



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

Rapport "Structuur Referentielaboratoria in Nederland"

RIVM briefrapport 230481001/2012
H.A. Bijlmer



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

Rapport "Structuur Referentielaboratoria in Nederland"

RIVM Briefrapport 230481001/2012
H.A. Bijlmer

Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Dr. Henk A. Bijlmer (Adviseur infectieziekten), CIB-LIS

Contact:

Dr. Henk A. Bijlmer

LIS

henk.bijlmer@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Sector CIB, in het kader van V/230481/01/OR

Rapport in het kort

Structuur van Referentie Laboratoria Microbiologie in Nederland

In dit rapport is het raamwerk beschreven voor een landelijke structuur van Referentie Laboratoria Microbiologie. De maatstaven waaraan een Nederlands Referentie Laboratorium Microbiologie moet voldoen, zijn beschreven. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de status van Referentie Laboratorium, die aan (bijna) alle maatstaven voldoet, en die van Expertise Centrum, dat een deel van het takenpakket uitvoert. Bij een over het land verdeelde expertise wordt het consensus model gehanteerd. De in dit rapport beschreven referentiestructuur sluit aan bij die van het ECDC. De lijst van pathogenen waarvoor een referentiefunctie zal worden vastgesteld is gebaseerd op de melding-plichtige ziekten zoals die in de nieuwe Wet Publieke Gezondheid (WPG) zijn benoemd en op de pathogenen waarvoor het ECDC een referentiefunctie vraagt.

Trefwoorden:

Referentie, Laboratorium, Microbiologie

Abstract

Generic model for Reference Laboratories Microbiology in the Netherlands

This report describes a generic model for Reference Laboratories Microbiology in the Netherlands. The criteria for Reference Labs Microbiology have been defined. A distinction is made between a Reference Lab and an Expert Centre, (almost) all reference functions being operational in the first, a limited number in the latter. For other pathogens the "consensus" mode is being proposed. The generic model described in this report, is in line with the policy of the ECDC. The list of pathogens for which a reference function is to be implemented, is based on the list of notifiable diseases under the new Public Health Law (Wet Publieke Gezondheid) in the Netherlands, in addition to the list of pathogens for which, according to the ECDC, a reference function is required.

Keywords:

Reference, Laboratory, Microbiology

Inhoud

	Samenvatting—6
1.1	Het generieke model voor de Structuur van de Nationale Referentielaboratoria en Expertise Centra in Nederland—6
	Definities—7
	Toelichting belangrijkste punten—8
	Plan van aanpak—9
1.2	Inleiding—10
1.3	Aanleiding en doelstelling—10
1.4	Referentiekader—10
	De situatie in Nederland—10
	Situatie in het buitenland ^{2, 3} —11
1.5	Basiseisen voor een Referentielaboratorium volgens het ECDC—12
	Function 1: Reference diagnostics—12
	Activities—12
	Function 2: Reference material resources—12
	Activities—12
	Function 3: Scientific advice—12
	Activities—13
	Function 4: Collaboration and research—13
	Activities—13
	Function 5: Monitoring, alert and response—13
	Activities—13
1.6	Het werkkterrein—14
	Het generieke model voor Nationale Referentie Laboratoria en Expertise Centra—14
	Referentie laboratorium versus Expertise centrum—15
	Een Nationaal Referentie Laboratorium—16
	Een Expertise Centrum—16
1.7	Toelichting op het generieke model—17
1.8	Argumentatie voor de keuze van pathogenen waarvoor een referentiefunctie nodig is (het aantal referentietaken is variabel)—20
	Importziekten—20
	Weinig voorkomende infectieziekten—22
	Veel voorkomende infectieziekten of verwekkers—23
1.9	Lijst van Referentie laboratoria, Expertise centra en hun pathogenen—25
1.10	Benoeming Referentie Laboratoria en Expertise Centra—28
	Overwegingen bij de keuze voor een benoeming—28
1.11	Benoemingsprocedure—30
1.12	Evaluatie/ Visitatie Referentie laboratoria en Expertise Centra—30
1.13	Financiële ondersteuning—30
1.14	Jaarrapportage en tussenrapportages—30
1.15	Slotopmerkingen—30
	Engeland—31
	Frankrijk—31
	Duitsland—32
	Zweden—32
	België—33
	Referenties—34

Samenvatting

1.1 Het generieke model voor de Structuur van de Nationale Referentielaboratoria en Expertise Centra in Nederland

- A. Het referentielaboratorium heeft voor het onderwerp (een micro-organisme of een omschreven groep van micro-organismen) de best mogelijke, "state of the art", laboratorium diagnostiek/techniek in huis, gevalideerd, operationeel en toegankelijk voor andere laboratoria. De referentie werkzaamheden zijn deel van "routine"-laboratorium werkzaamheden op hetzelfde gebied.
- B. De diagnostiek wordt ingezet voor o.a. confirmatie van een uitslag van elders, typering voor het vergelijken van stammen, onderzoek van bijzondere of afwijkende monsters, of onderzoek naar de afwezigheid van bepaalde markers van het micro-organisme.
- C. Het Referentielaboratorium is de "primus inter pares" op het vakgebied van de referentiefunctie. Het Referentielaboratorium geeft actief wetenschappelijk en technisch advies aan en deelt vakkennis met de laboratoria in het veld en diegenen die uit hoofde van de openbare gezondheidszorg op dat gebied actief zijn (w.o. VWS, CIB en GGD).
- D. Diagnostische tests worden in het Referentielaboratorium gevalideerd. Verder heeft het Referentielaboratorium een adviserende en ondersteunende functie over de waarde en toepassing van in den lande gebruikte tests.
- E. Het Referentielaboratorium heeft een netwerk van contacten. Het heeft en onderhoudt op nationaal niveau contacten met de laboratoria in het veld, met de GGD'en, met de overheidsinstanties en het maakt op internationaal niveau deel uit van netwerken zoals dat van het ECDC, de WHO en het CDC.
- F. De laboratorium surveillance functie, nationaal en internationaal, is een van de onderdelen van de referentiefunctie. Het Referentielaboratorium heeft een actieve laboratorium surveillance functie. Het rapporteert de afwijkingen, bijzonderheden en onregelmatigheden in de surveillance (uitbraken, het falen van een diagnostische test, verandering van virulentie, toename van antibioticum resistentie, het opkomen van een infectieziekte van onbekende etiologie e.d.) aan de betrokken instanties, waaronder het CIB. De laboratorium data worden gekoppeld aan epidemiologische data.
- G. Het Referentielaboratorium beheert en onderhoudt de collectie van referentiematerialen (referentiestammen, sets van klinische materialen, een serum collectie, genetisch materiaal e.d.) ten behoeve van kwaliteitscontrole, evaluatie of validatie van een systeem of methodologie en deze zijn op te vragen door laboratoria in het veld.
- H. De adviezen en technische ondersteuning aan de leiding van het CIB behelzen o.a. keuzes bij vaccinproblematiek, uitbraak response management en voorbereidingen voor opschaling.
- I. De laboratoria in het veld worden technisch en wetenschappelijk ondersteund in implementatie van diagnostische methoden en getraind in achtergronden en opzet ervan.
- J. Het Referentielaboratorium geeft laboratoriumondersteuning bij een uitbraak in nauwe samenwerking met het CIB.

Definities:

Een Nationaal Referentielaboratorium

- is door het RIVM/CIB benoemd en door de NVMM erkend
- voldoet aan alle eisen die in dit rapport zijn gesteld
- heeft de expertise die zowel landelijk als internationaal erkend is
- wordt financieel duurzaam ondersteund door RIVM/CIB
- wordt periodiek geëvalueerd

Een expertise Centrum

- is door het RIVM/CIB benoemd en door de NVMM erkend
- voldoet aan omschreven deelfuncties zoals in dit rapport beschreven
- heeft expertise die landelijk erkend is
- wordt financieel duurzaam ondersteund door het RIVM/CIB
- wordt periodiek geëvalueerd

Toelichting belangrijkste punten

Begin 2010 werd de opdracht gegeven om een model op te stellen voor Referentielaboratoria en Expertise Centra ten behoeve van de Openbare Gezondheidszorg.

In dit rapport wordt een generiek model beschreven dat toepasbaar is op micro-organismen die van belang zijn in de infectieziektebestrijding. Het model bestaat uit referentietaken of -functies waarbij het generieke model dat door de ECDC werd opgesteld als uitgangspunt werd opgenomen.

De definities van een Referentielaboratorium en van een Expert Centrum zijn verwoord. Een Referentielaboratorium oefent alle of bijna alle referentiefuncties uit, een Expertise Centrum heeft een meer beperkte referentiefunctie. Voor een aantal pathogenen is de expertise zo verspreid dat het benoemen van één Referentielaboratorium of Expert Centrum de werkelijke situatie niet zou weergeven. In die situatie wordt het "Consensus" model gehanteerd.

Er is een keuze gemaakt voor welke pathogenen een Referentielaboratorium of een Expertise Centrum zou moeten komen. De keuze hangt af van het belang van een pathogeen of groep van pathogenen voor de Openbare Gezondheidszorg in een land en van de eisen die internationaal worden gesteld. Verschillende landen hebben verschillende keuzes gemaakt. In dit rapport zijn als leidraad aangehouden de melding-plichtige ziekten in Nederland en de surveillancelijst van het ECDC.

In principe kan ieder laboratorium dat aan de vereisten voldoet in aanmerking komen voor een referentietask. Bestaande situaties worden meegewogen. Daarnaast is van belang dat het CIB eerstverantwoordelijke is bij regio-overschrijdende uitbraken.

De toewijzing van een referentietask is voor een vastgestelde termijn. Periodiek vindt een heroverweging plaats.

Een referentielaboratorium krijgt een financiële ondersteuning. Daardoor kan de referentiefunctie intact gehouden worden en kunnen eisen gesteld worden aan de wijze waarop de laboratoria hun referentiefuncties uitoefenen. De financiële ondersteuning wordt uniform gemaakt.

Er wordt een wetenschappelijke commissie ingesteld om de benoemingsprocedure van een Referentielaboratorium en Expertise Centrum vast te stellen en uit te voeren. De wetenschappelijke commissie ziet tevens toe op de kwaliteit d.m.v. periodieke visitatie.

Het Referentielaboratorium en het Expertise Centrum zijn het centrum en de primus inter pares van een netwerk van laboratoria voor Microbiologie. De structuur stelt het CIB in staat de regiefunctie uit te oefenen die het volgens de haar toegekende taken en verantwoordelijkheden moet uitoefenen.

Het inrichten van de in dit rapport beschreven referentiestructuur is in samenspraak gegaan met de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Het rapport is op persoonlijke titel geschreven in opdracht van en met goedkeuring van het RIVM/CIB.

Plan van aanpak

1. Het huidige rapport wordt goedgekeurd door het CIB en wordt onderschreven door de NVMM.
2. Er wordt een "eerst aanspreekbare persoon" benoemd door het CIB.
3. Er wordt een model overeenkomst opgesteld voor een Referentielaboratorium en een voor het Expert Centrum.
4. Er wordt een Wetenschappelijke Commissie samengesteld waarin het CIB en de NVMM vertegenwoordigd zijn.
5. De Wetenschappelijke Commissie stelt definitief vast voor welke micro-organismen een Nationaal Referentielaboratorium moet worden benoemd, en voor welke micro-organismen een Expert Centrum. Dit rapport is daarbij de leidraad.
6. De Wetenschappelijke Commissie stelt vast welke elementen van het generieke model van belang zijn bij een bepaalde pathogeen uit de lijst van dit rapport.
7. Laboratoria kunnen zich aanmelden voor de functie van Referentielaboratorium en voor die van Expert Centrum.
8. Aan de laboratoria die voor een functie van Referentielaboratorium of van Expert Centrum in aanmerking willen komen, wordt gevraagd aan te tonen dat zij voldoen aan de in dit rapport genoemde elementen van het generieke model referentiefuncties.
9. De Wetenschappelijke Commissie maakt een keuze en doet een voordracht aan de directeur van het CIB. De directeur van het RIVM/CIB benoemt.
10. Een overeenkomst wordt gemaakt waarin de relatie tussen het CIB en het Referentielaboratorium is vastgelegd, waaronder de wijze waarop de gegenereerde informatiestroom ter beschikking komt voor de Openbare Gezondheidszorg.
11. De financiële ondersteuning wordt afgesproken en vastgelegd. Een referentietask wordt voor een termijn van 4 jaar toegewezen en gefinancierd waarna bekeken wordt of hetzelfde laboratorium een nieuwe termijn wil/kan aangaan of dat er voor een ander laboratorium wordt gekozen. De mate van financiering is afhankelijk van het precieze takenpakket, dat per keer verschillend kan worden ingevuld.
12. De Wetenschappelijke Commissie draagt zorg voor de evaluatie aan het einde van het contract.

1.2 Inleiding

De Inspectie voor de Volksgezondheid (IGZ) heeft in 2008 onderzoek gedaan naar het functioneren van medisch microbiologische laboratoria in Nederland en daarover een rapport gepubliceerd ¹.

Doel van het onderzoek van de Inspectie was "om te bezien of en eventueel te bewerkstelligen dat de kwaliteit van de MML's op een verantwoord niveau lag en dat de MML's ook hun publieke functie in voldoende mate invulling konden geven".

Geconstateerd werd dat voor een aantal voor de Openbare Gezondheidszorg relevante micro-organismen geen enkel laboratorium als referentielaboratorium voor dat micro-organisme was aangewezen of als zodanig fungeerde.

De Inspectie heeft het ontbreken van een referentiestructuur voor micro-organismen die voor de Openbare Gezondheidszorg relevant zijn benoemd als een belangrijk verbeterpunt. Er zijn uiteraard meerdere invalshoeken om een referentiestructuur op te zetten, maar aangegeven werd dat het micro-organisme een uitgangspunt voor de inrichting van referentiefuncties kan zijn.

In dit rapport is beschreven hoe de referentiefunctie voor ieder voor de Openbare Gezondheidszorg relevant micro-organisme wordt uitgeoefend of hoe dit ingevuld zou moeten of kunnen worden in een samenwerking tussen het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb/ RIVM) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM).

1.3 Aanleiding en doelstelling

De aanleiding tot dit rapport is de te weinig gestructureerde manier waarop de referentiefuncties voor micro-organismen die van belang zijn voor de Openbare Gezondheidszorg in Nederland worden uitgeoefend.

Het doel van dit rapport is een opzet te geven voor een netwerk van referentielaboratoria en expertise centra waardoor voldoende kennis en kunde aanwezig is en blijft ten behoeve van de bestrijding van pathogenen die van belang zijn voor de Openbare Gezondheidszorg.

1.4 Referentiekader

De situatie in Nederland

Het RIVM is het nationale referentie instituut op het gebied van infectieziekten in Nederland, nationaal en internationaal erkend als zodanig. Voor de minister van Volksgezondheid is het RIVM/CIb de eerst aan te spreken en tevens de beleidsuitvoerende instelling. Het CIb functioneert als WHO Collaborative Centre voor pokken, polio, enterale virussen, Salmonella en Trichinella. Daarnaast heeft het CIb de opdracht om de infectieziekten uit het Rijksvaccinatieprogramma te monitoren. Dat wil niet zeggen dat het RIVM voor elke voor de Openbare Gezondheidszorg relevante pathogeen de referentiefunctie vervult.

Voor een aantal pathogenen zijn andere laboratoria dan het RIVM benoemd en internationaal erkend als Referentielaboratorium, bv. het Nationale Influenza Centrum van het Erasmus MC en RIVM (WHO Collaborative Centre) en het Referentie Centrum Biomedical Research van het Koninklijk Instituut voor de Tropen in Amsterdam voor Leptospirose (WHO/FAO Collaborative Centre). Voor andere pathogenen is de status als referentielaboratorium (inter)nationaal (nog) niet "erkend", maar hebben deze laboratoria in de loop der jaren een zodanige expertise opgebouwd dat zij landelijk als referentielaboratorium

fungeren en als zodanig worden gezien. Legionella in het Streeklaboratorium Kennemerland in Haarlem, de verwekkers van bacteriële meningitis in het Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis in het AMC in Amsterdam en Clostridium difficile in het LUMC Leiden zijn hier voorbeelden van, binnen het CIb zijn dat o.a. MRSA, bof, mazelen en rubella.

Voor sommige pathogenen zijn er "expertise centra", laboratoria die door omstandigheden of bijzondere belangstelling meer expertise hebben verworven dan andere. De opgebouwde expertise heeft (nog) niet de status van landelijke erkenning verkregen.

Voor de overige pathogenen die van belang zijn voor de Openbare Gezondheidszorg is de kennis verspreid. In deze diverse groep zitten onder andere pathogenen die minder vaak vóórkomen.

Situatie in het buitenland^{2, 3}

De organisatie van referentie laboratoria en expertise centra in het buitenland blijkt voor ieder land nogal verschillend te zijn. Daarnaast is de lijst van pathogenen waarvoor een referentie laboratorium of expertise centrum wordt ingericht niet gelijk. Afhankelijk van de prevalentie van in het land voorkomende ziektes worden andere keuzes gemaakt, maar ook bij een vergelijkbaar scala van aandoeningen worden afwegingen voor een keuze anders gemaakt. In bijlage 1 is kort weergegeven hoe de organisatie van referentielaboratoria en expert centra in Engeland, Frankrijk, Duitsland, Zweden en België is geregeld.

1.5 Basiseisen voor een Referentielaboratorium volgens het ECDC

In juni 2010 werd het ECDC rapport gepubliceerd waarin de gewenste functies van Referentielaboratoria werden beschreven ⁴. ECDC heeft zelf geen laboratoriumfuncties, maar kan wel faciliteren in een aantal aspecten zoals uitwisseling van gegevens op het gebied van wetgeving, ondersteuning van het proces door ECDC mensen en ondersteuning bij de toetsing van de Nationale Referentie Laboratoria. Het ECDC stelt vast dat er in Europa grote verschillen bestaan in de wijzen waarop de landen de structuur van referentiefuncties hebben georganiseerd. Het ECDC meent dat het niet zinvol is om één manier te adopteren en zij heeft zich beperkt tot het formuleren van de kernfuncties die een referentie laboratorium zou moeten uitoefenen. Ieder land kan deze functies laten uitoefenen in samenhang met de bestaande structuur van microbiologische laboratoria in dat land. De kernfuncties welke het ECDC omschrijft zijn de volgende:

Function 1: Reference diagnostics

The reference laboratory has state-of-the-art validated laboratory methods in operation and the ability to deliver accurate confirmation of diagnostic results within its field of expertise. This may include the analysis of samples in a variety of areas, such as the verification of results (e.g. detection or confirmation) reported by external laboratories, the detection of specific microbial markers and the investigation of atypical samples.

Activities

- 1a. Have up-to-date reference methods in operation for specific pathogen/disease characterization.
- 1b. For selected pathogens: offer diagnostic confirmation services (i.e. validate diagnostic test results, provide advice and support).
- 1c. Investigate atypical samples.

Function 2: Reference material resources

If necessary, the reference laboratory develops and maintains — in accordance with international standards and procedures — a collection of relevant reference material that is to be shared with laboratories and organizations that request such materials. These materials can include reference laboratory strains and cultures, clinical isolates, sera, genetic materials, etc. These resources are important for the varied purposes of quality assurance systems, method evaluation and validation.

Activities

- 2a. Develop, maintain and/or have access to relevant source reference materials.
- 2b. Provide and/or facilitate access to reference material for relevant laboratories and organizations.

Function 3: Scientific advice

The reference laboratory is a resource and coordination point for expertise within its specific area and shares information and advice with relevant stakeholders. This can include technical advice on methods and procedures, scientific support and advice on the interpretation and relevance of laboratory findings on pathogens to relevant public health authorities (policy makers and public health professionals).

Activities

- 3a. Provide scientific advice and recommendations to public health authorities.
- 3b. Provide technical support for policy development, e.g. vaccine issues, outbreak response management and preparedness planning.
- 3c. Provide advice and support to laboratories (i.e. including activities such as conducting workshops and other training activities based on needs but also for the implementation of new methods and policies).

Function 4: Collaboration and research

The reference laboratory is at the forefront of technological and scientific development in its field of expertise, particularly in areas relevant to public health action. Contacts with regional and international laboratory networks as well as related initiatives should be established and maintained. Examples of collaboration are involvement in EU and other international disease-specific networks, network activities of regional laboratories, or global initiatives via WHO or the US CDC.

Activities

- 4a. Participation in regional/international public health microbiology laboratory networks.
- 4b. Participation in other regionally or internationally relevant projects and initiatives, including research and development activities to underpin the quality, scope and development of core reference laboratory activities; participation in, and contribution to, international surveillance.

Function 5: Monitoring, alert and response

The reference laboratory performs or contributes to surveillance activities, or has established channels of communication with the national surveillance body to regularly report incidence data and provide an 'alert function' for unusual occurrences. These can include failure of a diagnostic test, detection of changes in incidence, virulence, drug resistance, emergence of a possibly infectious disease of unknown aetiology, etc. In the case of an outbreak, the reference laboratory supports outbreak investigations, e.g. by offering diagnostic services, advice and technical expertise, and, upon request, provides surge capacity for diagnostics.

Activities

- 5a. Provide data to national surveillance institutes or, if part of a national surveillance institute, to other appropriate bodies.
- 5b. Provide surge capacity as part of a national preparedness plans.
- 5c. Provide advice and technical support in outbreak investigations.
- 5d. Provide early warnings in case of unusual occurrences.

1.6 Het werkterrein

Voor welke pathogenen moet een referentiefunctie worden gecreëerd? In principe zou voor ieder voor de Openbare Gezondheidszorg relevant micro-organisme de expertise geborgd moeten zijn. De relevantie voor de openbare gezondheidszorg hangt echter sterk af van de gebruikte invalshoek. Het resultaat van verschillende invalshoeken is goed te zien in de lijsten van micro-organismen in de respectievelijke surveillance rapporten:

1. de lijst van melding-plichtige ziekten volgens de nieuwe Wet Publieke Gezondheid
2. strategies for disease specific programmes 2010-2013 van het ECDC ⁵
3. het kiemsurveillance rapport ⁶
4. de inventarisatie van laboratoriumdiagnostiek van voor volksgezondheid relevante micro-organismen in 1998 ⁷ en in 2007 ⁸
5. de rapportage van nationale data van humane infectieziekten aan het ECDC
6. de rapportage van de humane infectieziekten aan de World Organization for Animal Health
7. het Europese Besluit Biologische Agentia (BBA) ⁹
8. de CDC bioterrorisme lijst
9. de micro-organismen waarvoor een referentie functie/ laboratorium bestaat in Engeland, Frankrijk, Duitsland en België.

Er is grote overlap in bovengenoemde lijsten van micro-organismen. Dit rapport heeft de eerste twee lijsten van micro-organismen als uitgangspunt genomen, omdat zij het best de wensen van het ECDC, de wetgeving in Nederland en de bestaande praktijk combineren. Het kiemsurveillance rapport uit 2006 komt daarmee in grote trekken overeen.

In dit rapport is de lijst van micro-organismen die voor bioterrorisme doeleinden kan worden gebruikt niet opgenomen, maar de aanpak voor een referentiefunctie is dezelfde. De kleine groep van micro-organismen (West-Nile, Hanta, Poxvirussen) waarover afspraken zijn gemaakt om daarop geprepareerd te zijn (Preparedness Group), omdat zij zich steeds verder verspreiden over de wereld, is opgenomen in de lijst, alhoewel ze Nederland nog niet hebben bereikt.

Overwegingen bij de keuzes

De situatie ligt in Nederland uiteraard anders dan in andere landen waarin in het ECDC model ook rekening is gehouden. Het ECDC model is echter zeer goed bruikbaar. Bij gebruik van het model zou de Nederlandse structuur van Referentielaboratoria goed gaan passen bij de Europese referentiestructuur.

Gemaakte keuze:

- De in het rapport van het ECDC beschreven kernfuncties zijn het uitgangspunt voor de basiseisen voor een Referentie Laboratorium in Nederland. Vertaald naar Nederlandse omstandigheden en terminologie wordt het model dan:

Het generieke model voor Nationale Referentie Laboratoria en Expertise Centra

- A. Het referentielaboratorium heeft voor het onderwerp (een micro-organisme of een omschreven groep van micro-organismen) de best mogelijke, "state of the art", laboratorium diagnostiek/ techniek in huis, gevalideerd, operationeel en toegankelijk voor andere laboratoria. De referentie werkzaamheden zijn deel van "routine"-laboratorium werkzaamheden op hetzelfde gebied.
- B. De diagnostiek wordt ingezet voor o.a. confirmatie van een uitslag van elders, typering voor het vergelijken van stammen, onderzoek van

- bijzondere of afwijkende monsters, of onderzoek naar de aanwezigheid van bepaalde markers van het micro-organisme.
- C. Het referentie laboratorium is de "primus inter pares" op het vakgebied van de referentiefunctie. Het referentielaboratorium geeft actief wetenschappelijk en technisch advies aan en deelt vakkennis met de laboratoria in het veld en diegenen die uit hoofde van de openbare gezondheidszorg op dat gebied actief zijn (w.o. VWS, CIb en GGD).
 - D. Diagnostische tests worden in het referentielaboratorium gevalideerd. Verder heeft het referentielaboratorium een adviserende en ondersteunende functie over de waarde en toepassing van in den lande gebruikte tests.
 - E. Het referentielaboratorium heeft een netwerk van contacten. Het heeft en onderhoudt op nationaal niveau contacten met de laboratoria in het veld, met de GGD'en, met de overheidsinstanties en het maakt op internationaal niveau deel uit van netwerken zoals dat van het ECDC, de WHO en het CDC.
 - F. De laboratorium surveillance functie, nationaal en internationaal, is een van de onderdelen van de referentiefunctie. Het referentielaboratorium heeft een actieve laboratorium surveillance functie. Het rapporteert de afwijkingen, bijzonderheden en onregelmatigheden in de surveillance (uitbraken, het falen van een diagnostische test, verandering van virulentie, toename van antibioticum resistentie, het opkomen van een infectieziekte van onbekende etiologie e.d.) aan de betrokken instanties, waaronder het CIb. De laboratorium data worden gekoppeld aan epidemiologische data.
 - G. Het referentielaboratorium beheert en onderhoudt de collectie van referentiematerialen (referentiestammen, sets van klinische materialen, een serumcollectie, genetisch materiaal e.d.) ten behoeve van kwaliteitscontrole, evaluatie of validatie van een systeem of methodologie en deze zijn op te vragen door laboratoria in het veld.
 - H. De adviezen en technische ondersteuning aan de leiding van het CIb behelzen o.a. keuzes bij vaccinproblematiek, uitbraak respons management en voorbereidingen voor opschaling.
 - I. De laboratoria in het veld worden technisch en wetenschappelijk ondersteund in implementatie van diagnostische methoden en getraind in achtergronden en opzet ervan.
 - J. Het referentie laboratorium geeft laboratoriumondersteuning bij een uitbraak in nauwe samenwerking met het CIb.

Referentie laboratorium versus Expertise centrum

Het doel van een referentiefunctie is dat een laboratorium zich gecommitteerd heeft om voor een micro-organisme de best beschikbare kennis en vaardigheden operationeel in huis te hebben. De omvang van die functie kan uitgebreid zijn (zie ECDC model) of beperkt, afhankelijk van bijvoorbeeld:

- frequentie van vóórkomen
- ernst
- epidemische potentie (polio, pokken en pest)
- nationale of internationale verplichting
- een link met veterinaire ziektes
- een combinatie van bovenstaande

In de opzet voor het structureren van de referentiefuncties van OGZ micro-organismen is voor een pragmatische aanpak gekozen. Voor sommige infectieziekten lijkt een referentiefunctie alleen uitvoerbaar bij een bundeling van alle kernfuncties, met andere woorden **één Nationaal Referentie Laboratorium** neemt alle taken op zich. Gezien de ECDC eisen voor een referentielaboratorium vergt dit een grote inspanning in meerdere opzichten en voor lang niet alle micro-organismen of ziektebeelden zijn de bij een nationaal referentielaboratorium behorende functies noodzakelijk.

Het inrichten van een volledig opgetuigd nationaal referentie laboratorium moet dus afgewogen worden tegen het benoemen van een deskundig aanspreekpunt voor deelaspecten, een **Expertise Centrum**. Zolang de "deel"-afspraken helder zijn geformuleerd en in alle opzichten zijn vastgelegd waaronder de financiële aspecten, en de regie over de deelfuncties goed functioneert, is het zelfs goed voor te stellen dat een referentiefunctie niet door één laboratorium wordt uitgeoefend, maar door verschillende Expertise Centra.

Tot slot is voor het volgen van resistentie ontwikkeling niet altijd een centrale laboratoriumfunctie het belangrijkste, maar het gestructureerd verzamelen van gegevens en de analyse daarvan. ISIS-AR is daarvan een voorbeeld. Specifieke onderdelen hiervan, zoals MRSA en ESBL, vragen wel om een centrale referentiefunctie.

In alle gevallen moeten de afspraken zodanig zijn dat het CIB/RIVM zijn functie als nationaal en internationaal aanspreekbare instantie optimaal kan uitoefenen.

Een Nationaal Referentie Laboratorium

- is door het RIVM/CIB benoemd en door de NVMM erkend
- voldoet aan de eisen die in dit rapport zijn gesteld
- heeft de expertise die zowel landelijk als internationaal erkend is
- wordt financieel duurzaam ondersteund door RIVM/CIB
- wordt periodiek geëvalueerd door een breed samengestelde commissie.

Een Expertise Centrum

- is door het RIVM/CIB benoemd en door de NVMM erkend
- voldoet aan omschreven deelfuncties van een Nationaal Referentie Lab
- heeft expertise die landelijk erkend is
- wordt financieel duurzaam ondersteund door het RIVM/CIB
- wordt periodiek geëvalueerd door een breed samengestelde commissie.

1.7 Toelichting op het generieke model

Referentiefunctie A

Een referentiefunctie vereist op zijn minst één diagnostische techniek die anderen niet in huis hebben. Zonder dat zal er weinig stimulus zijn voor het veld om de referentiefunctie aan te spreken. Die bijzondere techniek(en) moeten uiteraard gevalideerd zijn, operationeel en toegankelijk voor de laboratoria in het veld. Het laboratorium moet geaccrediteerd zijn.

Er zijn een paar uitzonderingen op de regel: De verwekkers van pest, cholera, antrax zijn alle niet moeilijk te kweken. Het Expertise Centrum voor deze pathogenen heeft niet meer in huis dan de meeste laboratoria in het veld. Het gaat hierbij niet zozeer om nader te typeren, maar om te surveilleren. Er moet echter een laboratorium zijn dat, hoe eenvoudig de identificatie ook moge zijn, een mogelijk geval kan bevestigen door de relevante technieken operationeel te hebben. Validatie van technieken bij zeldzame ziekten is overigens nauwelijks of niet mogelijk. Hierbij moet uitgegaan worden van de best denkbare technieken.

- alle nationale referentielaboratoria en expertise centra voeren referentiefunctie A uit.

Referentiefunctie B

Het doel van deze referentiefunctie is om een verdieping te bereiken van de verzamelde monsters/ stammen. Hier wordt van alles mee gedaan om inzichten te verkrijgen die gebruikt worden bij de bestrijding van de ziekte. Dat gebeurt op ziekenhuisniveau, GGD niveau, landelijk en internationaal niveau. De verworven gegevens moeten (geaggregeerd) beschikbaar zijn voor alle partijen waaronder de leveranciers van de materialen, de laboratoria in het veld.

- alle referentie laboratoria en expertise centra voeren referentiefunctie B uit
- de referentie laboratoria en expertise centra rapporteren hun bevindingen aan de betrokken partijen, direct als dat van belang is voor de behandeling of bestrijding, periodiek als dat van belang is voor surveillance. Rapportage aan de partijen in het veld is een vereiste.

Referentiefunctie C

Het laboratorium met deze referentiefunctie draagt zijn kennis over het (deel-) vakgebied uit aan de relevante partijen. Het laboratorium heeft een bijscholingsfunctie

- alle referentielaboratoria en expertise centra hebben een bijscholingstaak voor de partijen in het veld.

Referentiefunctie D

Deze referentiefunctie is een kwaliteitsbewakende functie voor die testen die in het veld gebruikt worden ten behoeve van de Openbare Gezondheidszorg. Het referentie laboratorium gebruikt de uitslagen van de laboratoria in het veld en moet op de kwaliteit daarvan kunnen vertrouwen. De industrie brengt regelmatig nieuwe tests uit waarvan de waarde in een individueel laboratorium niet goed is te valideren in afwezigheid van een representatief test panel. Het referentie laboratorium heeft die middelen om de inzendingen wel. Het referentie laboratorium rapporteert hierover en geeft advies aan de gebruikers in het veld.

- alle referentie laboratoria en de expertise centra die gebruik maken van door het veld aangeleverde uitslagen oefenen referentiefunctie D uit.

Referentiefunctie E

Zonder netwerk kan een referentie laboratorium of expertise centrum niet functioneren. Het netwerk van contacten, nationaal en internationaal, zal variëren, maar het hebben en onderhouden van een adequaat functionerend netwerk vormt een wezenlijke activiteit van de referentietaken.

- alle referentie laboratoria en expertise centra onderhouden een adequaat netwerk.

Referentiefunctie F

Dit is de actieve surveillance functie in al zijn verschillende vormen, nationaal en internationaal, rapportage van afwijkingen, bijzonderheden en onregelmatigheden in de surveillance (uitbraken, het falen van een diagnostische test, verandering van virulentie, toename van antibioticum resistentie, het opkomen van een infectieziekte van onbekende etiologie e.d.) aan diegenen die zich met de bestrijding van uitbraken bezighouden.

- alle referentie laboratoria en expertise centra hebben een surveillance taak en kunnen real-time over de voor surveillance relevante data beschikken
- de laboratorium surveillance data moeten gekoppeld kunnen worden aan epidemiologische surveillance data.

Referentiefunctie G

Dit houdt in dat het referentie laboratorium en expertise centrum de monsters en materialen bewaart. De aldus ontstane collectie wordt gebruikt voor alle mogelijke onderzoek, eventueel in samenwerking met derden en voor kwaliteitsbewaking, w.o. dat van referentiefunctie C.

- alle referentie laboratoria en alle expertise centra beheren een collectie van de hun toegezonden materialen, monsters of de daaruit geïsoleerde micro-organismen.

Referentiefunctie H

Dit is de adviesfunctie aan beleidsmakers op het (deel-)vakgebied.

- alle referentie laboratoria en expertise centra hebben een adviesfunctie op hun vak(deel-)gebied aan de leiding van het CIb op het terrein van de Openbare Gezondheidszorg.

Referentiefunctie I

Deze functie houdt in dat de laboratoria in het veld technisch en wetenschappelijk ondersteund en getraind worden bij de implementatie van diagnostische methoden die relevant zijn voor de Openbare Gezondheidszorg.

- alle referentie laboratoria hebben deze functie, de meeste expertise centra niet

Referentiefunctie J

Een referentie laboratorium is op zijn vakgebied goed uitgerust en is operationeel. Alhoewel hiermee niet is gezegd dat een referentielaboratorium

ook in volume een uitbraak het beste aan kan, is het in ieder geval aanspreekbaar voor diagnostische en technische ondersteuning bij een landelijke uitbraak.

- alle referentie laboratoria en sommige expertise centra zijn ondersteunend bij een landelijke uitbraak.

1.8 **Argumentatie voor de keuze van pathogenen waarvoor een referentiefunctie nodig is (het aantal referentietaken is variabel)**

De lijst die in 2006 werd opgesteld met voor de Openbare Gezondheidszorg relevante micro-organismen (kiem-surveillancelijst) komt niet geheel overeen met de door de nieuwe wet (WPG) voorgeschreven melding-plichtige ziekten. Ook de internationale ECDC lijst heeft een iets andere, meer uitgebreide samenstelling. De lijsten van micro-organismen die op de nationale surveillancelijst van andere landen staan zijn ook weer anders. Er bestaat geen universele lijst van micro-organismen en ieder land maakt zijn eigen keuze waarbij het in acht neemt wat er op Europees of wereldniveau speelt of gaat spelen. Het lijkt zinvol om de Nederlandse lijst van melding-plichtige ziekten als basislijst te nemen waarbij van ieder daarop voorkomend micro-organisme de referentiefunctie geborgd moet zijn. Daaraan toegevoegd moeten worden die micro-organismen die op de ECDC lijst staan waarvoor nu al een reden is om daarvoor een referentiefunctie te hebben. Dat zijn de micro-organismen waarvan al Europese surveillance (samenwerkings-) projecten lopen, de micro-organismen die nu nog niet in Nederland vóórkomen, maar tot de groep "emerging" pathogenen behoren waarvoor een vroege respons cruciaal is om verdere verspreiding tegen te gaan, of die micro-organismen waarvan de bestrijding in internationaal verband beter werkt. Bij de keuze speelt de frequentie van voorkomen in het eigen land uiteraard een rol.

Gemaakte keuze:

- De in de Wet Publieke Gezondheid (WPG) aangegeven lijst van meldingplichtige ziekten en de door de ECDC gepubliceerde lijst voor pathogenen waarvoor in de periode 2010-2013 surveillance data beschikbaar zouden moeten komen, is de basislijst voor het inrichten van de referentiestructuur.
- Aan iedere pathogeen van de Nederlandse lijst van melding-plichtige ziekten wordt een referentiefunctie gekoppeld
- Aan iedere pathogeen op de ECDC lijst wordt een referentiefunctie gekoppeld met dien verstande dat de invoering daarvan gefaseerd kan verlopen.

De aldus afgebakende lijst(en) van pathogenen komen niet even frequent voor in Nederland. Vooral op de ECDC lijst staan een aantal (nog) niet in Nederland voorkomende pathogenen. Andere komen zoveel voor dat het overgrote deel van de gebruikelijke diagnostiek in de Nederlandse microbiologische laboratoria plaatsvindt. Het ligt voor de hand dat er minder referentiefuncties operationeel hoeven te zijn bij een niet in het land voorkomende ziekte dan bij een vaak voorkomende verwekker. Voor pathogenen met een pandemisch potentieel kan dat echter anders liggen. Toch kan de frequentie van voorkomen goed gebruikt worden als leidraad om vast te stellen hoe uitgebreid een referentiefunctie moet zijn.

Importziekten

Bij importziekten gaat het om verwekkers die niet endemisch in Nederland voorkomen, maar af en toe worden binnengebracht vanuit het buitenland. Het gaat hierbij voornamelijk om het kunnen stellen van de diagnose bij een patiënt. Ten minste één laboratorium moet de diagnostische technieken in huis hebben. Surveillance, typering, beheer van een collectie van referentiematerialen, technische ondersteuning van het veld is hierbij niet van primair belang. Het

verzamenen van epidemiologische gegevens beperkt zich tot datgene wat opgenomen wordt in de (inter)nationale ziektestaten. Wel dienen de gebruikte testen gevalideerd te zijn en dient het laboratorium voldoende kennis in huis te hebben om de resultaten ervan te kunnen interpreteren. Tevens dient het referentie laboratorium/ expertise centrum het veld geïnformeerd te houden over de wijze van afname, welke materialen ingestuurd moeten worden, de wijze van bewaren en van verzending. Het gaat hierbij om:

Van de melding-plichtige ziekten of hun verwekkers:

- Viraal
 - o Poliovirus
 - o Pokken
 - o Coronavirussen/ SARS
 - o Crimeo-Congo Ebola/ Marburg/ Lassa
 - o Gele Koorts
 - o Rabiës
 - o West Nile-virus
- Bacteriëel
 - o Difterie
 - o Pest
 - o Antrax
 - o Cholera
- Prionen
 - o Creutzfeld Jacob (v)

Van de niet-melding-plichtige ziekten of hun verwekkers:

- Viraal
 - o Chikungunya
 - o Cowpox virus infecties
 - o Dengue
 - o Tickborne encefalitis
 - o Hendravirus
 - o Nipahvirus
 - o Poxvirus (mammal borne)
- Bacteriëel
 - o Tularemie
- Parasitair
 - o Leishmaniasis
 - o Echinococcose

Gemaakte keuze:

- pathogenen waarvoor minder elementen uit het referentiepakket nodig lijken te zijn, zijn de boven genoemde m.u.v. pokken, polio en difterie enerzijds en Leishmaniasis en Echinococcose anderzijds (zie onder).
- Pokken werd in 1980 door de WHO als geëradiceerd verklaard. Pokken zou wel gediagnosticeerd moeten kunnen worden als het b.v. door bioterrorisme geïntroduceerd zou worden.
- Op polio en difterie is een meer uitgebreide referentiefunctie van toepassing, omdat het gaat om pathogenen waartegen is gevaccineerd in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)
- Voor Leishmaniasis en voor Echinococcose is niet de laboratoriumdiagnostiek het probleem, maar de ervaring in het beoordelen van preparaten en het inschatten van de klinische implicaties. De klinische en epidemiologische expertise wordt

gevonden in de afdelingen Tropische Geneeskunde. Hier is geen sprake van een laboratorium referentiefunctie, maar van een klinische referentiefunctie.

Weinig voorkomende infectieziekten

In deze groep zitten de verwekkers van infectieziekten die met enige regelmaat vóórkomen bij patiënten in Nederland, maar ook niet zo vaak dat diagnostiek hiervoor tot de routine van ieder laboratorium hoort. Een aantal laboratoria zal de diagnostiek voor deze verwekkers in huis hebben. Een uitbraak van mens-op-mens (w.o. mazelen, rubella) of vanuit een dierreservoir (w.o. brucellose, leptospirose en psittacose) is bij deze verwekkers mogelijk en om die reden zijn deze infectieziekten of hun verwekkers vrijwel alle melding-plichtig. Adequate diagnostiek en surveillance in het veld is nodig, geruggesteund door een Referentie laboratorium of Expertise Centrum. De wisselwerking tussen het Referentie Laboratorium/ Expertise Centrum met het veld is veel groter dan bij de zelden of nooit voorkomende "import-pathogenen" (in dit verband behoort malaria niet tot die groep, omdat het wel regelmatig wordt gezien, maar niet vaak genoeg voor veel laboratoria om voldoende ervaring op te bouwen in de diagnostiek). Regelmatig hebben de laboratoria in het veld een deel van de diagnostiek operationeel (serologie bij rubella of een sneltest bij malaria). Brucella en Clostridium tetani zijn relatief makkelijk te kweken.

Bij deze groep infectieziekten is meestal ondersteuning noodzakelijk van een laboratorium met een referentietask met meer onderdelen van de referentiefunctie in huis dan bij de "import-pathogenen". Daarnaast heeft het referentie laboratorium/ expertise centrum bij deze groep ook vaker een kwaliteitondersteunende functie naar het veld toe voor wat betreft de gebruikte diagnostische methoden. Het gaat hier om:

Melding-plichtige ziekten of hun verwekkers:

- Viraal
 - o Mazelen
 - o Rubella
 - o Hantavirus
- Bacterieel
 - o Brucellose
 - o Leptospirose
 - o Tetanus
- Parasieten
 - o Trichinella spiralis
 - o Malaria
- Chlamydia
 - o Psittacose

Niet-melding-plichtige ziekten of hun verwekkers:

- Bacteriëel
 - o Botulisme
- Rickettsia
 - o Rickettsiose

Gemaakte keuze:

- voor de gehele groep van "weinig voorkomende infectieziekten" van de lijst is het benoemen van een referentielaboratorium of een expertise centrum voor het desbetreffende pathogeen zinvol m.u.v. tetanus en malaria.

- De voor deze groep benodigde referentiefunctie is meestal meer uitgebreid dan voor de groep "import-pathogenen" en heeft vanwege de wisselwerking met het veld ook vaker de taak de kwaliteit van de diagnostiek te ondersteunen.
- Voor Leptospirose lijkt de reeds bestaande status van Referentie Laboratorium gerechtvaardigd. Voor de overige pathogenen uit deze groep lijkt een benoeming tot Expertise Centrum voor het desbetreffende pathogeen adequaat.
- Voor tetanus levert de diagnostiek geen probleem op voor de laboratoria microbiologie in het veld. Typering e.d. hebben bij deze pathogeen geen meerwaarde. Registratie van de aangifte zou volstaan om tetanus te vervolgen.
- Voor malaria is niet de laboratoriumdiagnostiek per se het probleem, maar de ervaring in het beoordelen van preparaten en het inschatten van de klinische implicaties. De klinische en epidemiologische expertise wordt gevonden in de afdelingen Tropische Geneeskunde. Hier is geen sprake van een laboratorium referentiefunctie, maar van een klinische referentiefunctie.

Veel voorkomende infectieziekten of verwekkers

Voor een aantal veel voorkomende pathogenen lijkt een nationaal referentie laboratorium functioneel. De laboratoria in het veld hebben behoefte aan bevestiging van een laboratorium diagnose, vaak vragen zij een nadere typering of willen zij hun bevindingen kunnen plaatsen in een nationale en internationale context. Vanaf het centrale gezichtspunt is soms alleen inzicht te krijgen in de staat van de desbetreffende infectieziekte door een nationale surveillance structuur te hebben.

De surveillance van resistentie tegen antibiotica kent een eigen problematiek. Niet de laboratorium methodologie of de schaarste aan gegevens zijn hierbij relevant, maar de veelheid van gegevens, waarbij de noemer in de vergelijking moeilijk is vast te stellen en de veelheid van gegenereerde gegevens alleen waarde heeft in hun context en ontdaan is van duplicatuur. Moleculair is er op het terrein van resistentie nog veel te onderzoeken.

Voor enkele pathogenen is wel een referentiefunctie gewenst, maar is er geen overeenstemming over de beste diagnostiek en is er geen "primus inter pares". Bij deze pathogenen is consensus beraad een eerste stap in de goede richting.

Gemaakte keuze:

- Een Nationaal Referentie Laboratorium wordt aangewezen voor:
 - o Influenzavirus
 - o Norovirus
 - o Clostridium difficile
 - o Legionella
 - o Meningitis verwekkers
 - o MRSA
 - o Mycobacterium tuberculosis
 - o Salmonellosis
- Expertise centra worden benoemd voor:
 - o Bordetella pertussis
 - o Campylobacter
 - o BRMO's (Bijzonder Resistente Micro-organismen, waaronder ESBL)
 - o Groep A Streptococci
 - o STEC

- Bofvirus
 - Hepatitis A
 - Humaan Papilloma virus
 - Listeria
- Voor Lyme en Q-koorts is het traject van consensus beraad de eerst aangewezen weg
 - Voor Giardia en Cryptosporidiën geldt hetzelfde als voor malaria. Het gaat hierbij niet zozeer om de laboratoriumfunctie als de daarbij horende klinische en epidemiologische expertise.

1.9 Lijst van Referentie laboratoria, Expertise centra en hun pathogenen

In tabel 1 zijn de pathogenen weergegeven waarvoor een referentiefunctie zinvol geacht wordt op basis van eerder genoemde argumenten (de lijst van melding-plichtige ziekten en de ECDC lijst).

In oranje zijn de pathogenen aangegeven waarvoor een internationale referentiefunctie bestaat (EUR). In paars is aangegeven voor welke pathogenen een Nationaal Referentie Laboratorium zinvol wordt geacht (NatRef) en in lichtgroen voor welke pathogenen een Expertise Centrum aangewezen is (ExpC). In geel is aangegeven voor welke micro-organismen een Consensus model wordt gehanteerd (Consensus).

Suggesties voor laboratoria staan vermeld. De namen moeten echter als niet meer dan een oriëntatie worden beschouwd om een indruk te krijgen van de huidige verdelingen van werk. De te benoemen Wetenschappelijke Commissie dient zich over ieder item uit te spreken. Het daarachter genoemde takenpakket van het Referentie Laboratorium of het Expertise Centrum is in grote lijnen aangegeven, maar moet per item worden vastgelegd.

Aangegeven is of een micro-organisme zelden of nooit (-), weinig (+) of endemisch (+++) is in Nederland.

Tabel 1. Micro-organismen waarvoor een referentiefunctie nu of in de toekomst nodig is, gebaseerd op de melding-plichtige ziekten en de ECDC surveillance lijst, gekoppeld aan de gewenste referentiefuncties A t/m J en de status van het laboratorium (Eur = Internationaal Referentie Laboratorium, Natref = Nationaal Referentie Laboratorium, ExpC = Expert Centrum, Consensus = expertise verdeeld over meerdere laboratoria) Geïndexeerd is op de frequentie van vóórkomen (+++ = endemisch, + = weinig, - = import of afwezig)

-/ +/ +++	Ref functie EUR/ NatR/ ExpC/ geen	Aangifteplichtig	ECDC disease specific programmes	Instituut	Doel
-	Consensus		Leishmaniasis	AMC/ LUMC/ Nijmegen	ABC
+	Consensus	Malaria	Malaria (VHF group)	AMC/ LUMC/ Nijmegen	ABC
+	Consensus	Psittacose		Sittard/ AMC/ St Antonius Nieuwegein	ABC
+++	Consensus		Lyme disease	Groningen/ Izore/ VU/ UMCU/ OLVG/ LUMC/ LIS	ABC
+++	Consensus		VRE	ISIS/AR RIVM-LIS/ EPI- SWAB	ABC
	Consensus	Q-Koorts	Q-koorts	JBZ/ CWZ/ Radboud/ PAMM/ RIVM-LIS-LZO/ Antonius Nieuwegein/ UMCU/ UMC Maastricht/ Tilburg	ABC
+++	Consensus		HIV/AIDS	MML's	ABC
+++	Consensus		Varicella	MML's	ABC
+++	Consensus	Hepatitis B-virus	Hepatitis B	RIVM-LIS /GGD A'dam/ R'dam	ABC
+++	Consensus	Hepatitis C-virus	Hepatitis C	RIVM-LIS/ MML's	ABC

+++	Consensus		Carbapenemase prod. Enterobacteriaceae	UMCU/ RIVM-LIS/ ISIS/AR / EPI-SWAB	ABC
+++	Consensus		Giardia en Cryptosporidium	RIVM-LIS/ LUMC/ Nijmegen	ABC
+++	Consensus		Campylobacteriosis	RIVM-LIS/ MML's	ABC
-	Consensus		Echinococcose	RIVM-LIS-LZO/ LUMC/ AMC/ Havenziekenhuis	ABC
-	EUR	Virale haemorrh. koorts	Crimeo-Congo/Ebola/ Marburg/ Lassa (VHF)	Hamburg/ Erasmus MC	ABCDEFGHIJ
-	EUR	Coronavirussen/ SARS		RIVM-LIS	ABCDEFGHIJ
-	EUR	Pokken		RIVM-LIS	ABCDEFGHIJ
-	EUR	Poliovirus	Poliovirus	RIVM-LIS	ABCDEFGHIJ
+	EUR	Leptospirose	Leptospirose	KIT-Amsterdam	ABCDEFGHIJ
+++	ExpC	Chlamydia trachomatis including LGV	VuMC		ABCDEFGH
+	ExpC		Botulisme	CVI	ABCDEFGH
-	ExpC		Chikungunya	Erasmus MC/ RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC		Cowpox virus infections	RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC		Dengue (VHF group)	Erasmus MC/ RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC	Gele Koorts	Gele Koorts (VHF group)	Erasmus MC	ABCDEFGH
-	ExpC		Poxvirus (mammal borne)	RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC		Tickborne encephalitis	Erasmus MC/ RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC	West Nile-virus	West Nile-virus	Erasmus MC/ RIVM-LIS	ABCDEFGH
+	ExpC	Hantavirus infectie	Hantavirus / Puumala, Sin Nombre (VHF)	Erasmus MC/ RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC		Hendravirus infections	Hamburg	ABCDEFGH
-	ExpC		Nipahvirus	Hamburg	ABCDEFGH
+++	ExpC		MDR Acinetobacter	ISIS/AR RIVM-LIS/ EPI-SWAB	ABCDEFGH
+++	ExpC		MDR Pseudomonas	ISIS/AR RIVM-LIS/ EPI-SWAB	ABCDEFGH
+++	ExpC		Gonorrhoea	Amsterdam	ABCDEFGH
+++	ExpC	Shigellose	Shigellose	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+++	ExpC		Lues including congenital	RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC	C. diphtheria	C. diphtheria	RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC	Cholera	Cholera	RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC	Pest	Pest	RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC		Tularemie	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+	ExpC	Mazelenvirus	Mazelenvirus	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+	ExpC	Rubellavirus	Rubellavirus	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+	ExpC	Tetanus	Tetanus	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+++	ExpC	Groep A Streptococcen		RIVM-LIS	ABCDEFGH
+++	ExpC	Bofvirus	Bofvirus	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+++	ExpC	Hepatitis A-virus	Hepatitis A-virus	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+++	ExpC		Toxoplasmose	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+++	ExpC		Rotavirus	RIVM-LIS	ABCDEFGH
+++	ExpC		Yersiniose	RIVM-LIS	ABCDEFGH
-	ExpC	Rabiës	Rabiës	Erasmus MC	ABCDEFGH
-	ExpC	Aviaire Influenza		RIVM-LIS/ Erasmus MC	ABCDEFGH

+	ExpC		Ricketssia	RIVM-LIS/ Erasmus MC	ABCDEFGH
+++	ExpC	STEC O157	STEC /VTEC	RIVM-LIS/ nVWA	ABCDEFGH
+++	ExpC	Listeria	Listeriose	RIVM-LIS/nVWA/ RLBM	ABCDEFGH
+	ExpC	Trichinella spiralis	Trichinose	RIVM-LIS-LZO	ABCDEFGH
+	ExpC	Brucellose	Brucellose	RIVM-LIS-LZO	ABCDEFGH
-	ExpC	Antrax	Antrax	RIVM-LZO/ CVI	ABCDEFGH
-	ExpC	Creutzfeld Jacob (v)	Creutzfeld Jacob (v)	VUmc Amsterdam	ABCDEFGH
+++	ExpC		Humaan papilloma virus	VUmc Amsterdam	ABCDEFGH
+++	Natref		ESBL	ISIS/AR UMCU/ RIVM-LIS/ EPI-SWAB	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	C.difficile O27	Clostridium difficile	LUMC	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	H. influenza B	H. influenza B	NRBM	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	N. meningitidis	N. meningitidis	NRBM	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	S. pneumoniae	S. pneumoniae	NRBM	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	Influenzavirus	Influenzavirus	RIVM-LIS/ Erasmus MC	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	M. tuberculosis	M. tuberculosis	RIVM-LIS	ABCDEFGHIJ
+++	Natref		Norovirus	RIVM-LIS	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	B. pertussis	B. pertussis	RIVM-LIS	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	MRSA	MRSA	RIVM-LIS/ TypeNed	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	Salmonella invasief	Salmonellosis	RIVM-LIS/ nVWA	ABCDEFGHIJ
+++	Natref	Legionella	Legionella	Streeklaboratorium Kennemerland	ABCDEFGHIJ
++	Natref		Schimmel resistentie	UMCN Nijmegen	ABCDEFGHIJ

Legenda kolom "doel"

- A. de "state of the art" van het (deel-)gebied laboratorium diagnostiek in huis
- B. confirmatie, typering, onderzoek
- C. primus inter pares op het (deel-)gebied van de referentiefunctie./ bijscholing
- D. validatie van diagnostische tests.
- E. centrum van een netwerk van contacten, nationaal en internationaal
- F. actieve laboratoriumsurveillance nationaal en internationaal, gekoppeld aan epidemiologische surveillance
- G. beheert en onderhoudt de collectie van referentiematerialen
- H. adviezen en technische ondersteuning aan beleidsmakers
- I. technische en wetenschappelijke ondersteuning van laboratoria in het veld.
- J. laboratoriumondersteuning bij een uitbraak.

Gemaakte keuze:

- de in tabel 1 genoemde laboratoria kunnen een leidraad zijn voor de Wetenschappelijke Commissie die een laboratorium voordraagt als Nationaal Referentie Laboratorium of als Expert Centrum.
- Enkele laboratoria hadden al eerder een status als Internationaal Referentie Laboratorium verworven
- Voor een aantal pathogenen is (nog) geen "primus inter pares" aan te wijzen en moeten de gewenste functies vooralsnog in een consensus model benaderd worden.

1.10 Benoeming Referentie Laboratoria en Expertise Centra

Er kan geen formele status bestaan zonder een formele benoeming. Het ligt in de rede dat het CIB de instantie is die een laboratorium de status geeft van Nationaal Referentie Laboratorium voor een bepaald micro-organisme(n). Het lijkt voor de hand te liggen dit voor de benoeming van de Expertise Centra ook zo vast te stellen. De benoeming is in een contract vastgelegd. Het Referentie Laboratorium en het Expertisecentrum moeten echter geaccepteerd zijn in "het veld". Het heeft weinig zin om een referentiefunctie uit te oefenen zonder dat gegevens, stammen, sera en materialen aangeleverd worden door de welwillende microbiologische laboratoria in het veld. De NVMM geeft de erkenning aan de benoeming van het CIB.

- Het RIVM/CIB benoemt een laboratorium als Nationaal Referentie Laboratorium of als Expertise Centrum
- De NVMM geeft erkenning aan de benoeming door het CIB.

Het Nationaal Referentie Laboratorium voldoet aan alle in dit rapport gestelde eisen tenzij er in de overeenkomst een uitzondering wordt gemaakt. Van ieder Expertise Centrum wordt individueel vastgesteld en vastgelegd welke deeltaken van het volledige pakket zij gaat uitoefenen. De keuze van de deeltaken is gebaseerd op de mogelijkheden van een laboratorium en er kunnen meerdere Expertise Centra zijn voor hetzelfde micro-organisme. Een leidraad bij de keuze van Expertise Centra is om, zonder een volledig referentie laboratorium in te hoeven richten, toch de gegevens te kunnen verwerven die nodig zijn voor de nationale (het CIB) en de internationale (ECDC) Openbare Gezondheidszorg.

Zowel het Referentie Laboratorium als het Expertise Centrum moeten voor de aan hen toegewezen functies de "state of the art" laboratorium deskundigheid in huis en operationeel hebben. De laboratoria hebben technieken die "de anderen" niet hebben. De status van "primus inter pares" moet duidelijk zijn.

De structuur en het kunnen uitoefenen van de referentiefuncties door de Referentie Laboratoria en de Expertise Centra moet financieel worden ondersteund voor een aantal jaren, gekozen is voor 4 jaar met de mogelijkheid tot verlenging. Een referentielaboratorium functioneert ook als een "gewoon" laboratorium en er zal altijd sprake zijn van een zekere interactie met de gewone laboratorium functies van het eigen lab en van andere laboratoria in het vakgebied.

De kwaliteit van de referentiefuncties wordt bewaakt door periodieke visitaties door een commissie die is samengesteld uit deskundigen van andere referentielaboratoria of expert centra.

Overwegingen bij de keuze voor een benoeming

Na het vaststellen van de eisen waaraan een referentielaboratorium dan wel een expertise centrum moet voldoen volgt de benoemingsprocedure. In die procedure moeten verschillende invalshoeken gewogen worden die alle bijdragen aan het maken van een keuze:

Status en verantwoordelijkheid

- een laboratorium heeft de formele verantwoordelijkheid gekregen voor het monitoren van bepaalde pathogenen
- een laboratorium heeft internationaal de status van referentie laboratorium

- een laboratorium voert al langere tijd de facto een referentiefunctie van een bepaald micro-organisme of groep micro-organismen uit
- een laboratorium wordt in den lande als de primus inter pares gezien

Laboratorium capaciteit

- het referentielaboratorium dan wel het expertise centrum moet de referentiefunctie makkelijk kunnen inpassen in zijn andere functies of activiteiten. Het laboratorium heeft de noodzakelijke apparatuur en benodigde infrastructuur in huis

Continuïteit

- de uitvoering van de referentiefunctie vraagt om continuïteit. Afhankelijk van de gevraagde referentiefunctie zou de referentiefunctie langer dan één contractperiode uitgeoefend moeten kunnen worden

Samenhangende groepen van pathogenen

- een aantal pathogenen "horen" bij elkaar. De referentiefunctie voor een samenhangende groep van pathogenen zou aan één laboratorium toegewezen kunnen/ moeten worden

Zoönosen

- de zoönosen incorporeren per definitie meerdere raakvlakken, waaronder de veterinaire en de humane geneeskunde. Bij het uitoefenen van de referentiefunctie zijn contacten en dwarsverbanden hiertussen van wezenlijk belang ¹⁰

Pragmatische argumenten

- weinig frequent of nog niet in het land voorkomende pathogenen zullen geen of nauwelijks belangstelling voor een referentiefunctie daarin uitlokken. Het nationale referentie laboratorium (RIVM/CIb) is de laatste toevlucht

Bronnen van de te verzamelen gegevens

- de bronnen (MML's) van de gegevens die voor een referentiefunctie worden gebruikt zijn de basis van die functie. Bij iedere benoeming tot referentielaboratorium of expertise centrum dient hiermee rekening te worden gehouden. Er moeten afspraken gemaakt kunnen worden hoe de bron(-nen) de hun toekomstige waardering voor hun bijdrage ontvangen.

1.11 Benoemingsprocedure

De directeur van het CIB benoemt een laboratorium tot Nationaal Referentie Laboratorium of Expert Centrum op voordracht van een Wetenschappelijke Commissie waarin tevens vertegenwoordigers van de NVMM zitting hebben. Het laboratorium wordt benoemd voor een periode van 4 jaar.

1.12 Evaluatie/ Visitatie Referentie laboratoria en Expertise Centra

De in te stellen Wetenschappelijke Commissie draagt zorg voor de evaluatie aan het einde van de contractperiode en beoordeelt de tussentijdse rapportages waaronder het jaarverslag.

1.13 Financiële ondersteuning

Een Nationaal Referentie Laboratorium wordt financieel ondersteund door het CIB (kosten voor bepalingen en reagentia en analytische ondersteuning). Van het Referentie laboratorium wordt verwacht dat de logistieke en infrastructuur aanwezig is. Het referentie laboratorium heeft naast zijn referentietask ook een eigen taak als klinisch microbiologisch laboratorium. Eenzelfde formule zal toegepast worden ter ondersteuning van een Expert Laboratorium.

1.14 Jaarrapportage en tussenrapportages

Naast de informatiestroom die behoort bij de referentiefunctie maakt ieder Nationaal referentie Laboratorium en ieder Expert Centrum een jaarverslag ten behoeve van het CIB. Het jaarverslag zal ook toegestuurd worden aan alle laboratoria die hebben bijgedragen aan de respectievelijke referentielaboratoria en expert centra.

1.15 Slotopmerkingen

Alhoewel het generieke model voor referentie laboratoria en expertise centra beoogt relaties en afspraken helder te maken en goed vast te leggen, zodat de verwachtingen van alle partijen identiek aan de werkelijkheid zullen worden, moet benadrukt worden dat samenwerking tussen alle belanghebbenden het sleutelwoord is voor het functioneren van een dergelijke structuur. Alle belanghebbenden, van inzender van materialen tot degenen die de gegevens gebruiken ten behoeve van de nationale en internationale openbare gezondheidszorg, dienen zich te realiseren dat "feed" en "feed-back" een onlosmakelijk duo horen te zijn.

Bijlage 1

Beschrijving van de organisatie van referentielaboratoria en expert centra in het buitenland

Engeland

In Engeland heeft de Health Protection Agency (HPA) een doelstelling (to protect the community (or any part of the community) against infectious diseases and other dangers to health), die dicht bij die van het CIB ligt. De HPA heeft de regie over een netwerk van Referentie Laboratoria, waarbij het nationale laboratorium, het Centre for Infections, in Colindale, vergelijkbaar is met dat van het CIB.

De referentielaboratoria van de HPA beperken zich soms tot één species (Leptospira Reference Unit, National Mycobacterium Reference Laboratory, Meningococcal Reference Laboratory) of een ziektebeeld veroorzaakt door een diverse groep van verwekkers (Laboratory of Gastrointestinal Pathogens, Respiratory and Systemic Infection Laboratory).

Het Centre for Infections in Colindale herbergt zelf een aantal Referentie Laboratoria waarvan enkele tevens WHO Collaborating Centre zijn.

Daarnaast is er een Regional Microbiology Network dat bestaat uit 8 regionale microbiologie laboratoria, die tezamen met 37 ziekenhuislaboratoria het laboratorium netwerk vormen. Deze laboratoria hebben geen referentiefunctie, maar ondersteunen de laboratoriumdiagnostiek van de openbare gezondheidszorg door laboratoriumdiagnostiek in huis hebben die niet gedaan wordt in de kleinere laboratoria. De laboratoria in het regionale netwerk zijn in het algemeen de grote universiteitslaboratoria. Relevant is dat deze laboratoria ingeschakeld worden bij grote uitbraken en voor typering voor zover dat niet gedaan wordt door de Referentie Laboratoria.

Frankrijk

In Frankrijk is de structuur van de "Centres Nationaux de Référence" (CNR) gebaseerd op een wetgeving voor het Institut de Veille Sanitaire (InVS) waarin is vastgelegd dat referentiefuncties uitgevoerd worden door een netwerk van referentielaboratoria die gehuisvest zijn in research- en opleidingsinstituten. Het EPI en LCI zijn de Nederlandse tegenhanger voor het InVS. Het InVS valt direct onder de Minister van Gezondheidszorg en heeft als motto: "surveiller, alerter, prévenir". Het uitvoerende laboratoriumwerk wordt voor een deel gedaan door het Institut Pasteur dat 21 van de in totaal 49 CNR's onder haar hoede heeft in een netwerk (Service de Coordination des Centres de référence). Daarnaast zijn er 31 laboratoires associés. Van dit netwerk worden 21 CNR's en 2 laboratoires associés administratief bestuurd door het Institut Pasteur in Parijs. Een laboratoire associé vervult de taken voor een CNR. Een CNR doet geen eerstelijns diagnostiek.

Een CNR wordt "benoemd" voor een periode van 4 jaar door een commissie van 11 deskundigen van wie 2 buitenlanders plus 3 vertegenwoordigers van de GGD of van het Ministerie van Gezondheidszorg. Er kan gesolliciteerd worden naar de functie van CNR voor een pathogeen die relevant is voor de openbare gezondheidszorg.

Er zijn voor iedere pathogeen criteria opgesteld waaraan een CNR moet voldoen.

De taakstelling voor een CNR is:

- Microbiologische expertise (identificatie, typering, gevoeligheidsbepalingen, beheer van stamcollectie, informatie, training en maken van technische richtlijnen).

- Epidemiologische surveillance in samenwerking met het Institut de Veille Sanitaire bij uitbraken, karakterisering van stammen, epidemiologisch onderzoek. Ten behoeve van de surveillance zit het CNR in een internationaal netwerk.
- "Early warning" functie bij een verhoogde incidentie en in het detecteren van nieuwe pathogenen, weinig vóórkomende of "re-emerging" infecties. Tevens worden de internationale cijfers op dit terrein gevolgd.
- Het CNR heeft een adviesfunctie aan de minister van Volksgezondheid en openbare gezondheidszorg instanties. Daarnaast verleent het technische ondersteuning aan professionals in de gezondheidszorg.

Een commissie van deskundigen beoordeelt op papier alle applicaties waarbij gebruik gemaakt wordt van een set van beoordelingscriteria. Er wordt geen bezoek gebracht aan een lab.

Het Franse netwerk van CNR's plus de daaraan geassocieerde labs worden door het InVS jaarlijks financieel ondersteund met 9 miljoen Euro. De CNR's worden jaarlijks geëvalueerd door het InVS.

Duitsland

Duitsland heeft 16 Referenzzentren (NRC's), benoemd voor 3 jaar. Deze worden financieel ondersteund door het Ministerie voor Volksgezondheid via het Robert Koch Institut (RKI) met een budget van 2.173.000 Euro in 2008. De NRC's zijn zowel competent in microbiologie als in epidemiologie. De NRC's worden systematisch geëvalueerd. Naast de NRC's zijn er 49 Expertenlaboratorien, eveneens benoemd voor 3 jaar, maar zonder financiële ondersteuning en zonder systematische evaluatie. Voor vele micro-organismen is geen NRC benoemd en is geen Expertenlabor beschikbaar ¹¹.

De taken van een NRC zijn gedefinieerd als:

- Verbeter diagnostische methoden, inclusief standaardisatie
- Moleculaire typering
- Beheer referentie stammen
- Advies functie
- Coöperatie met referentie laboratoria van andere landen en de WHO
- Analyse van data ten behoeve van de epidemiologie
- Laboratorium ondersteuning bij uitbraken
- Surveillance resistentie
- Rapportage en advisering van het Robert Koch Institut

De referentie functies worden uitgeoefend door zowel universitaire laboratoria als enkele perifere laboratoria, maar ook door het RKI zelf. Een aparte commissie, de Commissie voor de Epidemiologie van Infectieziekten (CIDE) evalueert de NRC's. Het NRC rapporteert jaarlijks over zijn activiteiten en het wordt jaarlijks geëvalueerd door 2 auditoren. Daarnaast wordt de gehele structuur van NRC's jaarlijks door 3 auditoren uit andere landen beoordeeld. Er wordt gesolliciteerd naar de functie van NRC. De CIDE selecteert en benoemt.

Zweden

Zweden heeft het Smittskyddsinstitutet (SMI) dat de epidemiologische situatie op het gebied van infectieziekten monitort. Van de 35 laboratoria voor microbiologie zijn er 7 universitair. Er zijn 7 P3 labs en 1 P4 lab. Er zijn geen Nationale Referentie Labs als zodanig benoemd. Het SMI doet rondzendingen t.b.v. kwaliteitscontrole, beheert een stammen bank en werkt samen met de Swedish Emergency Management Agency (KBM).

In 1990 werden een aantal referentiefuncties gedefinieerd, maar bij evaluatie in 2004 werd geoordeeld dat het referentiefunctie systeem nogal wat zwakke plekken vertoonde. In 2008 was dat proces nog niet wezenlijk verbeterd.

België

Tot september 2010 was de erkenning van referentielaboratoria in België voor de meeste infectieuze ziekten niet bij wet geregeld¹². Er bestaan wel referentielaboratoria zoals het Aids Referentielaboratorium (ARL), het Nationaal Referentiecentrum voor Mycobacteriën en het referentielaboratorium voor seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's), alle onderdeel van het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) te Antwerpen, maar voor zover het laboratorium niet ook als WHO Collaborating Centre functioneerde was dit niet vastgelegd.

Het Belgische Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) besloot om in samenwerking met het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV-ISP) tot een gestructureerde benoeming en financiering van microbiologische referentiecentra te komen, waarbij de selectie van een referentiecentrum zal gebeuren op basis van een vastgestelde procedure en het advies van het Medisch-Technisch Adviesorgaan (MTAO).

Het MTAO is samengesteld leden van verschillende disciplines:

- één vertegenwoordiger van het RIZIV
- 7 experts in infectieziekten, epidemiologie, microbiologie en volksgezondheid waarbij elke universiteit wordt vertegenwoordigd
- één lid van het Instituut voor Tropische Geneeskunde
- één lid van de Hoge Gezondheidsraad
- 4 leden die behoren tot de diensten van de overheden bevoegd voor volksgezondheid
- 4 niet-universitaire experts, voorgedragen door de niet-universitaire laboratoria die deelnemen aan het peil-laboratoria-netwerk georganiseerd door de OD Volksgezondheid en Surveillance van het WIV
- 4 niet-universitaire experts, voorgedragen door de representatieve beroepsverenigingenexperts voorgedragen door het verzekeringscomité van het RIZIV
- buitenlandse experts.

Elk openbaar of privaat laboratorium voor klinische biologie, elke academische instelling of elk onderzoeksinstituut kan zich individueel of in associatie met andere laboratoria kandidaat stellen als het laboratorium voldoet aan de wettelijke normen en regelgevingen. Indien gewenst kunnen meerdere laboratoria zich verenigen in één consortium dat referentiecentrum zal zijn voor een welbepaalde pathogeen (of groep van pathogenen).

Er is een lijst van 40 pathogenen opgesteld om een referentiefunctie voor vast te leggen.

Referentiecentra zullen aangeduid worden voor een duur van 5 jaar. Jaarlijks dient er door de centra een activiteitenrapport en een financieel rapport opgesteld te worden, die zullen dienen als evaluatie.

Het totale budget voor het project inclusief de werving voor 2010 is op 4 miljoen Euro geschat. Aan ieder referentiecentrum zal de eerste 2 jaar een vast jaarlijks bedrag van 45 000 Euro toegekend worden. Dit vast bedrag dient voor de verwezenlijking of het onderhouden van de accreditatie volgens ISO15189, voor het uitvoeren van de taken zoals vermeld in het specifiek lastenboek.

Referenties

1. IGZ rapport. Med. Microbiol labs leveren verantwoorde zorg maar het kan nog beter. 25-11-2008
2. Annette de Boer. Workshop National Reference Centres and Laboratories 7 oktober 2008
3. www.hpa.org
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Core functions of microbiology reference laboratories for communicable diseases. Stockholm: ECDC; 2010.
5. Strategies for disease specific programmes 2010-2013. ECDC Report July 2010
6. Avoort HGAM van der; Binnendijk RS van; Boer J den; Boxman ILA; Bruisten S; Duizer E; Duynhoven YTHP; Ende A van de; Erkens CGM; Giessen AW van de; Giessen J van der; Godeke GJ; Greeff SC de; Hahne S; Herremans MMPT; Heuvelink A; Hof S van; Kimman TG; Koopmans MPG; Kortbeek L; Kremer K; Kuijper EJ; Laar MJW van de; Loon AJM van; Luytjes W; Meijer A; Meijer CJLM; Mooi FR; Neeling H de; Notermans DW; Op de Coul ELM; Peeters MF; Pelt W van; Pinelli E; Plas SM van der; Reimerink J; Reubsaet F; Schouls LM; Schuurman R; Snijders PJF; Soolingen D van; Vennema H; Wannet WJB; Wielinga P; Wijngaard CC van den; Wilbrink B; Wolf F de; Zaaijer HL Boot H (eds). Surveillance van pathogenen in Nederland – Detailkarakterisering van pathogenen die relevant zijn voor de openbare gezondheidszorg 2006. RIVM Rapport 240031001
7. J.F.P. Schellekens, L.M. Kortbeek, J.W. Dorigo-Zetsma, L.M. Wijgergangs. Een inventarisatie van laboratorium diagnostiek van volksgezondheid relevante micro-organismen. 1998. RIVM Rapport 216683001
8. J. Katchaki, L.M. Kortbeek, D.W. Notermans. Een inventarisatie van laboratorium diagnostiek van volksgezondheid relevante micro-organismen. 2007. RIVM Rapport 230071001/2008
9. Richtlijn 2000/54/EG van het Europees Parlement en de Raad van 18 september 2000 betreffende bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk
10. Emerging zoonoses: Early warning and surveillance in the Netherlands, RIVM-rapport 330214002, 2010
11. Eds. Darai, Handermann, Sonntag, Tidona, Zöller Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Springer Verlag Heidelberg Berlin 2009
12. Project voor de financiering van Nationale Referentiecentra voor Humane Microbiologie, Introductie en oproep tot kandidaten. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering en Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (België). September 2010

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl