gebruikt/gedeeld worden in het kader van (landelijke) monitoring en voor het eventueel verbeteren en valideren van de diagnostiek. Als het gaat om systematische verzameling met een achterliggend design spreekt men van surveillance. Bijgaand stroomschema (Figuur 1) illustreert de stromen voor het delen van monsters en data inclusief de specifieke taken van het RIVM-CIb binnen de microbiologische diagnostiek.



Rollen en taken van RIVM in de laboratoriumdiagnostiek

Het onderscheid tussen diagnostiek voor de individuele patiënt en diagnostiek voor publieke gezondheid is soms moeilijk te maken omdat data voor individuele diagnostiek ook gebruikt worden voor publieke gezondheid. Soms is er aanvullende diagnostiek nodig voor publieke gezondheid en er zijn ook voorbeelden waarbij die aanvullende diagnostiek dan ook weer consequenties heeft voor de individuele patiënt. Het RIVM vervult de volgende rollen:

- RIVM functioneert ook als medische microbiologisch laboratorium met als specifieke taak om laboratoriumdiagnostiek die elders in het land beperkt of niet beschikbaar is aan te bieden aan de andere medisch microbiologische laboratoria.
- RIVM voert aanvullende diagnostiek uit, soms uitsluitend voor publieke gezondheid, bv bij uitbraken, en soms t.b.v. de individuele patiënt en de publieke gezondheid, bv bij het vaststellen van difterie.
- RIVM coördineert het netwerk van 19 referentielaboratoria en vervult zelf referentielaboratoriumtaken voor humane diagnostiek (zie Bijlage 1). Er zijn acht referentielaboratoria binnen het RIVM, zeven die samen met een extern laboratorium uitgevoerd worden, en vier die door een extern laboratorium uitgevoerd worden.
- RIVM-CIB heeft binnen enkele WHO collaborating centers ook referentietaken.

De COVID-19-pandemie heeft opnieuw aangetoond dat microbiologische laboratoriumdiagnostiek een essentieel onderdeel is van de volksgezondheidsketen. De pandemie heeft ook zichtbaar gemaakt dat het diagnostieklandschap en de inrichting daarvan aan verandering onderhevig is. In deze rapportage schetsen wij de mogelijke ontwikkelingen in het microbiologische landschap en gaan we dieper in op de mogelijke beleidsopties voor professionalisering van publieke gezondheid, en een toekomstbestendige inrichting van de microbiologische laboratoriumdiagnostiek.

2.1.2 Contextuele ontwikkelingen die van invloed zijn op een toekomstbestendige microbiologische diagnostiek.

Het microbiologische landschap is een dynamisch speelveld. De continue innovatie op technologisch gebied maken dat de toekomst niet eenduidig te voorspellen is. Hierdoor is niet één strategie of toekomstperspectief beschikbaar, maar kunnen zich meerdere ontwikkelingen voordoen met elk een eigen kijk op de toekomst.

In dit hoofdstuk benoemen wij een zevental contextuele ontwikkelingen die mogelijk van invloed zullen zijn op het diagnostieklandschap van de toekomst en schetsen we bij elk van deze ontwikkelingen mogelijke scenario's. Deze ontwikkelingen en scenario's vormen de basis voor de verdere en meer verdiepende analyse om in kaart te brengen welke informatie (monsters en/of data) uit medisch-microbiologische laboratoria noodzakelijk zijn voor het RIVM en om in samenwerking met de GGD-en haar publieke taken in nationaal en internationaal verband goed uit te kunnen voeren. Het RIVM heeft ook rapportageverplichtingen voor surveillance gegevens op basis van laboratoriumdiagnostiek aan ECDC en WHO. Dit heeft consequenties voor de nationale invulling van surveillance op basis van laboratoriumdata.

1. Afname van aantal microbiologische bepalingen.

In stakeholder bijeenkomsten die vóór de COVID-19-pandemie zijn gehouden met microbiologische laboratoria is geconstateerd dat er sprake is van een afname van diagnostische bepalingen door medisch microbiologische laboratoria, zowel in de academische centra als in perifere laboratoria. Dat heeft tot gevolg dat waar voorheen de curatieve patiëntgerichte diagnostiek voldoende breed was om ook het volksgezondheid doel te dienen, dat laatste onder druk komt door de afname in aantal en breedte van de ingezette bepalingen (**Zie kader STEC diagnostiek & surveillance**). Voor deze numerieke afname in diagnostische bepalingen zijn meerdere redenen aan te wijzen, maar kostenbesparing binnen de DBC-systematiek rondom opgenomen patiënten is tenminste een van de oorzaken.

Daarnaast leunt het RIVM voor het verkrijgen van monsters sterk op het persoonlijke netwerk van de (senior)onderzoekers binnen het RIVM wat continuïteit in datastromen kwetsbaar maakt. Het borgen van deze monster- en datastromen en het netwerk is essentieel voor uitvoering van laboratoriumdiagnostiek en surveillance.

STEC diagnostiek & surveillance

Een voorbeeld van de afname van het aantal bepalingen in de microbiologische diagnostiek is de darminfectie STEC. STEC staat voor shiga-toxine producerende *E. coli* en is een meldingsplichtige ziekte. Nadere analyse van isolaten is zeer belangrijk voor uitbraakdetectie en bestrijding, echter, op dit moment krijgt het RIVM slechts van 30% van de gemelde STEC gevallen een isolaat toegestuurd voor nadere analyse. Dit komt grotendeels door toenemende efficiëntie in de diagnostiek waarbij de STEC stammen niet langer gekweekt hoeven worden voor het vaststellen van de diagnose terwijl juist de gekweekte stammen noodzakelijk zijn voor verdere analyse bij het RIVM. Het RIVM is daarom gestart met een pilot om zelf de kweek te doen om de continuïteit van de uitbraakdetectie en bestrijding te garanderen. Dit scenario zal naar verwachting in de toekomst voor steeds meer pathogenen kunnen gaan gelden.

2. Technologische ontwikkelingen

Bij keuzes op laboratorium technisch vlak, met name het toegenomen gebruik van, en vernieuwingen in de moleculaire diagnostiek, speelt de volksgezondheid en de infectieziektebestrijding vaak geen directe rol, maar wordt primair gekozen op basis van de meerwaarde voor de curatie van de individuele patiënt. Innovaties op technologische gebied dragen bij aan de continue ontwikkeling en optimalisering van bestaande werkwijzen en praktijken binnen de microbiologische diagnostiek. Daartegenover staat dat de diagnostiek ook steeds afhankelijker wordt van technologie en het vermogen de toenemende complexiteit van data te verwerken. Met betrekking tot toekomstbestendige microbiologische diagnostiek zijn de huidige ontwikkelingen op het gebied van sequentieanalyse en moleculaire technieken belangrijk. Daarnaast zou zelf- of thuisdiagnostiek, zoals de COVID-19 sneltest, een steeds groter onderdeel in de keten van diagnostiek kunnen worden. Klassiekere testen voor fenotypering worden hierdoor juist minder frequent uitgevoerd.

Mogelijke ontwikkelingen zijn:

- Door de steeds bredere toepassing van sequentieanalyse wordt het mogelijk om microbiologische diagnostiek steeds uniformer uit te voeren. Ook wordt het steeds beter mogelijk om met sequentieanalyse meerdere bepalingen (gelijktijdig) uit te voeren, denk bijvoorbeeld aan het bepalen van resistentiegenen naast een verwantschapsanalyse.
- Door het gebruik van sequentieanalyse bestaat het risico dat andere klassieke technieken voor microbiologische diagnostiek - zoals technieken voor fenotypering - door minder

partijen wordt aangeboden en uitgevoerd. Dergelijke technieken zijn vaak wel belangrijk voor goede laboratoriumdiagnostiek.

- Het toenemende gebruik van sequentieanalyse zorgt voor andere behoeftes en noodzakelijkheden op het gebied van de laboratorium infrastructuur. Denk aan specialistische apparatuur, datastromen en krachtige IT-systemen dit te kunnen verwerken. Daarnaast wordt de downstream analyse (de analyse nadat de sequentie is uitgevoerd) steeds belangrijker en vraagt dit soort diagnostiek analyses om hoogopgeleide professionals.
- Door de mogelijkheid van zelf- of thuisdiagnostiek wordt diagnostiek laagdrempeliger, echter, resultaten van deze diagnostiek zijn niet automatisch beschikbaar voor publieke gezondheid. Dit kan dus ook het zicht op circulatie van pathogenen verkleinen.

Voorbeeld technologische ontwikkelingen in de diagnostiek met onbedoeld belangrijke (negatieve) impact op het volksgezondheid aspect

Een voorbeeld is de microbiologische diagnostiek bij diarree naar virale verwekkers, in het bijzonder enterovirussen. Voorheen gebeurde dit door een viruskweek op cellen in te zetten. Hierbij werd ook een kweek ingezet op specifieke cellen, die indien aangedaan in de kweek, de aanwezigheid bevestigen van het poliovirus, één van de enterovirussen. Daarmee kon in de kweekbepalingen ook surveillance op poliovirus gemakkelijk meegenomen worden. Met slechts geringe extra kosten, omdat de weefselkweken en kweekruimte voorhanden waren. Sinds een aantal jaren kiest men voor een specifieke, snellere, moleculaire bepaling van enterovirussen, waarbij niet langer van een weefselkweek techniek gebruik gemaakt wordt. Een kweekruimte is niet langer nodig en een kostenbesparing wordt gerealiseerd. Echter, in de moleculaire bepalingen wordt poliovirus specifiek niet langer ('als bijvangst') meegenomen, vanwege kosten. De technologische innovatie op individuele patiëntenzorg betekent daarmee het einde van de sentinel-surveillance op poliovirus, dat nu op een andere, complexere wijze opgezet moet worden. En niet langer kan 'meeliften' op curatieve diagnostiek.

3. Juridische context

Wet- en regelgeving zijn belangrijk omdat ze rechtsbescherming bieden voor burgers en organisaties. De invloed van wet- en regelgeving op de toekomstbestendige microbiologische diagnostiek is groot, mede ook door de toenemende rol van Europa in de besluitvorming en uitvoering. Belangrijke wet- en regelgeving met het oog op de toekomstbestendige microbiologische diagnostiek zijn de privacywetgeving (AVG) en het wetsvoorstel zeggenschap lichaamsmaterialen. Apart benoemd (paragraaf 3.1) is de grote invloed van de in-vitro diagnostica (IVDR) wetgeving op de pandemische paraatheid. De roep om FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) data staat mogelijk in schril contrast tot de beperkingen die vanuit deze wetgeving voortvloeien. Het RIVM-CIb moet namens Nederland surveillancedata leveren aan EU en WHO (bijvoorbeeld de *International Health Regulations*, IHR). Voor een deel van deze data is er momenteel geen zekerheid dat ze ook daadwerkelijk beschikbaar komen voor het RIVM-CIb vanwege het ontbreken van een verplichting hiervoor.

Mogelijke ontwikkelingen zijn:

- Door beperkingen voortvloeiend uit AVG-wetgeving blijft het delen van (diagnostiek) data, inclusief data relevant voor epidemiologische duiding van diagnostische gegevens (metadata), ingewikkeld. Dit leidt in de dagelijkse praktijk tot vertragingen daar waar snelheid van handelen geboden is en kan de duiding van microbiologische diagnostiek t.b.v. de publieke gezondheid belemmeren, bijvoorbeeld bij uitbraken van infectieziekten of bij bron- en contact onderzoek. Aanpassingen aan de wet publieke gezondheid (WPG) kunnen hiervoor oplossingen bieden.
- Het wetsvoorstel zeggenschap lichaamsmaterialen zal zorgen voor een beperking van de beschikbaarheid en het gebruik van restmaterialen voor wetenschappelijk onderzoek en/of het ontwikkelen en verbeteren van diagnostiek. Restmaterialen mogen in dat geval alleen nog via informed consent gebruikt worden voor onderzoek (i.p.v. via 'geen bezwaar'). Omdat het een wetsvoorstel betreft is de impact van deze wet nog moeilijk in te schatten. Overigens biedt de WPG wel mogelijkheden voor onderzoek t.b.v. publieke gezondheid.

3.1 IVDR en effecten op pandemische paraatheid

Sinds 2022 is de Europese verordening voor in-vitro diagnostica (IVDR) van toepassing. Deze regelgeving heeft grote impact op diagnostiek in het algemeen maar ook op essentiële diagnostiek voor bijzondere aanvragen en voor pandemische paraatheid.

Mogelijke gevolgen:

- Een van de kerntaken van het RIVM voor pandemische paraatheid is om dreigingen elders in de wereld tijdig te signaleren, diagnostische testen op te zetten en te implementeren in het laboratorium voordat een signaal uitgroeit tot een mogelijke uitbraak of epidemie in Nederland. Deze testen worden vrijwel uitsluitend in-huis ontwikkeld, de zogenoemde 'lab developed tests; LDT'. De IVDR beperkt de mogelijkheden tot het opzetten en uitrollen van testen voor een dergelijk nieuw pathogeen in Nederland en de rest van Europa.
- De IVDR belemmert het snel aanpassen van testen wanneer pathogenen mutaties ontwikkelen.
- Als gevolg van de IVDR zullen in de toekomst een deel van de in-huis ontwikkelde testen voor diagnostiek worden vervangen door commerciële alternatieven met CE-IVDR certificering. Een verhoogd risico op afhankelijkheid bestaat voor diverse diagnostische bepalingen als deze door slechts enkele marktpartijen wordt aangeboden. Daarnaast kunnen de aanscherpingen van validatie- en prestatiestudies invloed hebben op de beschikbaarheid. Bij verschillende diagnostische testen wordt nu al geconstateerd dat fabrikanten besluiten om testen met een beperkte marktomvang van de markt te halen, omdat de kosten van certificering niet meer opwegen tegen de opbrengsten (zie kader Babesia diagnostiek).
- Wanneer het door de IVDR moeilijker wordt voor laboratoria om LDT op te zetten, bestaat het risico dat laboratoria hun ervaring met het opzetten van dergelijke testen kwijtraken, en die kennis ook niet in kunnen zetten voor uitrol van een LDT in een pandemie.
- Het gebruik van LDT-diagnostiek wordt door de wetgeving rondom in vitro diagnostiek ook tijdens een pandemie belemmerd. Tijdens de COVID-19-pandemie heeft een Europees referentielaboratorium een test opgezet. Die test is door RIVM, Erasmus MC en ander Europees referentielaboratorium gevalideerd, en vervolgens door RIVM en Erasmus MC uitgerold naar de opschalingslaboratoria. Dit is binnen de IVDR niet mogelijk al zijn er opties voor versnelde beoordeling van testen door 'Notified Bodies', maar ook die zullen tijd in beslag nemen.
- Nieuwe, commerciële testen die gebruikt kunnen worden tijdens een pandemie zullen vóór markttoelating altijd via 'Notified Bodies'/Aangewezen Instanties beoordeeld

moeten worden en niet meer na zelfcertificering op de markt kunnen komen. Dit proces neemt, zelfs bij versnelde beoordeling, tijd in beslag waardoor testen met vertraging op de markt zullen komen.

Babesia diagnostiek

Babesia diagnostiek, een door teken overgebrachte eencellige parasiet, wordt in Nederland sporadisch uitgevoerd waaronder door het laboratorium bij RIVM-C1b. Babesiose is verwant aan malaria (plasmodium-soorten) en kan soortgelijke klachten geven. De enige fabrikant die Babesia testen op de Nederlandse markt brengt heeft onlangs besloten deze test niet meer te gaan leveren. Door het strengere markttoelatingstraject voor CE-markering onder de IVDR is dit voor deze fabrikant niet meer aantrekkelijk. Als gevolg hiervan moet elk laboratorium dat deze diagnostiek uit wil voeren zelf zogenaamde in-huis diagnostische testen opzetten. De ontwikkeling en validatie van deze in-huis testen brengt extra kosten met zich mee en vraagt extra personele inzet en kennis. Ook kan de situatie ontstaan dat de benodigde antigenen voor diagnostiek niet meer voorhanden zijn in Nederland en de diagnostiek niet uitgevoerd kan worden.

4. Sociaalmaatschappelijke en demografische ontwikkelingen

Sociaalmaatschappelijke ontwikkelingen hebben direct invloed op de microbiologische diagnostiek. De globalisering zal blijvend toenemen met vervagende grenzen. Dit heeft niet alleen invloed op ontwikkelingen in de infectieziekten, maar ook op de toekomstbestendigheid van de microbiologische diagnostiek. Daarnaast verandert de demografische samenstelling van de (Nederlandse) bevolking de komende decennia.

Mogelijke ontwikkelingen zijn:

- Met de toenemende vergrijzing zal de druk op de zorg de komende jaren toenemen. Ouderen behoren voor allerlei infectieziekten tot de kwetsbare groep. Ook zal de groep die leeft met (meerdere) chronische ziekten en daardoor kwetsbaar zijn voor infectieziekten, groeien. Daardoor zal naar verwachting de behoefte aan microbiologische diagnostiek toenemen.
- Ook de enorme internationale groei in mobiliteit van de afgelopen decennia draagt bij aan een snelle en onvermijdelijke verspreiding van infectieziekten over landsgrenzen heen
- Doordat productie en distributie van voedingsmiddelen steeds internationaler wordt, zullen ook de bijbehorende uitbraken als gevolg van voedselinfectie nog vaker een grensoverschrijdend karakter hebben.
- Door migratie uit landen waar bepaalde infectieziekten, die in Nederland zeldzaam zijn, juist veel voorkomen verandert het palet aan micro-organismen waarvoor diagnostiek noodzakelijk is. Hetzelfde geldt voor de introductie van micro-organismen die resistent zijn tegen antimicrobiële middelen. Signaleren van dergelijke ziekten en/of resistentie ontwikkelingen is belangrijk om verspreiding in Nederland te beperken (***zie kader difterie in Nederland***).

Difterie in Nederland

Difterie is een zeer ernstige ziekte die in Nederland nauwelijks meer voorkomt. Recent zijn er echter enkele gevallen van difterie geconstateerd onder migranten. Door deze mogelijke extra instroom bestaat de kans op verdere verspreiding, in het bijzonder bij subpopulaties met een lage vaccinatiegraad. Daarnaast is een deel van de bevolking ook niet meer beschermd, omdat er te veel tijd is verstreken sinds de laatste vaccinatie (waning immunity) en er momenteel geen standaard booster plaatsvindt. Behalve moleculaire diagnostiek is er voor het vaststellen van difterie ook aanvullende diagnostiek nodig door het RIVM-CIb. Het betreft technieken om vast te stellen of de stammen aangetroffen in patiënten het difterie toxine daadwerkelijk produceren. Via samenwerking met een door het COA gecontracteerd laboratorium voor infectieziekten screening van migranten, komen de monsters van patiënten bij het RIVM-CIb terecht. Goede monitoring van groepen migranten is belangrijk om zicht te houden op difterie en andere infectieziekten in Nederland om de benodigde maatregelen te treffen om verdere verspreiding te voorkomen of te beperken.

5. Ecologische ontwikkelingen

Klimaatverandering zorgt voor een scala aan veranderingen in de ecosystemen op aarde. Dit kan impact hebben op het vóórkomen van diverse zoönosen en het opduiken nieuwe pathogenen waarvoor nieuwe laboratoriumdiagnostiek ontwikkeld dient te worden.

Mogelijke ontwikkelingen zijn:

- Door klimaatverandering zullen vectoren zoals muggen en teken die als vector kunnen dienen voor diverse vector-overdraagbare ziekteverwekkers zich kunnen vestigen in Nederland waardoor infecties door deze ziekteverwekkers toenemen.
- Door klimaatverandering kunnen mensen gaan migreren waarmee infectieziekten mee reizen, ook dierpopulaties kunnen gaan verplaatsen doordat hun natuurlijke habitat niet meer geschikt is waardoor contact met mensen toeneemt en meer zoonotische risico's met zich meebrengt. Hiermee wordt de One-Health benadering van infecties belangrijker.
- Door opwarming van oppervlaktewater is een toename van recreatiegebruik van oppervlaktewater te voorzien. Door de opwarming van het water kunnen pathogenen zoals bijvoorbeeld *Vibrio cholerae* zich handhaven en leiden tot ziekte.
- Door klimaatverandering en andere ontwikkelingen zoals ontbossing zien we een afname van biodiversiteit en door hoge temperaturen kan selectiedruk ontstaan waardoor nieuwe pathogenen zoals sommige schimmels een groter risico vormen voor de mens.

6. Digitalisering

Steeds meer diensten en producten worden digitaal beschikbaar. Dit leidt tot vraagstukken rondom transparantie en digitale veiligheid. Daartegenover staat dat de microbiologische diagnostiek ook steeds afhankelijker wordt van het goed functioneren van digitale netwerken.

Mogelijke ontwikkelingen zijn:

- Het spreken van dezelfde digitale taal, de zogenaamde eenheid van taal, wordt een steeds belangrijker onderdeel in de microbiologische diagnostiek.
- De digitalisering in combinatie met het gebruik van sequentieanalyse zal de technische mogelijkheden voor het delen van data en gegevens van microbiologische diagnostiek enorm kunnen versnellen en verbeteren richting een near-realtime analyse, wanneer dat binnen vigerende wetgeving toegestaan is.

- De toenemende digitalisering zorgt voor andere behoeftes en noodzakelijkheden op het gebied van infrastructuur zoals bijvoorbeeld een goed functionerend en toegankelijk laboratorium surveillance systeem waarin data verzameld worden t.b.v. publieke gezondheid en ook gedeeld worden i.h.k.v. publieke gezondheid en pandemische paraatheid.

7. Economische ontwikkelingen

Gesignaleerde ontwikkelingen die van invloed zijn op toekomstbestendige microbiologische diagnostiek zijn onder meer veranderende verhoudingen onder invloed van marktwerking en een blijvende krapte op de arbeidsmarkt. Een mogelijk gevolg hiervan is dat het speelveld van aanbieders van microbiologische diagnostiek verandert door onderlinge concurrentie. De krapte op de arbeidsmarkt leidt mogelijk op (korte) termijn tot een tekort aan gekwalificeerd personeel.

Mogelijke ontwikkelingen zijn:

- Door fusies en/of overnames wordt het aantal medisch microbiologische laboratoria dat diagnostiek aanbiedt kleiner, maar de afzetmarkt van deze grote laboratoria wordt groter met een centraliserend effect.
- Door de verdere internationalisering komen nieuwe (grote) aanbieders van microbiologische diagnostiek op de Nederlandse markt, waaronder internationaal opererende bedrijven
- Door personeelstekort verschuift de focus naar routinematige diagnostiek bij hogere volumes en wordt specialistische en complexe microbiologische diagnostiek door een steeds beperkter aantal aanbieders uitgevoerd.

Samenvatting contextuele ontwikkelingen

Samenvattend hebben deze ontwikkelingen en geschetste scenario's effect op:

- Het vóórkomen van diverse infectieziekten in Nederland (klimaatverandering, vergrijzing, migratie).
- De behoefte aan diagnostiek (grotere kwetsbare groep, bijvoorbeeld door vergrijzing)
- De beschikbaarheid van data en monsters t.b.v. publieke gezondheid (wetgeving)
- Het uitwisselen van data t.b.v. publieke gezondheid (wetgeving, digitalisering).

Dit leidt tot een aantal beleidsopties voor professionalisering en toekomstbestendige inrichting van de diagnostiek voor publieke gezondheid en (pandemische) paraatheid.

Beleids optie 1

Continuering van de huidige situatie

Verdeling van monsters voor diagnostiek blijft gewoon lopen zoals nu het geval is en het RIVM beweegt mee met het veranderende landschap. Het RIVM kijkt per cluster van pathogenen of er afspraken gemaakt moeten worden over het insturen van gegevens en monsters. Wanneer laboratoria steeds minder aanvullende typering uitvoeren t.b.v. publieke gezondheid, bijvoorbeeld vanwege wetgeving of schaalvergroting, zullen taken verschuiven richting RIVM en richting referentielaboratoria.

Voordelen:

- Inzending van pathogenen voor diagnostiek of verdere (kiem)surveillance en typering gebeurt nu op vrijwillige basis en via onderling contact. Dit zorgt voor goede onderlinge verhoudingen en veel contacten met het microbiologische veld.

Nadelen:

- Alle geïdentificeerde kwetsbaarheden blijven in stand (zie boven)
- RIVM en de referentielaboratoria hebben geen mandaat om monsters op te vragen voor aanvullende diagnostiek. Wanneer laboratoria die diagnostiek niet meer zelf doen en ook geen monsters insturen zal er veel informatie verloren gaan.

Beleids optie 2

Publieke diagnostiek via een vergoedingensysteem

Het huidige systeem dat gebaseerd is op vrijwillig insturen van monsters en data is in de huidige contextuele ontwikkelingen, en met de toenemende financiële druk op de zorgkosten, niet meer houdbaar. Financiering van door het RIVM noodzakelijk geachte verstrekking van data en monsters aan de laboratoria zou hiervoor een oplossing zijn.

Voordelen:

- De noodzakelijke microbiologische diagnostiek monsters en/of data t.b.v. publieke gezondheid is geborgd. Alle laboratoria hebben op deze manier de mogelijkheid om tegen vergoeding de voor de publieke gezondheid belangrijke gegevens en/of monsters/isolaten in te sturen.
- Meer continuïteit en zicht op circulerende pathogenen en de data en monsters die daarvoor nodig zijn.
- De minimaal benodigde aantallen voor een landelijk dekkende surveillance kan hierin vastgesteld worden, analoog aan hoe het RIVM tijdens de COVID-19-pandemie de benodigde aantallen monsters voor nationale kiemsurveillance heeft vastgesteld.
- Dynamiek in het diagnostieklandschap en de bijbehorende verschuiving van diagnostiekstromen heeft geen invloed op het verkrijgen van data en monsters voor publieke gezondheid.

Nadelen:

- Kosten voor de vergoeding van ingestuurde monsters en data die noodzakelijk zijn voor surveillance.
- Een financieringsroute ontbreekt en dient te worden onderzocht.

Beleids optie 3

Publieke diagnostiek via wetgeving

Inrichting van toekomstbestendige microbiologische diagnostiek zou gefaciliteerd kunnen worden door wetgeving die voorschrijft dat laboratoria naast de meldingsplicht, verplicht aanvullende typeerde data en/of monsters moeten insturen naar het RIVM of naar een referentielaboratorium. Hiermee wordt een mandaat aan RIVM gegeven voor het verkrijgen van deze data. Deze beleids optie zou wellicht ook als aanvulling op beleids optie 1 ingeregeld kunnen worden.

Voordelen:

- Toekomstbestendige microbiologische diagnostiek wordt hiermee wettelijk geborgd.
- Dynamiek in het diagnostieklandschap en de bijbehorende verschuiving van diagnostiekstromen heeft geen invloed op het verkrijgen van data en monsters voor publieke gezondheid.

Nadelen:

- Verplichting van insturen vraagt ook om een systeem voor de vergoeding van kosten.
- De rol die veel laboratoria nu vrijwillig vervullen zal verplicht worden. Hier zal mogelijk weerstand tegen zijn.
- Dit systeem is bruikbaar voor de bestaande diagnostiek en palet van pathogenen, maar minder flexibel in het geval van nieuwe pathogenen of bij pathogenen waarvoor geen meldingsplicht geldt. Die laatste categorie is de grootste.

Beleids optie 4

Publieke diagnostiek via een vergoedingensysteem en via wetgeving.

Gelijk aan beleids optie 2 maar dan ook nog ondersteund door wetgeving. Voor de voor- en nadelen zie beleids opties 2 en 3.

Beleids optie 5

Netwerk van laboratoria voor publieke gezondheid:

Dit is een variant op de huidige situatie. (Meebewegen met de) mogelijke verschuiving van diagnostiek (en data voor publieke gezondheid) richting een beperkt aantal laboratoria. Dit netwerk voor publieke gezondheid zou ingericht kunnen worden onder regie van het RIVM, analoog aan het netwerk van laboratoria met referentietaken.

Voordelen:

- Alleen laboratoria die een rol voor zichzelf zien in de publieke gezondheid en hier ook de benodigde expertise voor hebben kunnen participeren in het netwerk.
- Er kan gestuurd worden op een goede regionale spreiding van dit netwerk van laboratoria waarmee een goed beeld van gegevens uit laboratoriumdiagnostiek t.b.v. surveillance in Nederland geborgd kan worden.
- Door continu te monitoren of dit netwerk nog steeds geschikt is voor een volledig beeld t.b.v. publieke gezondheid, kan het ook aangepast worden wanneer door globalisering en klimaatverandering andere pathogenen met meer aandacht gevolgd zouden moeten worden.

Nadelen:

- Laboratoria die een dergelijke publieke gezondheidstaak uitvoeren moeten hiervoor wel de benodigde diagnostische monsters krijgen. Iedere zorgaanbieder bepaalt zelf naar welk laboratorium monsters voor diagnostiek gestuurd worden. Hier zijn op dit moment geen sturingsmechanismen voor.
- Laboratoria zouden geselecteerd moeten worden via een belangstellingsregistratie. Deelname zou op vrijwillige basis zijn maar laboratoria die deze rol uitoefenen zouden hiervoor wel financiële middelen tot hun beschikking moeten hebben of krijgen.
- De overige laboratoria zullen geen redenen meer zien om data en monsters in te sturen voor publieke gezondheid terwijl veel kleine laboratoria op dit moment juist relatief veel bijdragen. Het zou dus ook kunnen leiden tot een minder goed dekkend landschap.
- Door de dynamiek in het diagnostieklandschap en de bijbehorende verschuiving van diagnostiekstromen zou dit netwerk mogelijk regelmatig aangepast moeten worden.

Acties op het gebied van microbiologische diagnostiek die nodig zijn ongeacht de beleids opties

Om over voldoende gegevens uit microbiologische laboratoriumdiagnostiek te beschikken voor publieke gezondheid is het belangrijk dat het RIVM een breed palet aan flexibel en eenvoudig opschaalbare laboratoriumsurveillance instrumenten in kan zetten. De complete set aan surveillance instrumenten die het RIVM gebruikt staat beschreven in de visie en ambitie op het gebied van surveillance.

- Continuering, versterking en verbreding van typering en kiemsurveillance t.b.v. publieke gezondheid.
- Door het RIVM uitgevoerde syndroom surveillance studies met een laboratoriumcomponent (bv Infectieradar) zijn een continue bron van gegevens t.b.v. publieke gezondheid. Deze continue bron, zonder afhankelijkheid van andere partners, zal steeds belangrijker worden als de dynamiek in het microbiologische landschap vraagt

om voortdurende aanpassing van data en monsterstromen t.b.v. publieke gezondheid. Het betreft bovendien gegevens van mensen met milde klachten. Daarmee zijn deze gegevens complementair aan de gegevens uit ziekenhuizen.

- Riolwatersurveillance, een andere continue surveillance bron, zal om diezelfde redenen een belangrijkere rol vervullen voor diverse pathogenen.
- Continuïteit van de huisartsenpeilstationsurveillance met laboratoriumcomponent moet geborgd blijven t.b.v. surveillance in de 1e lijn.
- Syndroomsurveillance in ziekenhuizen zal een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan landelijke surveillance, wanneer ziekenhuizen aanvullende diagnostiek uitvoeren en data delen met het RIVM. Daar wordt op dit moment aan gewerkt.
- Gezien de vergrijzing zal surveillance in verpleeghuizen steeds belangrijker worden. Hiervoor is op dit moment nog geen specifieke route ingericht, maar daar wordt aan gewerkt. Sommige laboratoria voeren diagnostiek uit voor dergelijke instellingen maar data worden veelal niet uitgesplitst geleverd.
- Inrichting van adequate OneHealth surveillance inclusief signaleringen t.b.v. publieke gezondheid is nu minimaal ingericht maar is belangrijk om door te ontwikkelen in het kader van vroegtijdige signalering en bronopsporing bij uitbraken met zoonotische ziekteverwekkers.

Advies:

De voorkeursoptie van het RIVM is beleidsoptie 2, data en monsters via een vergoedingensysteem, omdat:

- De druk op de zorgkosten aanleiding zijn tot professionalisering van het leveren van data en monsters voor publieke gezondheid.
- Aanleveren van data en monsters plaatsvindt op basis van vrijwilligheid en samenwerkingsnetwerken kwetsbaar zijn.
- Alle laboratoria die diagnostiek uitvoeren voor Nederlandse patiënten in deze beleidsoptie bij kunnen dragen, met de grootste kans op landelijke dekking.
- Gegevensverzameling niet meer afhankelijk is van de steeds groter wordende dynamiek in het microbiologische landschap.
- Deze systematiek generiek in te regelen is via deels bestaande structuren zoals het netwerk voor referentie laboratoria. Bijvoorbeeld door een lijst van pathogenen van belang voor de publieke gezondheid vast te laten stellen door inhoudelijke experts van het RIVM in combinatie met een veldconsultatie die elke 4 jaar wordt herijkt.

2.2 Inventarisatie van de huidige microbiologische diagnostiek t.b.v. publieke gezondheid en pandemische paraatheid

2.2.1 *Introductie*

Zicht op de verspreiding van infectieziekten is een belangrijk onderdeel van de bewaking van de volksgezondheid. Om inzicht te krijgen in deze verspreiding is microbiologisch onderzoek, laboratoriumdiagnostiek t.b.v. surveillance van infectieziekten noodzakelijk. In dit hoofdstuk wordt de **situatie zoals die nu bestaat** samengevat. Deze samenvatting is nog niet besproken met de partners in het veld zoals de beroepsverenigingen binnen de medische microbiologie. Deze veldconsultatie wordt onderdeel van het plan van aanpak met als doel om een breed draagvlak te creëren, maar is wel afhankelijk van de richting van het microbiologische landschap zoals hierboven geschetst.

2.2.2 *Werkwijze*

In het kader van de pandemische paraatheid is beoordeeld of het RIVM via de eigen laboratoriuminfrastructuur en in samenwerking met medische microbiologische laboratoria in Nederland op dit moment voldoende inzicht heeft in de verspreiding van infectieziekten die op dit moment of in de toekomst relevant zijn voor de volksgezondheid. Medisch microbiologische laboratoria verstrekken op vrijwillige basis monsters en data, uit reguliere patiënten diagnostiek, aan het RIVM.

Om tot deze beoordeling te komen, is er allereerst een selectie gemaakt van pathogenen die van belang zijn voor de (toekomstige) volksgezondheid van Nederland. Uitgangspunt was hierbij de lijst van pathogenen zoals vastgesteld t.b.v. de herziening van de referentietaken (ref). Deze lijst is aangevuld met Rijksvaccinatieprogramma (RVP)- pathogenen en een aantal pathogenen van de EMZO lijst voor zoönosen. Vervolgens zijn voor de geselecteerde pathogenen het risico op een grote uitbraak en pandemie beoordeeld. Daarnaast is de mate van inzicht in de verspreiding beoordeeld aan de hand van verschillende criteria en toegang tot bronnen van microbiologische diagnostiek (zie tabel). Periodieke (jaarlijks of 2-jaarlijks) vergelijking van deze pathogenen met de lijsten opgesteld door WHO/ECDC geeft inzicht of de huidige selectie van pathogenen moet worden aangepast of uitgebreid.

Deze resultaten zijn besproken met experts van binnen het RIVM. Op basis hiervan zijn conclusies getrokken over de mate van inzicht in de (mogelijke) verspreiding van de geselecteerde pathogenen. We constateren ook kansen en bedreigingen en hebben aanbevelingen om, waar nodig, de diagnostiek leidend tot surveillance te verbeteren.

2.2.3 *Aandachtspunten per groep van pathogenen*

Bacteriële pathogenen

Voor de meeste bacteriële pathogenen volstaat de beschikbare laboratoriumdiagnostiek zoals die op dit moment wordt uitgevoerd voor surveillance doeleinden, zoals samengevat in de onderstaande secties voor de verschillende clusters.

Cluster antimicrobiële resistentie (AMR)

Algemeen:

De huidige selectie aan pathogenen in de bijgevoegde tabel omvat alle AMR-pathogenen relevant voor de volksgezondheid. In het algemeen kan worden gesteld dat de huidige (kiem)surveillance zowel een goed landelijk en regionaal beeld geeft van verspreiding van deze resistente micro-organismen. Het insturen van isolaten op basis van vrijwilligheid is op dit moment geen belemmering voor de kiemsurveillance, echter door technische ontwikkelingen in het veld en door dynamiek in het microbiologische landschap zal dit naar verwachting kunnen veranderen.

Specifiek:

Het Caribisch deel van het koninkrijk blijft een aandachtsgebied. Ondanks dat de moleculaire typering en op 'whole genome sequencing' (WGS)-gebaseerde kiemsurveillance gratis wordt aangeboden ontvangt het RIVM niet altijd op regelmatige basis isolaten uit de Cariben.

Cluster bacteriële voedsel pathogenen

Algemeen:

De huidige selectie van bacteriële voedselpathogenen omvat alle bacteriële gastro-pathogenen relevant voor de volksgezondheid. Uitgezonderd STEC, ontvangt het RIVM voor alle pathogenen voldoende isolaten voor een representatief beeld van circulerende varianten in de populatie.

Specifiek:

- De WGS-gebaseerde surveillance van Campylobacteriose is op dit moment in een pilot fase. Als na evaluatie blijkt dat dit toegevoegde waarde heeft voor de volksgezondheid is het van belang dat de financiering wordt gecontinueerd.

- Op basis van vergelijking met data verkregen via de meldingsplicht kan worden gesteld dat het RIVM bijna alle isolaten voor Listeriose ontvangt, maar slechts 30% van de Shigatoxineproducerende *E. coli* (STEC) isolaten.
- Gezien de ecologische ontwikkelingen zoals klimaatverandering is het zicht op *Vibrio* een aandachtspunt. Het zou wenselijk zijn om hiervoor de primaire diagnostiek ook te gebruiken voor surveillance doeleinden.

Cluster RVP invasieve bacteriële infecties

Algemeen:

De RVP-pathogenen verantwoordelijk voor o.a. bacteriële meningitis, - pneumokokken, meningokokken en *Haemophilus influenzae*, - zijn opgenomen in de tabel. Zowel voor beleidsbeslissing omtrent het RVP, alsmede monitoring van de vaccineffectiviteit is surveillance van circulerende serotypen voor invasieve ziekten essentieel. De surveillance is op dit moment toereikend, maar staat financieel wel onder druk. Dit komt o.a. doordat de surveillance is uitgebreid naar grotere doelgroepen en meer serotypen vanwege de marktintroductie van nieuwe vaccins en introductie van vaccins in nieuwe doelgroepen zoals ouderen. Het opnemen van een voorziening voor post-/implementatie surveillance bij introductie van nieuwe vaccins is een duurzame en dynamische oplossing voor dit vraagstuk.

Specifiek:

- Het insturen van isolaten naar het referentielaboratorium vindt plaats op vrijwillige basis. Een manier om inzending en typering in de toekomst te garanderen is door ook het betreffende serotype meldingsplichtig te maken, zodat typering vereist is. Aanvullende typering is nu alleen verplicht op verzoek van de GGD.

Cluster RVP-tetanus/difterie/kinkhoest

Algemeen:

Routinematige diagnostiek van difterie, kinkhoest en tetanus wordt gedekt door de medisch microbiologische laboratoria. Voor difterie en tetanus voert RIVM-Cib in alle gevallen aanvullende diagnostiek uit voor bepaling van de toxine status. Door de meldingsplicht en spil van RIVM-Cib in de keten van diagnostiek en typering hebben we een goed beeld van incidentie en herkomst. Vanwege de transitie van klassieke diagnostiek via kweek naar moleculaire diagnostiek is het verkrijgen van voldoende klinische kinkhoest isolaten voor kiemsurveillance een uitdaging.

Cluster Mycobacterium tuberculosis

Tuberculose is een meldingsplichtige ziekte, en het referentielaboratorium voor tuberculose in het RIVM ontvangt bacteriële culturen uit Nederland en het Caribisch deel van het koninkrijk voor typering d.m.v. WGS. Uit de sequentiedata kan zowel een voorspelling worden gedaan voor de gevoeligheid van antibiotica als vaststelling van het genotype. Deze data wordt teruggekoppeld aan de insturende laboratorium en de GGD ter ondersteuning van bron en contactonderzoek. Data wordt in Europees verband gedeeld en tevens verschijnt tevens jaarlijks in de rapportage "Tuberculose in Nederland" (TIN)

Bacteriële soa-pathogenen

Het RIVM voert geen patiëntdiagnostiek uit voor bacteriële soa-pathogenen. De routinematige diagnostiek wordt uitgevoerd door MML's ondersteund door externe referentielaboratoria. De surveillance, met name voor congenitale syfilis, is echter beperkt.

Cluster bijzondere bacteriële infecties

Algemeen:

Routinematige diagnostiek van onder andere tularemie, antrax, brucellose voert RIVM-Cib in bijna alle gevallen diagnostiek uit voor detectie en determinatie. Door de meldingsplicht en spil

van RIVM-CIb in de keten van diagnostiek en typering hebben we een goed beeld van incidentie en herkomst.

Specifiek:

- Voor Q-koorts ontbreekt op dit moment een goede primaire diagnostiek bij het RIVM. Gezien het uitbraakpotentieel zou een beter zicht op de verspreiding van dit pathogeen wenselijk zijn.

Virale pathogenen

Voor de meeste virale pathogenen voldoet de diagnostiek en surveillance zoals die op dit moment wordt uitgevoerd door het RIVM en/of andere organisaties.

Voor een aantal virussen zijn er wel aanvullingen nodig. Hieronder een overzicht van de aanbevelingen om de surveillance te verbeteren:

Respiratoir overdraagbare virussen

Voor humane influenza zijn er verschillende surveillancebronnen beschikbaar waardoor een goed beeld gekregen wordt, wel zou 'severe acute respiratory illness' (SARI) surveillance toegevoegd moeten worden in samenwerking met de ziekenhuizen. Deze SARI-surveillance en aanvullende virus diagnostiek is ook voor andere respiratoir overdraagbare virussen (o.a. SARS-CoV-2 en RSV) van belang.

Voor humane infecties met dierlijke influenzavirussen zijn er verschillende surveillancebronnen beschikbaar, die liggen in het verlengde van de surveillance op humane influenza. Er is op dit moment geen actieve surveillance voor personen rond uitbraken van vogelgriep onder pluimvee, maar die wordt nu wel opgezet. Ook is er geen monitoring van influenzavirussen onder varkenshouders, terwijl er momenteel wel een pilot voor monitoring van varkens - influenzavirussen onder varkens plaatsvindt.

Voor RSV ontbreekt de monitoring van RSV in verpleeghuizen om de ziektelast onder ouderen in beeld te brengen.

Voor rhinovirussen en humane coronavirussen ontbreekt op dit moment goed inzicht in circulerende varianten omdat er geen of geen systematische kiemsurveillance plaatsvindt. Wel is er middels diverse monitoringsprogramma's een beeld van de algemene aanwezigheid van deze ziekteverwekkers. Dat geldt ook voor de parainfluenzavirussen en humaan metapneumovirus. Adenovirus wordt aan de reguliere respiratoire surveillance toegevoegd.

Gastro-intestinale virussen

Voor norovirussen is de diagnostiek landelijk dekkend, maar de verdiepende typering is niet geheel landelijk dekkend.

Bovenstaande geldt ook voor rotavirus. Aangezien rotavirus binnenkort onderdeel wordt van het rijksvaccinatieprogramma, is het nodig om daarop te anticiperen door een beter dekkende typering op te zetten met grotere aantallen monsters.

Virussen overdraagbaar via teken en muggen

De surveillance van westnijlvirus en tekenencefalitis (TBE) virus is afhankelijk van meldingen van patiënten. Op dit moment is er geen goedlopende surveillance om het liquor en serum van alle personen met onbegrepen encephalitis te testen op verschillende pathogenen. Dit hangt samen met AVG gerelateerde issues en de beperkte bereidheid van neurologen om monsters van patiënten te laten testen op deze virussen. Het aanleggen van een monsterbank, met toestemming van patiënten, van personen met onbegrepen neurologische en andere aandoeningen is daarvoor noodzakelijk. TBE is op dit moment nog niet meldingsplichtig, maar het ligt in de lijn der verwachting dat die meldingsplicht er binnenkort wel komt.

Zikavirus en dengue zijn meldingsplichtig voor het Caribisch deel van het koninkrijk, maar niet voor Nederland. Alhoewel er een meldplicht geldt voor deze virussen op de Caribische eilanden, wordt er maar beperkt gemeld.

Virussen die onderdeel zijn van het rijksvaccinatieprogramma (RVP)

Voor de virale pathogenen die onderdeel zijn van het rijksvaccinatieprogramma, namelijk poliovirus, mazelenvirus, rodehondvirus en bofvirus zijn verschillende surveillancesbronnen beschikbaar. Voor poliovirus wordt ook surveillance van rioolwater uitgevoerd in plaatsen met een lagere vaccinatiegraad. Surveillance van mazelen, rodehondvirus en bofvirus is afhankelijk van meldingen van laboratoria en GGD-en. Voor mazelen, rodehond en bof is er geen compleet beeld van het aantal gevallen tijdens grote uitbraken. Dit komt door de beperkte aantal meldingen bij huisartsen en GGD-en door zieke patiënten of hun ouders/verzorgers.

Overige virale pathogenen

Er is weinig zicht op de circulatie van het varicella zoster. Voor enterovirus, namelijk non-polio enterovirussen zijn er verschillende surveillancesbronnen die er gebruikt worden. Alhoewel de surveillance landelijk dekkend is en een goed beeld is van de circulatie van enterovirus als groep, is er geen real-time compleet beeld van welke typen circuleren. Dit komt doordat niet alle enterovirus positieve materialen (tijdig) worden getypeerd. Daarnaast worden verlamingsverschijnselen niet goed herkend en is de diagnostiek (juiste materiaal afname en testen) beperkt. Zie ook "Virussen overdraagbaar via teken en muggen".

Voor parechovirussen is de surveillance beperkt. Het is vaak een onderdeel van de surveillance op enterovirussen en daarom erg beperkt. Ook voor pokkenvirussen is de surveillance beperkt, maar gezien het beperkte voorkomen voldoende.

Door het RIVM wordt er nog geen laboratorium surveillance uitgevoerd op hepatitis C. Het wordt wel aanbevolen om de verzamelde gegevens centraal toegankelijk te maken.

Parasitaire ziekteverwekkers

Algemeen:

De lijst met parasitaire ziekteverwekkers is overgenomen uit een eerder verschenen notitie aan het MT-Cib over parasitologie diagnostiek [ref]. Uit deze inventarisatie blijkt dat gespecialiseerde diagnostiek in Nederland is geconcentreerd bij drie academische centra en het RIVM. Hiermee is de diagnostiek geborgd, behalve voor *Baylisascaris* waarvoor we zijn aangewezen op expertise van het CDC in de Verenigde Staten. Door veranderende omgevingsfactoren en klimatologische veranderingen is de verwachting dat in de toekomst meer incidentele of endemische parasitaire infecties gaan waarnemen.

Specifiek:

- Veel parasitaire infecties zijn echter niet meldingsplichtig in Nederland waardoor geen goed zicht is op de prevalentie en verspreiding. Dit kan worden ondervangen door het opzetten van parasitologische maandstaten, waarin laboratoria maandelijks de gerapporteerde infecties doorgeven aan het RIVM. Dit draagt ook bij aan een betrouwbare rapportage aan de ECDC van parasitaire ziekteverwekkers die alleen op Europees niveau meldingsplichtig zijn.
- Er zijn aanwijzingen voor mogelijke resistentieproblemen (zowel tegen medicatie als desinfectans) voor diverse parasieten. Kiemsurveillance t.b.v. uitbraakdetectie en vaststellen van resistentie is daarom gewenst.

Mycologie

Algemeen:

Invasieve mycose verdienen bijzondere aandacht door de hoge mortaliteit Met name bij patiënten in ziekenhuizen/IC met onderliggend lijden en risico op resistentie. Door bijvoorbeeld de opkomst van een circulaire economie is groen- en houtafval vaker aanwezig als bron van de azolenresistente *Aspergillus fumigatus*. Kiemsurveillance voor dit cluster is dan ook onlangs geïntensiveerd, maar er wordt gezocht naar een continue financiële basis voor deze surveillance.

Specifiek:

Met toenemende verspreiding van *Candida auris*, inclusief uitbraken in ziekenhuizen in bijvoorbeeld Amerika, zou het wenselijk zijn om een actieve kiem surveillance op te zetten in samenwerking met het referentie laboratorium.

Detectie van tot op heden nog onbekende pathogenen of varianten met belang voor volksgezondheid (pathogeen X)

Naast de tot op heden bekende pathogenen met belang voor de volksgezondheid kunnen er in de toekomst ook individuele gevallen of uitbraken voorkomen die worden veroorzaakt door andere pathogenen dan in dit overzicht weergegeven. Dit kunnen pathogenen zijn die overspringen vanuit dieren of nieuwe varianten van pathogenen die nu al bij mensen circuleren. Het systematisch verzamelen van klinische monsters van patiënten met ziekten van onbegrepen oorsprong, zoals door middel van SARI-surveillance, is van belang voor het opzetten van een goede surveillance op dit gebied. Naast de standaard laboratoriumdiagnostiek, kunnen dan vervolgens aanvullende detectiemethoden worden gebruikt om inzicht te krijgen in mogelijke andere verwekkers.

2.3 Evaluatie opschalingsstructuur tijdens COVID-19-pandemie

2.3.1 Introductie (terugkijken en evalueren)

Tijdens de COVID-19-pandemie is gebruik gemaakt van een laboratoriumnetwerk dat ingericht was in een ringstructuur. Aan de basis stonden Erasmus MC en het RIVM als referentielaboratoria, in ring 1 de opschalingslaboratoria (OL), in ring 2 de medisch microbiologische laboratoria (MML's) en ring 3 en 4 bestonden uit andere laboratoria die COVID-19-diagnostiek uit konden voeren. Een belangrijk onderdeel voor het doorontwikkelen van het huidige diagnostieklandschap tot een robuust netwerk is een regelmatige feedback cyclus tussen de referentielaboratoria, de aangesloten opschalingslaboratoria (OL) en andere (medisch microbiologische) laboratoria in Nederland die patiëntdiagnostiek kunnen uitvoeren. Deze opschalingsstructuur is in het verleden ingericht en voor het eerst gebruikt in 2009 tijdens de influenza pandemie ([Preparing the outbreak assistance laboratory network in the Netherlands for the detection of the influenza virus A\(H1N1\) variant - PubMed \(nih.gov\)](#)). Om de opgedane ervaringen van het netwerk tijdens de COVID-19-pandemie mee te kunnen nemen zijn enquêtes uitgestuurd naar alle in Nederland gevestigde laboratoria die de ingangscntrole voor COVID-19 diagnostiek bij de COVID-19 referentielaboratoria hebben afgerond. Naast een mail aan de contactpersonen van de laboratoria heeft er ook een oproep gestaan in de nieuwsbrief van de NVMM. In deze enquête zijn gerichte vragen gesteld over de destijds geldende criteria voor opschalingslaboratoria en welke kaders volgens de respondenten ontbraken. Daarnaast was er in de vragenlijst ruimte voor verdere inbreng via open vragen. De resultaten van de enquête worden meegenomen in het proces voor het vastleggen/formaliseren van het opschalingsproces tijdens een pandemie of grote uitbraak.

2.3.2 Opzet van de enquête

Voor het evalueren van de opschalingsstructuur is door het RIVM in overleg met het Erasmus MC – beiden referentielaboratorium tijdens de COVID-19-pandemie - een enquête opgesteld en verstuurd aan de laboratoria. De vragenlijst van de opschalingslaboratoria was ten opzichte van die voor de overige laboratoria uitgebreider, aangezien zij als onderdeel van de eerste respons zijn aangesloten. Tien van de dertien opschalingslaboratoria (dit is dus exclusief de referentielaboratoria RIVM en Erasmus MC) hebben de vragenlijst ingevuld, daarnaast hebben 32 laboratoria uit de overige opschalingsringen op de verkorte enquête gereageerd.

De scope van het plan van aanpak is in eerste instantie de evaluatie met de eerste opschalingsring, daarom wordt in dit document alleen de evaluatie van de opschalingslaboratoria

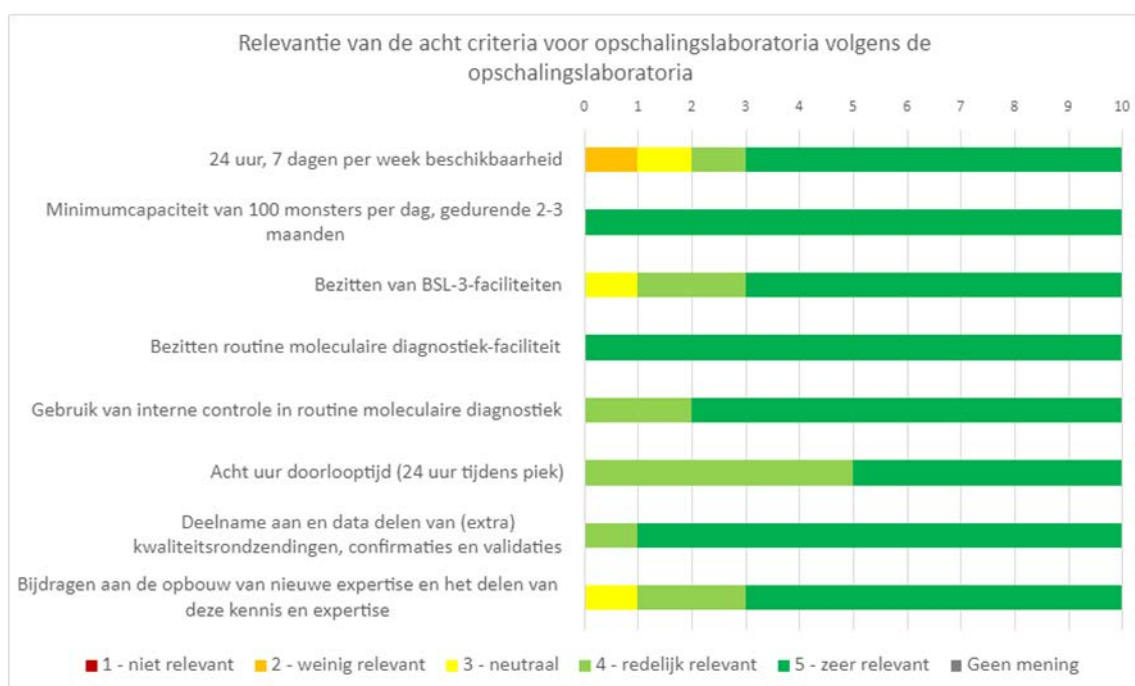
meegenomen. De evaluatie met de laboratoria uit de overige opschalingsringen zal in een vervolg worden meegenomen waarbij samen met de Landelijke Functionaliteit Infectieziekten (LFI) de opschalingsstructuur voor grootschalig testen wordt uitgewerkt.

In de enquête werd hoofdzakelijk gekeken naar de opschalingsstructuur zoals ingezet tijdens de COVID-19-pandemie, welke kaders er bestonden, welke kaders er ontbraken en hoe men de communicatie met de referentielaboratoria heeft ervaren.

2.3.3 Samenvatting resultaten van de evaluatie

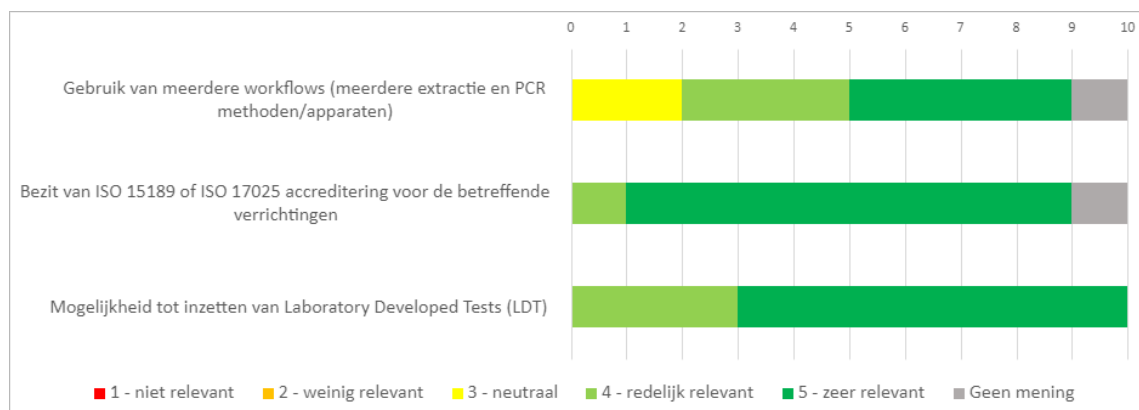
De acht criteria waar de laboratoria aan moesten voldoen zoals gesteld op <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>, vond men relevant tot zeer relevant. Alleen de 24/7 beschikbaarheid scoorde lager op relevantie. De gestelde criteria zijn echter op sommige vlakken verouderd en dekken niet geheel de behoefte van opschalingslaboratoria in een 1^e ring tijdens een uitbraak of pandemie.

De laboratoria vonden dat de geëiste testcapaciteit een verhoging behoeft t.o.v. de gestelde capaciteit van 100 testen per dag. Een deel van de laboratoria kon niet voldoen aan de doorlooptijd van 8 uur per monster. In Figuur 2 is de ervaren relevantie per criterium zoals ervaren door de OL's weergegeven.



Figuur 2: Resultaat op de vraag 'Er zijn acht criteria waaraan opschalingslabs voor de 1e ring moeten voldoen (<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.05.024>). Deze criteria hebben mogelijk een update nodig. Graag horen wij van u per punt of u het een nuttig criterium vindt voor (1e ring) opschalingslaboratoria, op een schaal van 1 (niet relevant) tot 5 (zeer relevant).' beantwoord door de opschalingslaboratoria.

Naast de reeds bestaande criteria voor opschalingslaboratoria (OL) zijn een aantal potentiële extra criteria en hun relevantie uitgevraagd. Deze criteria en hun ervaren relevantie zijn weergegeven in Figuur 3.



Figuur 3: Resultaat op de vraag 'Vindt u het belangrijk dat volgende criteria aan de bestaande lijst met criteria worden toegevoegd voor (1e ring) opschalingslaboratoria? Graag horen wij van u per punt of u het een nuttig criterium vindt voor (1e ring) opschalingslaboratoria, op een schaal van 1 (niet relevant) tot 5 (zeer relevant).' volgens de opschalingslaboratoria.

Tevens zijn de twee volgende additionele criteria door de respondenten geopperd in de enquête: mogelijkheid tot implementeren van gelijke verwerking van patiëntmonsters op niveau van afnamemedia (in GLY-medium/lysisbuffer/etc.) om te borgen dat monstermateriaal onderling gedeeld en verwerkt kan worden); OL's moeten een verbinding hebben met de routinezorg omdat dat de lijn is waar patiënten zich als eerste presenteren. Als punt van frustratie werd door een aantal OL's gedeeld dat niet alle OL's elke beschikbare kwaliteitsronddending hebben getest terwijl dit wel onderdeel van het pakket van eisen is voor OL's.

Hiernaast hebben de OL's ook enkele ervaringen gedeeld die invloed kunnen hebben op de inrichting van een toekomstige opschalingsstructuur. Er wordt veel waarde gehecht aan de combinatie van referentielaboratoria met OL's als solide basis van het opschalingsnetwerk. Een gemene deler van veel OL's was de behoefte aan eerdere en meer betrokkenheid bij de voorbereidingen van de opschaling. Aangedragen suggesties waren: het organiseren van een officiële (start)bijeenkomst of een online symposium voor de referentielaboratoria en OL's waar protocollen (kunnen) worden gedeeld en waar ideeën kunnen worden uitgewisseld. De OL's misten ook een duidelijk gekaderd startpunt voor de uitrol van diagnostiek naar OL's. In een toekomstige uitbraak vindt men het zeer wenselijk om deze kaders goed in beeld te brengen. In het verlengde hiervan is ook een definitie van kaders voor verdere opschaling wenselijk om te voorkomen dat een relatief kleine groep laboratoria een overmaat aan diagnostiek uitvoeren.

Ook was er een sterke behoefte aan een algemeen platform voor het delen van data tussen de referentielaboratoria en OL's. Tevens ondervond men problemen met de vele uitvragen vanuit (overheids)instanties tijdens het eerste jaar van de COVID-19-pandemie. Vele verschillende vragenlijsten werden toegestuurd waarin met hoge regelmaat dezelfde vragen stonden. Dit kostte onnodig veel tijd en resulteerde in frustratie bij de OL's. Een betere coördinatie van het uitvragen van data wordt als zeer wenselijk ervaren door de betrokken laboratoria.

Op 23 april 2023 zijn de resultaten met betrekking tot de eerste opschalingsring van de enquête teruggekoppeld aan de laboratoria. De gepresenteerde slides en de reactie van de laboratoria op de terugkoppeling is terug te vinden in de bijlagen.

2.3.4 *Samenvatting van het beeld dat naar voren komt uit de enquête*

Over het algemeen zien de OL's de tijdens de COVID-19-pandemie gebruikte opschalingsstructuur als erg nuttig en is men doorgaans tevreden over de communicatie en samenwerking met de referentielaboratoria. Wel wordt de wens uitgesproken voor duidelijker afspraken rondom inzet van de OL's tijdens een uitbraak, epidemie of pandemie en de communicatie hierover. Naast de acht reeds bestaande criteria hebben de OL's goede additionele punten aangedragen voor een prettiger en efficiënter samenwerken van de referentielaboratoria en de OL's. Op basis van de evaluatie kan gesteld worden dat de OL's een belangrijke rol spelen voor een (toekomstige) opschalingssystematiek.

Advies:

Het advies van het RIVM is om een de opschaling van de eerste ring te formaliseren door de oprichting van een netwerk van opschalingslaboratoria omdat:

- De vrijwilligheid van deelname beter ingeregeld kan worden.
- Het netwerk ook gebruikt kan worden bij trainingen en oefeningen in de koude fase.
- Het overzicht van deelnemende laboratoria beter beheerd kan worden.
- Deze systematiek generiek in te regelen is via deels bestaande structuren zoals het netwerk voor referentie laboratoria.

2.4 Voorbereiden implementatie platform voor data-uitwisseling voor laboratorium-surveillance

In de nasleep van de COVID-19-pandemie heeft het verbeteren van de paraatheid van laboratoria voor een epidemie of pandemie veel aandacht gekregen, en zijn er Europese fondsen beschikbaar gekomen om data-uitwisseling tussen laboratoria voor publieke gezondheid te verbeteren. Ook aan Nederland werden fondsen toegekend in het kader van ECDC grant 2021/PHF/23776 *“Enhancing Whole Genome Sequencing (WGS) and/or Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) national infrastructures and capacities to respond to the COVID-19-pandemic in the European Union and European Economic Area”*. Dit omvatte een luik data-uitwisseling, waarbinnen de voorbereidende fase voor een nieuw laboratorium-surveillance platform werd uitgewerkt dat dienst moet doen voor alle pathogenen.

Het eindrapport van deze voorbereidende fase richt zich vnl. op de juridische, data en IT-technische aspecten en werd gepubliceerd in februari 2023: *“Improving laboratory-based surveillance of infectious diseases in the Netherlands”* (<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2022-0253.pdf>). Het geeft ook de huidige situatie weer van een versnipperd landschap van systemen voor laboratorium-surveillance waarvan er verschillende ook hun technisch levenseinde naderen. Samen met de organisatorische en wetenschappelijk inhoudelijke aspecten beschreven in de vorige secties van dit hoofdstuk, geeft dit een goed beeld van hoe die nieuwe platform ingericht kan worden.

3. Plan van Aanpak

3.1 Plan van aanpak voor Toekomstbestendige microbiologische diagnostiek voor publieke gezondheid en pandemische paraatheid.

In hoofdstuk 2 zijn een aantal scenario's en beleidsopties gegeven voor de professionalisering van de publieke gezondheid. Het plan omvat de volgende stappen:

- Voor elk scenario zal eerst een nadere afweging plaatsvinden van de mogelijke risico's
- Scenario's en beleidsopties zullen met VWS besproken worden en het vervolg wordt ingezet nadat VWS een richting gekozen heeft.
- Via veldconsultatie zal de gekozen richting verder vormgegeven.
- Wanneer er gekozen wordt voor een beleidsoptie van een financieringsstructuur voor microbiologische diagnostiek voor publieke gezondheid en pandemische paraatheid, zullen de volgende stappen doorlopen worden:
 - Opstellen van een lijst van pathogenen waarvoor data uit laboratorium surveillance nodig is voor de publieke gezondheid. Hierbij zal weer gebruik gemaakt worden van de lijst van pathogenen uit de huidige analyse. Daarnaast zal de lijst van meldingsplichtige ziekten die ECDC heeft vastgesteld gebruikt worden.
 - De uiteindelijke lijst zal via een veldconsultatie vastgesteld worden.
 - Elke 4 jaar zal deze lijst herijkt worden op basis van nationale en internationale inzichten en eisen.
 - Het RIVM zal voor elk pathogeen vaststellen hoeveel data/monsters nodig zijn om een landelijk dekkend beeld van het vóórkomen van de betreffende infecties te verkrijgen. Dit zal gebeuren analoog aan de berekeningen die bv tijdens de COVID-19-pandemie gemaakt zijn voor SARS-CoV-2.
 - Ook de benodigde aantallen monsters/data zullen elke 4 jaar herijkt worden.
 - In overleg met VWS zullen tarieven voor aanleveren van data/monsters vastgesteld moeten worden.
- Wanneer er gekozen wordt voor borgen van insturen van data en monsters via wetgeving zal het RIVM hiervoor voorstellen doen die meegenomen kunnen worden in de aanpassingen van de WPG.

3.2 Opschalingsplan van 1^e ring voor de microbiële diagnostiek en bestrijding tijdens een pandemie.

De volgende processtappen zullen worden uitgevoerd om het opschalingsproces tijdens een pandemie vast te kunnen leggen/te formaliseren voor de eerste opschalingsring:

- Vernieuwen criteria waar de uitbraak assistentie laboratoria aan moeten voldoen op basis van de bevindingen van de veldanalyse (zie bijlage).
- Inventariseren welke laboratoria in Nederland een rol als uitbraak assistentie laboratorium willen en kunnen spelen met (hernieuwd) eisenpakket, eventueel inclusief spreiding over Nederland.
- Het opschalingsnetwerk wordt omgevormd naar een gestructureerd functionerend netwerk dat waakzaam is buiten pandemieën/uitbraken en volgens het vastgelegde plan opgeschaald wordt als daar aanleiding toe is.
- De fases voor én tijdens opschaling zullen gedefinieerd en gecommuniceerd worden inclusief eventuele trainingen, uitbraak simulaties en juridische kaders.
- Er zal een samenwerkingsovereenkomst voor uitbraak assistentie laboratoria opgesteld worden. Daarnaast zal bekeken worden welke overlegvormen met het netwerk ingeregeld kunnen worden bij een opschaling en zal gedefinieerd worden waar een

opschalingslaboratorium voor klaar moet staan en wat de status van een opschalingslaboratorium is.

- Opschalingslaboratoria zijn er voor de eerste respons tijdens een epidemie en pandemie en voor testen t.b.v. patiëntenzorg. In elke epidemie/pandemie zal testen voor patiënten in de zorg voortdurend nodig blijven. Dat betekent dat alle laboratoria die een rol hebben in diagnostiek t.b.v. patiëntenzorg, en die zelf testen uit willen voeren, de mogelijkheid krijgen om op enig moment tijdens een pandemie/grote uitbraak met ondersteuning van RIVM en referentielaboratorium de benodigde technieken op te zetten.
- Het formaliseren van het opschalingsproces dat mogelijk kan plaatsvinden indien de OL's onvoldoende capaciteit hebben of er andere redenen zijn dat andere laboratoria moeten worden bijgeschakeld, zal verder worden uitgewerkt met de LFI. Dit volgt in juni 2023.

3.3 Implementatie lab-surveillance platform

In sectie 2.4 werd aangegeven dat de voorbereidende fase voor het nieuw laboratorium-surveillance platform begin 2023 afgerond is. Vervolgens wordt in een pilot fase de eerste versie van het platform te implementeren, die functioneel is voor een aantal pathogenen. De volgorde van implementatie voor pathogenen wordt geselecteerd na consultatie met een vertegenwoordiging van de verschillende laboratoria en de GGD-en. Ook de gedetailleerde gebruikersfunctionaliteit en toegangsrechten zullen samen met het veld besproken worden. Tegelijk wordt aan de achterkant van het platform aandacht besteed aan het gebruik van internationale standaarden en de juridische aspecten zoals privacy by design.

In parallel met het technische platform dient een gebruikersovereenkomst opgesteld te worden. In die overeenkomst wordt ook de governance van het platform ingericht. De governance regelt onder andere:

- goede afstemming met alle stakeholders;
- de representatieve structuur voor afstemming van
 - aanpassingen aan functionaliteit
 - aanpassingen aan toegangsrechten
 - afhandeling van aanvragen voor gebruik van de data voor onderzoek of andere doeleinden die waar dit nog niet is geregeld.

Het platform wordt ook ingericht met inachtnaam van bredere ontwikkelingen binnen RIVM rond het technisch verbeteren van de surveillance via een programma dat de verschillende initiatieven verbindt en op elkaar afstemt.

De implementatie kent de volgende delen:

- De pilot fase is gepland tot en met eind 2024, en wordt gedeeltelijk gefinancierd vanuit twee Europese grants, die vnl. de achterkant van het platform zonder de gebruikersinterface (web interface) bekostigen. Voor de pilot web interface zelf is nog additioneel budget vereist.
- Na de pilot fase dient de operationele fase ingericht te worden. Voor deze fase is vnl. structureel budget vereist, en een eenmalig budget.
 - ⊖ Het eenmalig budget aan het begin van de fase is vereist om de pilot implementatie, met zoveel mogelijk hergebruik van software en infrastructuur, naar productieniveau te tillen.
 - Het structurele budget voor de operationele fase omvat zowel het technische onderhoud van het platform als de governance van het platform.
- Het technisch onderhoud omvat o.a. nieuwe incrementele functionaliteit, bug-fixing en aankoop, inhuren en/of onderhoud van infrastructuur.

4. Bijlage: Lijst van referentielaboratoria

Referentietask	(gegunde) Reflabs	Referentietask	(gegunde) Reflabs
Arbovirussen	RIVM-Cib i.s.m. Erasmus MC	Invasieve mycosen	RIVM-Cib i.s.m. Radboud UMC
Bacteriële meningitis	Amsterdam UMC	Legionella	Streeklab Haarlem
Bacteriële voedselinfecties	RIVM-Cib	Lyme	RIVM-Cib i.s.m. Amsterdam UMC
Bijzondere bacteriële infecties (incl. bioterrorisme)	RIVM-Cib	Neisseria gonorrhoea	Streeklaboratorium Amsterdam
Bijzondere resistente micro- organismen (BRMO)	RIVM-Cib	Overige groep A/B1 meldingsplichtige ziektes	RIVM-Cib
Chlamydia spp. van dierlijke oorsprong	RIVM-Cib i.s.m. Zuyderland MC	Respiratoire virussen	RIVM-Cib i.s.m. Erasmus MC
Chlamydia trachomatis	Maastricht UMC	Rijksvaccinatie programma (RVP)	RIVM-Cib
Coronavirussen	RIVM-Cib i.s.m. Erasmus MC	Tuberculose	RIVM-Cib
Enterovirussen	RIVM-Cib	Virale hemorrhagische koorts	RIVM-Cib i.s.m. Erasmus MC
Gastro-enteritis virussen	RIVM-Cib		

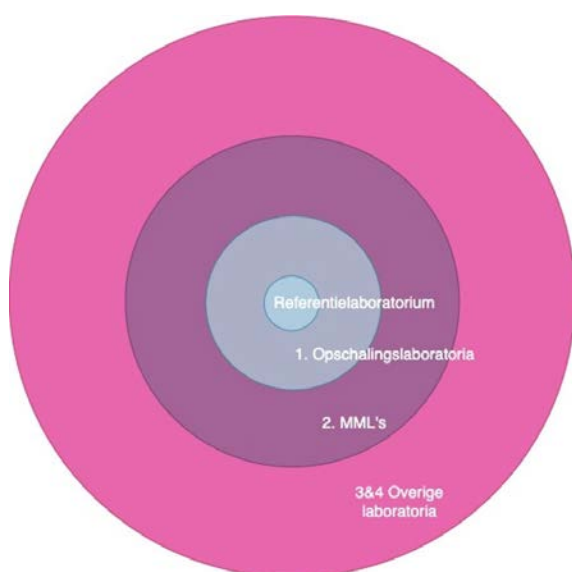
5. Addendum:

**Evaluatie opschalingsstructuur buiten 1e ring.
Toekomstige uitrol van diagnostiek.**

1. Evaluatie opschalingsstructuur buiten 1e ring

1.1 Introductie

Tijdens de COVID-19-pandemie is gebruik gemaakt van een laboratoriumnetwerk dat ingericht was in een ringstructuur. Aan de basis stonden Erasmus MC en het RIVM als referentielaboratoria, in ring 1 de opschalingslaboratoria (OL), in ring 2 de medisch microbiologische laboratoria (MML's) en ring 3 en 4 bestonden uit andere laboratoria die COVID-19-diagnostiek uit konden voeren (Figuur 1). Deze opschalingsstructuur is in het verleden ingericht en voor het eerst gebruikt in 2009 tijdens de influenza pandemie ([Preparing the outbreak assistance laboratory network in the Netherlands for the detection of the influenza virus A\(H1N1\) variant - PubMed \(nih.gov\)](#)).



Figuur 1: overzicht van de ringstructuur zoals gebruikt tijdens de COVID-19-pandemie

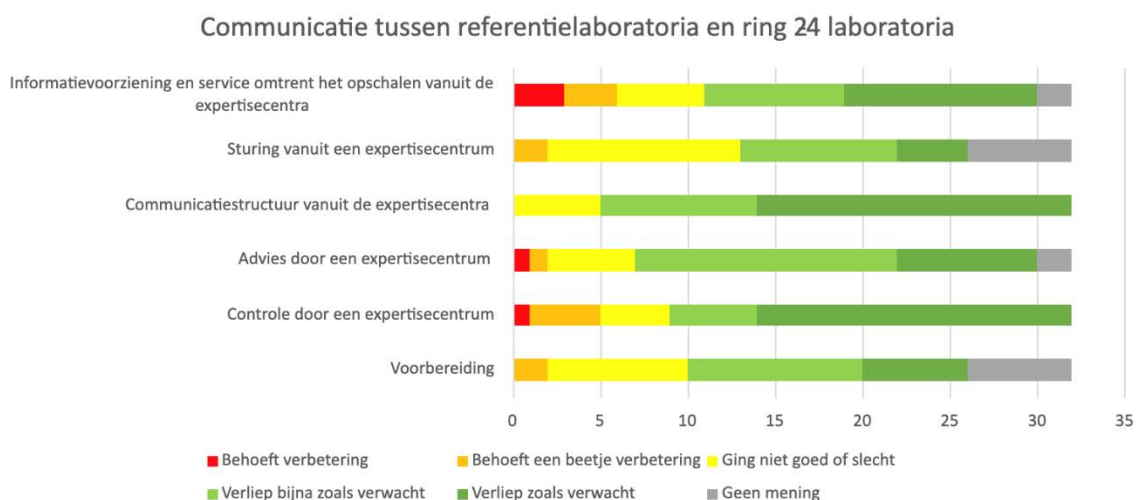
1.2 Opzet enquête

Voor het evalueren van de opschalingsstructuur is door het RIVM in overleg met het Erasmus MC - beiden referentielaboratorium tijdens de COVID-19-pandemie - een enquête opgesteld en verstuurd aan de laboratoria. De vragenlijst van de opschalingslaboratoria was ten opzichte van die voor de overige laboratoria uitgebreider, aangezien zij als onderdeel van de eerste respons zijn aangesloten. Tien van de dertien opschalingslaboratoria (dit is dus exclusief de referentielaboratoria RIVM en Erasmus MC) hebben de vragenlijst ingevuld, daarnaast hebben 32 laboratoria uit de overige opschalingsringen op de verkorte enquête gereageerd. Deze verkorte enquête ging vooral in op de ondersteuning door de referentielaboratoria bij de uitrol van diagnostiek in deze ringen. Daarnaast werd er gevraagd of laboratoria op dit moment voldoen aan de criteria die gelden voor opschalingslaboratoria. Voor een uitgebreide beschrijving van de werkwijze en de resultaten van de evaluatie van de 1^e ring zie hoofdstuk 2 van bijgaande notitie.

1.3 Resultaten van de enquête op hoofdlijnen

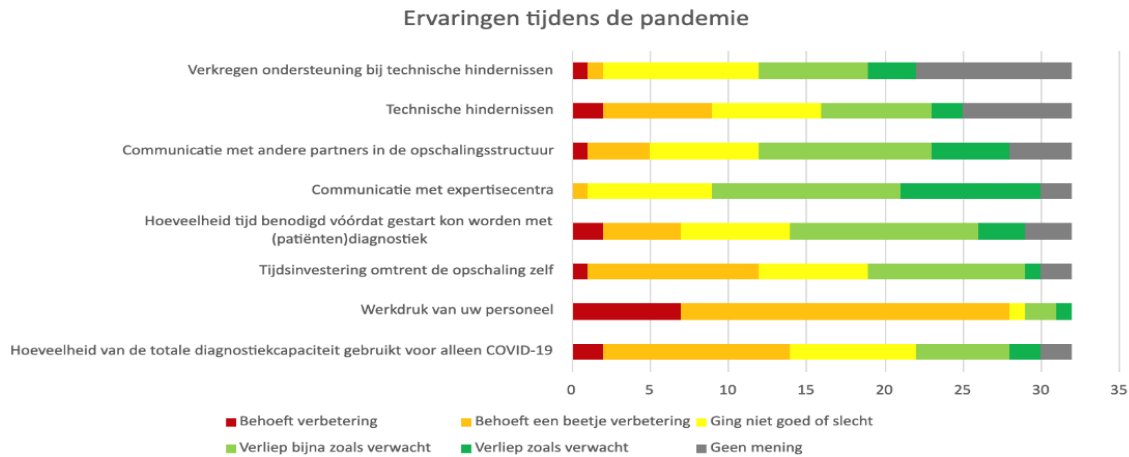
In totaal hebben 32 laboratoria van ring 2-4 de vragenlijst volledig ingevuld. De meeste van deze laboratoria voerden tijdens de COVID-19-diagnostiek uit voor de patiëntenstroom (30) en voor 'testen bij klachten' via de GGD-stroom (23).

Bijna alle respondenten (29 van de 32) zijn ISO 15189 geaccrediteerd, twee geven aan ISO 17025 geaccrediteerd te zijn. Een groot deel van de ring 2-4 laboratoria voldoen, net als de opschalingslaboratoria, aan alle criteria die aan de 1^e ring van opschalingslaboratoria werd gesteld (<https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>), echter 37,5% van de laboratoria konden op het moment van het invullen van de enquête (april 2023) niet voldoen aan 24/7 beschikbaarheid. Daarnaast is de mogelijkheid van het uitpakken van materialen in een BSL-3 laboratorium voor 25% van de ondervraagde laboratoria niet mogelijk.

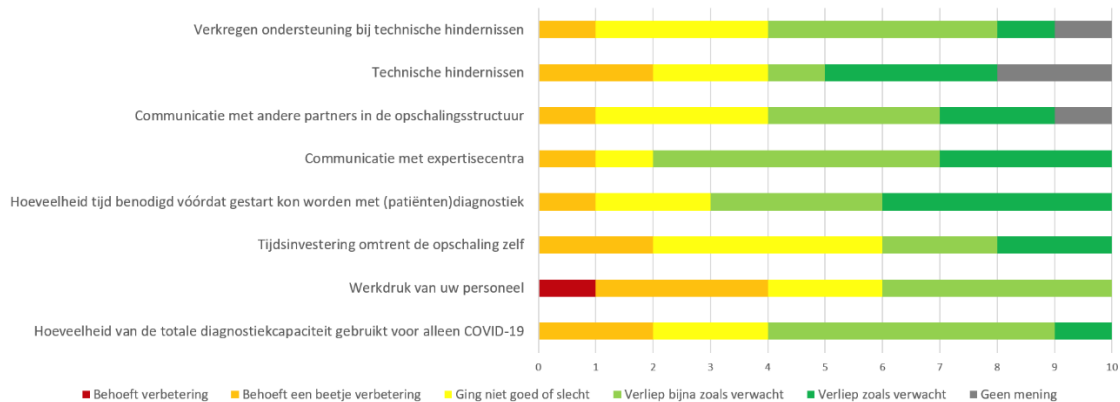


Figuur 2. Communicatie tussen referentielaboratoria en ring 2-4 laboratoria

Met betrekking tot de ondersteuning van de uitrol van diagnostiek door de referentielaboratoria waren de 2^e-4^e ring (Figuur 3) iets minder positief dan de 1^e ring (Figuur 4), het patroon van de antwoorden was echter vergelijkbaar. Met name over de tijd die nodig was voordat er gestart kon worden met testen waren deze laboratoria iets negatiever dan de 1^e ring. Werkdruk van personeel en het gebruik van de beschikbare testcapaciteit werden het meest negatief beoordeeld en ook iets negatiever dan door de 1^e ring.



Figuur 3. Ervaringen van ring 2-4 laboratoria tijdens de pandemie



Figuur 4. Ervaringen van 1^e ring laboratoria tijdens de pandemie

De antwoorden in de open velden ondersteunden deze bevindingen. Hieruit bleek dat er bij deze ringen onvrede was over de volgorde waarin diagnostiek is uitgerold, van de referentielaboratoria, naar de 1^e ring, en daarna pas naar andere medisch microbiologische laboratoria, en laboratoria die normaal geen rol hebben in diagnostiek voor patiënten. Het beeld ontstaat dat deze ringen graag eerder en meer hadden willen testen.

Met betrekking tot ondersteuning door referentielaboratoria waren er net als bij de 1^e ring ook verbeterpunten omtrent communicatie. De laboratoria hadden graag beter en eerder willen weten wat hun rol werd in het testproces. Over communicatie met LCDK en Dienst Testen ontstaat het beeld dat laboratoria het liefst met inhoudelijk deskundigen communiceren en dat ze de processen waarmee testen werd ingeregeld steeds bureaucratischer vonden worden in de tijd.

1.4 Algemene beeld

Laboratoria uit de ringen 2 t/m 4 hebben de ondersteuning van de referentielaboratoria over het algemeen gewaardeerd. Deze laboratoria waren minder te spreken over de volgorde van uitrol, en hadden graag eerder willen gaan testen. De volgorde van uitrol werd gezien als vertragend. Ook was er minder waardering voor processen die door niet inhoudelijk deskundigen van LCDK en Dienst Testen werden begeleid naarmate de pandemie zich verder ontwikkelde.

2. Toekomstige uitrol van diagnostiek

In bijgaand hoofdstuk zijn de rollen en verantwoordelijkheden van RIVM-Cib, LFI, en andere partijen beschreven. Het opschalingsproces is in 3 fases ingedeeld en de randvoorwaarden voor een goed functionerend opschalingsnetwerk zijn per fase beschreven. De LFI heeft input geleverd bij de rollen en verantwoordelijkheden en bij de fases van opschaling (m.n. fase 3.2).

2.1 Rollen van RIVM-Cib, referentielaboratoria en LFI bij opschaling buiten de 1e ring

De rol van het RIVM-Cib en/of een referentielaboratorium bij de uitrol van diagnostiek voor grootschalig testen (buiten de 1^e ring) beperkt zich in de warme fase tot de technische uitrol van testen, inclusief alle bijbehorende kwaliteitsaspecten, 'trouble shooting' en advies aan laboratoria tijdens het proces.

Zaken over het proces zelf, zoals aanbesteding, de volgorde van uitrol van laboratoria die grootschalig testen, en het aantal testen dat toebedeeld wordt aan een laboratorium, wordt door de LFI bepaald in lijn met door OMT of Cib geadviseerd, en door VWS vastgesteld testbeleid. Op deze manier ontstaat een duidelijke scheiding tussen medisch inhoudelijke, laboratorium inhoudelijke en laboratorium-technische processen bij RIVM-Cib, en medisch-operationele en laboratorium-operationele processen, bij de LFI. RIVM-Cib heeft hiermee in het opschalingsproces de inhoudelijk adviserende rol en de LFI de zakelijke rol zoals aanbestedingen, contractonderhandeling, contractafspraken, aanschaf van materialen etc.

Laboratoria waren zeer gemotiveerd om tijdens de pandemie aan de slag te gaan met testen. Uiteraard speelden hier naast de motivatie om een bijdrage te leveren, na verloop van tijd ook zakelijke- en wetenschappelijke belangen. Een transparante communicatie door RIVM in de koude fase over hoe het proces van opschaling tijdens een pandemie gaat lopen, kan voorkomen dat er in de warme fase onvrede over het proces ontstaat. Op deze manier weten laboratoria in de koude fase immers al waar ze aan toe zullen zijn in de warme fase. Zo zal opschaling in de warme fase zo snel en zo efficiënt als mogelijk verlopen.

2.2 Model voor uitrol warme fase (alle ringen)

Uitrol van testen in de warme fase kent drie fases:

Fase 1:

RIVM-Cib en eventueel een referentielaboratorium ontwikkelt en/of valideert nieuwe of bestaande testen en implementeert deze test voor diagnostiek in het kader van patiëntenzorg en bestrijding (publieke gezondheid). Hiervoor wordt, in de warme en de koude fase, intensief samengewerkt in internationale laboratorium 'preparedness en response' netwerken die veelal onder WHO en ECDC vlag opereren. Trekker: RIVM-Cib en eventueel ander referentielaboratorium.

Fase 2:

Uitrol van testen naar een in de koude fase geselecteerde en geformaliseerde 1e ring van 10-15 opschalingslaboratoria. Trekker: RIVM-Cib

Fase 3:

Uitrol van testen naar andere laboratoria. Deze fase kent twee onderdelen.

1. Uitrol naar laboratoria met een rol in grootschalig testen t.b.v. pandemiebestrijding. Dit kunnen reguliere medisch microbiologische laboratoria zijn maar ook laboratoria die normaal gesproken geen rol hebben in individuele medisch microbiologische patiëntendiagnostiek.

Dit kunnen ook private partijen zijn met een publieke taak (bv WBVR, Sanquin, GD). Deze laboratoria worden, na een eventuele aanbesteding, gecontracteerd door de LFI o.a. op basis van vooraf door het RIVM-CIb/referentielaboratorium vastgestelde (kwaliteits)criteria. Trekker: RIVM-LFI

2. Uitrol van laboratoriumtechnische zaken van de test naar medisch microbiologische laboratoria die geen onderdeel uitmaken van fase 1, 2 en 3.1 maar wel testen uit willen voeren in het kader van patiëntenzorg, infectiepreventie en/of uitbraakonderzoek. Trekker: RIVM-CIb

Rollen van RIVM-CIb en eventueel een ander referentielaboratorium in fase 2 en 3:

- Het begeleiden van het opzetten van de techniek middels startpakketten met testmaterialen en controlematerialen, het controleren van de resultaten van de laboratoria, en het leveren van de benodigde 'trouble shooting' en advies. Aandachtspunten hierbij zijn mogelijke belemmeringen door IVDR (zie hoofdstuk 3.1).
- Kwaliteitscontrole van testen tijdens de pandemie via kwaliteitsrondzendingen zoals ook uitgevoerd tijdens de Covid-19 pandemie. (zie bv [External Quality Assessment of laboratories Performing SARS-CoV-2 Diagnostics for the Dutch Population, November 2020 | RIVM](#)).
- Het up-to-date houden van testen via controles in het laboratorium en via internationale samenwerking (o.a. WHO en ECDC) en wetenschappelijke netwerken.
- Het monitoren en uittesten van innovaties op het gebied van testen tijdens de pandemie, en het adviseren van de LFI hierover. Beschikbaar hebben van benodigde METC toestemmingen voor het valideren van testen in de praktijk.
- Beschikbaar hebben van benodigde METC protocollen om pathogeenkinetiek en overdracht aan het begin van de pandemie te onderzoeken.
- Het ondersteunen van de LFI bij het controleren of laboratoria in fase 3.1 voldoen aan de gestelde criteria.

Rollen LFI tijdens de pandemie

- De LFI bepaalt welke laboratoria in fase 3.1 mee gaan doen aan grootschalig testen, hoe monsters verdeeld worden over laboratoria. Als er uit de juridische toets een plicht tot een Europese aanbesteding vloeit, is de LFI contractpartner en zal zich als zodanig manifesteren.
- De LFI legt afspraken met geselecteerde laboratoria vast.
- De LFI bewaakt de ketenkwaliteit van afname tot uitslag. Dit betreft bv. het inregelen van goede afnameprocessen in teststraten, adequaat transport van monsters naar laboratoria, tijdige rapportage van uitslag, en delen data relevante data.
- De LFI controleert of gecontracteerde laboratoria (blijven) voldoen aan de vooraf door RIVM-CIb gestelde (kwaliteits)criteria (bv eisen over (scope van) accreditatie).
- De LFI borgt dat laboratoria die testen, hun uitslagen en monsters tijdig delen met CIb.
- Wanneer nodig assisteren bij inrichting van onderzoeksteststraten om innovatieve testen in de praktijk te valideren.

2.3 Wat moet hiervoor geregeld worden in de koude fase en welke stappen volgen in de warme fase

Om goed voorbereid te zijn op een pandemie zijn er in elke fase een aantal randvoorwaarden waaraan voldaan moet worden. Deze randvoorwaarden zijn nog niet allemaal gerealiseerd.

Fase 1 (Trekker; RIVM-CIb en eventueel een ander referentielaboratorium):

- Het netwerk van referentielaboratoria, onder regie van RIVM-CIb, is ingericht en functioneert goed. Betrokken partijen werken samen als netwerk en wisselen kennis en ervaring uit. Het netwerk is via regelmatig evaluatie voorbereid op haar taken ten tijde van een pandemie.

Het netwerk is operationeel binnen andere, reeds gefinancierde, RIVM projecten en heeft een structuur waarbij herijking regelmatig plaatsvindt.

- RIVM-Clb participeert actief in relevante internationale netwerken op het gebied van laboratorium 'preparedness en response' veelal onder WHO en ECDC vlag.
- RIVM-Clb heeft 'state of the art' technieken tot zijn beschikking om voorbereid te zijn op uitrol van testen tijdens een pandemie
- Er is voldoende flexibel opschalbare personele capaciteit beschikbaar bij het RIVM en personeel is adequaat getraind en geoefend.

Fase 2 (Trekker: RIVM-Clb en eventueel een ander referentielaboratorium):

- De 1^e ring van 10-15 opschalingslaboratoria is geselecteerd en geformaliseerd via een transparant gecommuniceerd proces waar alle laboratoria die aan de gestelde (kwaliteits)criteria voldoen via een belangstellingsregistratie op in kunnen schrijven.
- (Kwaliteits)criteria waaraan laboratoria moeten voldoen zijn op basis van de evaluatie bijgesteld en helder gecommuniceerd aan de laboratoria.
- Selectiecriteria voor het aanwijzen van de 1^e ring zijn helder geformuleerd en gecommuniceerd.
- Laboratoria die geen onderdeel uitmaken van dit netwerk maar wel een rol kunnen spelen bij testen worden via openbare bronnen geïnformeerd over de uitkomsten van de belangstellingsregistratie.
- Het RIVM organiseert met en voor het opschalingsnetwerk en het referentielaboratoriumnetwerk, regelmatig kennisuitwisseling, training en oefening om voorbereid te zijn op een pandemie.

De volgende processtappen zullen worden uitgevoerd om het opschalingsproces tijdens een pandemie vast te kunnen leggen/te formaliseren voor de eerste opschalingsring (zie ook rapportage):

- Vernieuwen criteria waar de uitbraak assistentie laboratoria aan moeten voldoen op basis van de bevindingen van de veldanalyse (zie bijlage).
- Inventariseren welke laboratoria in Nederland een rol als uitbraak assistentie laboratorium willen en kunnen spelen met (hernieuwd) eisenpakket, selectie van laboratoria, eventueel inclusief spreiding over Nederland.
- Het opschalingsnetwerk wordt omgevormd naar een gestructureerd functionerend netwerk dat waakzaam is buiten pandemieën/uitbraken en volgens het vastgelegde plan opgeschaald wordt als daar aanleiding toe is.
- De fases voor én tijdens opschaling zullen gedefinieerd en gecommuniceerd worden inclusief eventuele trainingen, uitbraak simulaties en juridische kaders.
- Er zal een samenwerkingsovereenkomst voor uitbraak assistentie laboratoria opgesteld worden. Daarnaast zal bekeken worden welke overlegvormen met het netwerk ingeregeld kunnen worden bij een opschaling en zal gedefinieerd worden waar een opschalingslaboratorium voor klaar moet staan en wat de status van een opschalingslaboratorium is.

Fase 3.1 (Trekker: RIVM-LFI):

- De LFI heeft een proces ingeregeld om laboratoria aan te wijzen om bij te dragen aan grootschalig testen t.b.v. publieke gezondheid. Dit wordt gerealiseerd binnen lopende LFI projecten.

- De LFI gebruikt hierbij voor selectie o.a. de door het RIVM-CIb gestelde (kwaliteits)criteria en vraagt het RIVM-CIb, waar nodig, om nader laboratorium-inhoudelijk en laboratorium-technisch advies.
- De LFI vraagt RIVM-CIb om testen uit te rollen naar de door de LFI aangewezen laboratoria voor grootschalig testen.
- De LFI bepaalt op basis van benodigde snelheid van opschaling de volgorde waarin deze laboratoria ondersteuning krijgen van het RIVM-CIb bij het implementeren van testen.

Fase 3.2 Trekker: RIVM-CIb en eventueel een referentielaboratorium:

- RIVM-CIb heeft voldoende capaciteit om tijdens een pandemie ook laboratoria die geen deel uitmaken van de opschalingsstructuren, te helpen met de implementatie van de benodigde techniek. Uitrol van testen naar laboratoria tijdens een pandemie is een tijdsintensieve taak. Hiervoor zijn bv panels van opgekweekte virussen nodig die rondgestuurd worden naar laboratoria. Laboratoria zetten dan de techniek op, waarna RIVM-CIb de resultaten controleert. Er is ook veel tijd nodig voor 'trouble-shooting' en advies. Hiermee kan het volgende proces geborgd worden:
 - Medisch microbiologische laboratoria die geen onderdeel uitmaken van de 1^e ring en geen rol hebben in grootschalig testen kunnen zich bij het RIVM melden om ondersteuning te krijgen voor uitrol van een test voor patiëntenzorg, infectiepreventie of bestrijding.
 - Het RIVM levert dezelfde ondersteuning als bij de 1^e ring en bij laboratoria aangewezen voor fase 3.2 maar afhankelijk van de benodigde snelheid van opschaling van grootschalig testen voor fase 3.1, krijgen de door de LFI aangewezen laboratoria voorrang.