

REFERENTIE LAB FUNCTIES ERASMUS-MC

Onderbouwing belangstellingsverklaring

Afdeling viroscience

5.1.2e

namens staf unit diagnostiek en unit
research

5.1.2e @erasmusmc.nl

Referentielaboratorium functie

Met dit bericht willen wij graag onze belangstelling aangeven voor een samenwerking als referentie laboratorium voor de komende gunnings-periode voor influenza en andere respiratoire virussen, coronavirussen, arbovirussen, rabies en virale haemorrhagische koortsen (voor overzicht bepalingen zeldzame- en emerging infections zie bijlage 1) Daarnaast hebben we als afdeling een sterke focus op "Disease X preparedness", dus voorbereiding op onbekende uitbraken met vermoedelijke virale etiologie. Die functie wordt niet benoemd maar is internationaal sinds het ontwikkelen van de WHO R&D blueprint wel geadviseerd. Ook daarvoor geven we daarom kort een overzicht van de beschikbare expertise en activiteiten voor de verschillende beoordelingscriteria. Tenslotte noemen we de expertise rondom rabies waarvoor een langjarige samenwerking bestaat met oa RIVM en WUR. Op grond van onderstaande korte beschrijvingen menen wij dat de Afdeling Viroscience van Erasmus MC ruimschoots voldoet aan de beschreven kernfuncties.

Influenza

1. Referentiediagnostiek. De diagnostische tests op basis van rRT-PCR, virus isolatie en serologie worden continue up-to-date gehouden voor alle opkomende humane en animale influenzavirussen. Wij valideren deze tests frequent (aantoonbaar in publicaties) en voeren dagelijks confirmatietests uit voor andere laboratoria en zetten protocollen elders uit, o.a. middels training, meest recent aan de nationale influenza-centra van Noorwegen en België. Wij zijn leidend in het ontwikkelen en doorvoeren van nieuwe testen (bv in de moleculaire diagnostiek, antigenic cartography, vernieuwingen in serologische testen en NGS). Atypische monsters van ernstig zieke patiënten, of bij zoönosen en pandemieën worden door ons getest. Alle in-vitro, ex-vivo, in-silico en diermodellen zijn beschikbaar voor diagnostiek en onderzoek.
2. Wij onderhouden een influenzavirus-collectie van mensen van 1948-2022 en antisera daartegen opgewekt in fretten. Wij hebben historische humane serumbanken van mensen tot geboortjaar voor 1900. Wij onderhouden een influenzavirus-collectie van alle subtypes (H1-H16, N1-N9 uit vogels die middels vogel surveillance up-to-date wordt gehouden. Referentiesera (konijnen) zijn beschikbaar tegen al deze virussen. Wij onderhouden een influenzavirus collectie van alle virussen uit varkens en andere zoogdieren, en hebben serumcollecties daartegen. Wij hebben reverse genetics systemen tegen alle belangrijke virussen. Alle reagentia worden gedistribueerd op verzoek, via EVA en IRD.
3. Wij zijn aantoonbaar een van internationaal toonaangevende influenzavirus onderzoeksgroepen wereldwijd, op basis van publicaties en congrespresentaties (en organisatie van deze congressen) en zijn vanuit onze expertise vaak betrokken bij gepubliceerde expert-opinies. Wij hebben doorlopend een of meerdere PhD trajecten lopen met influenza als centraal onderwerp. Voor zowel Min. VWS, Min. LNV, ECDC, WHO, NIH/CDC zijn wij betrokken bij adviezen over de research agenda, vaccinatie, medicatie, diagnostiek, surveillance, risicoanalyse, training en zijn sturend in de publicaties hierover.
4. Wij maken deel uit van de belangrijke internationale onderzoekssamenwerkingen zoals WHO-GISRS, het (nieuw op te richten) Covid-influenza referentielaboratorium-netwerk van ECDC, de Centers of Excellence of Influenza Research en Response van NIAID/NIH en het FAO/OIE OFFLU netwerk. Wij maken decennialang onderdeel uit, vaak in een coördinerende rol, van EU-researchnetwerken. Wij maken onderdeel uit van alle Nederlandse, Europese, en Globale surveillancenetwerken voor influenza in mensen (WHO, CDC, NIAID) en dieren (OFFLU, EFSA, NIAID).

5. Wij zijn betrokken als wetenschappelijk adviseur bij GISAID
6. Het Nederlandse Nationaal Influenza Centrum is het oudste in de wereld en verhuisde in 1968 van Leiden naar Rotterdam, waar het sinds die tijd – samen met RIVM – succesvol opereert. In die rol werden en wordt tijdens uitbraken, bij zoönosen, tijdens pandemieën en de jaarlijks epidemieën en als onderdeel van de nationale preparedness plannen piek-capaciteit geleverd en technische ondersteuning aan andere laboratoria en tijdens uitbraken. Voorbeelden zijn de 2003 vogelgriep-uitbraak, de 2009 pandemie en recente zoönosen met varkensgriepvirussen.
7. Samenwerking met het RIVM is al jarenlang verankerd door nauwe samenwerking, gezamenlijke promotie trajecten, en gastvrijheidsovereenkomsten.

Coronavirussen (SARS-CoV, MERS-CoV en SARS-CoV-2).

1. Referentiediagnostiek. Wij zijn betrokken geweest bij de initiële identificatie en karakterisatie van SARS-CoV en MERS-CoV, op basis waarvan diagnostische tests zijn ontwikkeld die nu nog steeds als de standaard diagnostiek gelden. Daarnaast zijn in internationaal verband de eerste rRT-PCR tests en (commerciële) serologie tests voor SARS-CoV-2 gevalideerd. De diagnostische tests op basis van rRT-PCR, virus isolatie en serologie worden continue up-to-date gehouden voor deze coronavirussen en we voeren frequent confirmatietests uit voor andere laboratoria (o.a. als WHO referentie lab). Daarnaast zetten we protocollen elders uit, o.a. middels training en dan met name voor MERS-CoV in het Midden Oosten. Wij zijn leidend in het ontwikkelen en doorvoeren van nieuwe testen, zowel wat betreft serologie (inclusief antigenic cartography), als moleculaire diagnostiek (NGS). Atypische monsters van ernstig zieke patiënten of bij zoönosen (o.a. nertsen SARS-CoV-2 en dromedarissen wat betreft MERS-CoV) worden door ons in detail bekeken.
2. Wij onderhouden een coronavirus-collectie van virus isolaten van mensen en dieren, met name wat betreft MERS-CoV en SARS-CoV-2. Er is ruime ervaring in het opgroeien van verschillende coronavirus isolaten, zodanig dat genetische adaptatie niet optreedt. Antistoffen tegen een panel van SARS-CoV-2 virussen zijn opgewekt in konijnen en hamsters. Wij hebben humane serumbanken tegen MERS-CoV en met name SARS-CoV-2 varianten. Wij onderhouden ook virus-collecties van MERS-CoVs die aan de humane luchtwegvirussen gerelateerd zijn. Alle reagentia worden gedistribueerd op speciaal verzoek als WHO collaborating centre, voor onderzoekssamenwerkingen, of via EVAg.
3. Wij hebben aantoonbaar sinds 2003 onderzoekservaring aan coronavirussen (humaan en zoonotisch/pandemisch). Wij hebben doorlopend een of meerdere PhD trajecten lopen met coronavirussen als centraal onderwerp. Via diverse netwerken (Min. VWS, Min. LNV, ECDC, WHO, NIH/CDC) zijn wij betrokken bij adviezen over de research agenda, vaccinatie, medicatie, diagnostiek, surveillance, risicoanalyse, training en waren sturend in publicaties hierover. Voor onderzoek aan deze coronavirussen zijn bovendien vele in-vitro assays (met name organoids), diermodellen en een SARS-CoV-2 reverse genetics systeem beschikbaar.
4. Wij maken deel uit van de top onderzoekssamenwerkingen via WHO (referentie lab) en het (nieuw op te richten) Covid-influenza referentielaboratorium-netwerk van ECDC, de Centers of Excellence of Influenza Research en Response van NIAID/NIH en het FAO/OIE netwerk. Daarnaast maken wij al decennia lang, vaak in een coördinerende rol, onderdeel uit van verschillende EU-researchnetwerken, wat betreft immuniteit tegen en de pathogenese van coronavirussen, voor de ontwikkeling van vaccins. Wij zijn ook vertegenwoordigd in de “coronaviridae” taxonomie/nomenclatuur studiegroep van de ICTV.
5. Wij zijn mede-ontwikkelaars van het Europese COVID-19 open data portal

6. De diagnostische capaciteit binnen Viroscience, voor zowel moleculaire diagnostiek, serologie en kweek is ruimschoots op orde en leverde de surge-capaciteit die met name nodig was in de vroege fase van de COVID-19 pandemie. Voor zowel MERS-CoV als SARS-CoV-2 fungeren we frequent aantoonbaar als referentie-lab voor andere internationale laboratoria. Bijzondere patiënten worden in ons ziekenhuis of in samenwerking met andere ziekenhuizen frequent in detail onderzocht.
7. De samenwerking met het RIVM is verankerd door nauwe samenwerking en gezamenlijke studies.

Andere luchtwegvirussen

1. Referentiediagnostiek. De diagnostische tests op basis van rRT-PCR, virus isolatie en serologie worden continue up-to-date gehouden voor al deze luchtwegvirussen. Wij valideren deze tests doorlopend en voeren frequent confirmatietests uit voor andere laboratoria en zetten protocollen elders uit, o.a. middels training. Wij zijn leidend in het ontwikkelen en doorvoeren van nieuwe testen (recent bijvoorbeeld in de moleculaire diagnostiek en NGS). Atypische monsters van ernstig zieke patiënten worden door ons in detail bekeken. Op deze manier werden ook nieuwe luchtwegvirussen bij ons ontdekt (HMPV, HCoV-NL63, MERS-CoV) en oude getypeerd.
2. Wij onderhouden een luchtwegviruscollectie van mensen die teruggaat in de tijd tot ~1968 en antistoffen die daartegen opgewekt zijn in o.a. muizen, fretten en konijnen (nagenoeg alle lineages, serotypen). Wij hebben humane serumbanken tegen deze luchtwegvirussen, inclusief de varianten daarvan (serotypen, lineages). Wij onderhouden ook virus-collecties van diervirussen die aan de humane luchtwegvirussen gerelateerd zijn. Alle reagentia worden gedistribueerd op speciaal verzoek of via EVAg.
3. Wij hebben aantoonbaar een decennialange onderzoekservaring aan coronavirussen (humaan en zoonotisch/pandemisch) en paramyxo/pneumovirussen (RSV, HMPV, mazelen) en ruimschoots ervaring met diagnostiek en referentiewerk voor rhinovirussen, adenovirussen en paramyxovirussen, hoewel vragen voor rhinovirussen zeldzaam zijn. Via diverse netwerken (Min. VWS, Min. LNV, ECDC, WHO, NIH/CDC) zijn wij betrokken bij adviezen over de research agenda, vaccinatie, medicatie, diagnostiek, surveillance, risicoanalyse, training en waren sturend in vele publicaties hierover. Voor onderzoek aan coronavirussen en paramyxo/pneumovirussen zijn bovendien vele in-vitro en ex-vivo assays en diermodellen beschikbaar en reverse genetics systemen.
4. Wij maken deel uit van de internationale monitoring en onderzoekssamenwerkingen via WHO en het (nieuw op te richten) Covid-influenza referentielaboratorium-netwerk van ECDC. Wij maken al decennialang onderdeel uit, vaak in een coördinerende rol, van EU-researchnetwerken, bijvoorbeeld voor luchtwegvirussen in algemeenheid en immuniteit daartegen, voor de ontwikkeling van antiviralen of vaccins, of voor onderzoek aan specifieke ziekteverwekkers (bv HMPV, RSV, mazelen, coronavirus). Wij zijn vertegenwoordigd in de taxonomie/nomenclatuur studiegroepen "coronaviridae", "paramyxoviridae" en "pneumoviridae" van de ICTV.
5. Hoewel "surge-capaciteit" zelden nodig is voor de genoemde luchtwegvirussen is de diagnostische capaciteit binnen Viroscience, voor zowel moleculaire diagnostiek, serologie en kweek ruimschoots op orde. Wij fungeren frequent aantoonbaar als referentie-lab voor andere internationale laboratoria, in het veld van coronavirussen, rhino/enterovirussen en paramyxo/pneumovirussen. Bijzondere patiënten worden in ons ziekenhuis of in samenwerking met andere ziekenhuizen frequent in detail onderzocht.

Arbovirussen

1. Referentiediagnostiek. Bij Viroscience lopen virusneutralisatietesten voor de meest voorkomende virussen (o.a. JEV, WNV, USUV, TBEV, DENV, YFV, ZIKV, TOSV, SINV, en CHIKV). Daarnaast is er Moleculaire diagnostiek voor alle regelmatig voorkomende arbovirussen (zie bijlage). Zowel agnostische sequencing technieken alsook specifieke technieken (amplicon-based – USUV, WNV, SINV) lopen. ErasmusMC is WHO Collaborating Centre (WHO-CC) Arbovirus and Haemorrhagic Fever Reference and Research, en krijgt zowel nationaal als internationaal diverse verzoeken voor diagnostiek, sequencing en bevestiging.
2. Er zijn uitgebreide serumcollecties van positieve patiënten (via travelclinic, klinische diagnostiek, international onderzoeksstudies) , en – sinds 2016- sera en swabs van wilde en gehouden vogels verzameld voor monitoring arbovirussen.
3. ErasmusMC is actief lid van Europese opkomende paraatheids- en responsnetwerken voor infectieziekten, zoals EVD-LabNet (www.evd-labnet.eu; lid van board), SHARP (<https://sharpja.eu/>), EVA global (<https://sharpja.eu/>; kernpartner). ErasmusMC is betrokken bij het WHO arbovirus netwerk en het EYE-initiatief (uitroeiing van gele koortsepidemieën). ErasmusMC-viroscience is lid van het landelijke WNV Response Team en verantwoordelijk voor arbovirus surveillance bij levende en dode wilde vogels.
4. Er zijn meerdere nationale- en internationale onderzoekssamenwerkingen op het gebied van arbovirussen, zoals ZikAlliance (cohort-gebaseerde Zika-viruscontrole en preventie; <https://zikalliance.tghn.org/>) en DUCAMID (<https://www.nwo.nl/projecten/alwca2016039>). Wij hebben doorlopend een of meerdere PhD trajecten lopen met arbovirussen als centraal onderwerp. Bovendien vormen arbovirussen een belangrijk onderdeel van Horizon202-projecten COMPARE en VEO (<https://www.veo-europe.eu/>). ErasmusMC leidt ook het NWA-project One Health PACT (Predicting Arboviruses Climate Tipping points; <https://www.onehealthpact.org/>), een onderzoekssamenwerking die experts uit verschillende disciplines uit heel Nederland samenbrengt. RIVM is partner in dit netwerk.
5. In 2022 start het Horizon2020-project IDAlert, gericht op de effecten van klimaatverandering op infectieziektenrisico's, met de nadruk op arbovirussen. Deze focus maakt ook deel uit van een van de frontrunnerprojecten van het nieuwe Pandemic and Disaster Preparedness Centre (PDPC; Pandemic & Disaster Preparedness Centre - Convergence Alliance), dat de mogelijkheid biedt om de risico's en mechanismen achter door muggen overgedragen virussen in stedelijke delta's beter te begrijpen.

Rabiës

1. Referentiediagnostiek. De diagnostische tests naar lyssavirussen op basis van rRT-PCR, virus isolatie en serologie (rabies virus neutralisatie conform WHO richtlijnen) worden continue up-to-date gehouden voor klassieke rabies virussen en andere lyssavirussen. Wij valideren nieuwe assays (aantoonbaar in publicaties) en vervullen een consultatieve functie in Nederland bij humane verdenkingen op lyssavirus infecties, en werken hierin samen met LCI (RIVM). Alle humane diagnostiek in Nederland wordt door ons uitgevoerd en wij voeren regelmatig confirmatie diagnostiek uit bij rabiës verdenkingen uit het buitenland (aantoonbaar in publicaties). Veelal is ons doel om bevestigde patiënten goed in kaart te brengen.
2. Wij hebben inmiddels een jaren lange onderzoekservaring in onderzoek naar rabiës en lyssavirussen met een focus op surveillance, pathogenese en immuniteit. We werken op national als international niveau samen met diverse klinische partners en onderzoeksgroepen. Op basis van onze expertise worden we betrokken bij klinische vraagstellingen, uitbraken en national beleid omtrent post expositie profylaxe, vaccinatie en diagnostiek. Wij hebben diverse rabies isolaten van zowel klassieke rabiës virussen, vleermuis rabiës virussen uit

Europa, Azië en Afrika. Vanuit het Erasmus MC wordt het onderzoeksproject Zoonose in the Night geleid, in samenwerking met diverse Nederlandse partners.

3. Er bestaat al een nauwe samenwerking met het RIVM en Lelystad.

Virale hemorrhagische koorts virussen

1. Referentiediagnostiek. Wij hebben een uitgebreid diagnostiek pakket voor zeldzame- en emerging virus infecties, waaronder de belangrijke categorie 4 hemorrhagische koorts virussen (Bijlage 1). Daarnaast is er een standaard protocol voor sampling en metagenoom sequencing van patiënten met ernstige onverklaarde klachten. ErasmusMC is WHO Collaborating Centre (WHO-CC) Arbovirus and Haemorrhagic Fever Reference and Research, en krijgt zowel nationaal als internationaal diverse verzoeken voor diagnostiek, sequencing en bevestiging.
2. Er zijn serumcollecties van positieve patiënten (via de ErasmusMC travelclinic en de travel clinic van het voormalige havenziekenhuis, klinische diagnostiek, internationale onderzoeksstudies).
3. ErasmusMC heeft een hoogwaardig high containment laboratorium met specifiek voor dit doel gebouwde volledig afgesloten bioveiligheidskasten. Alle voorzieningen zijn aanwezig om – indien nodig- uit te breiden is naar volledige PPE met drukpakken.
4. ErasmusMC is actief lid van Europese opkomende paraatheids- en responsnetwerken voor infectieziekten, zoals EVD-LabNet (www.evd-labnet.eu; lid van board), SHARP (<https://sharpja.eu/>), EVA global (<https://sharpja.eu/>; kernpartner).
5. Er is een langlopend onderzoeksprogramma naar bloedingen als complicaties van virale infecties, gericht op het vinden van biomarkers en mogelijke behandelingen.

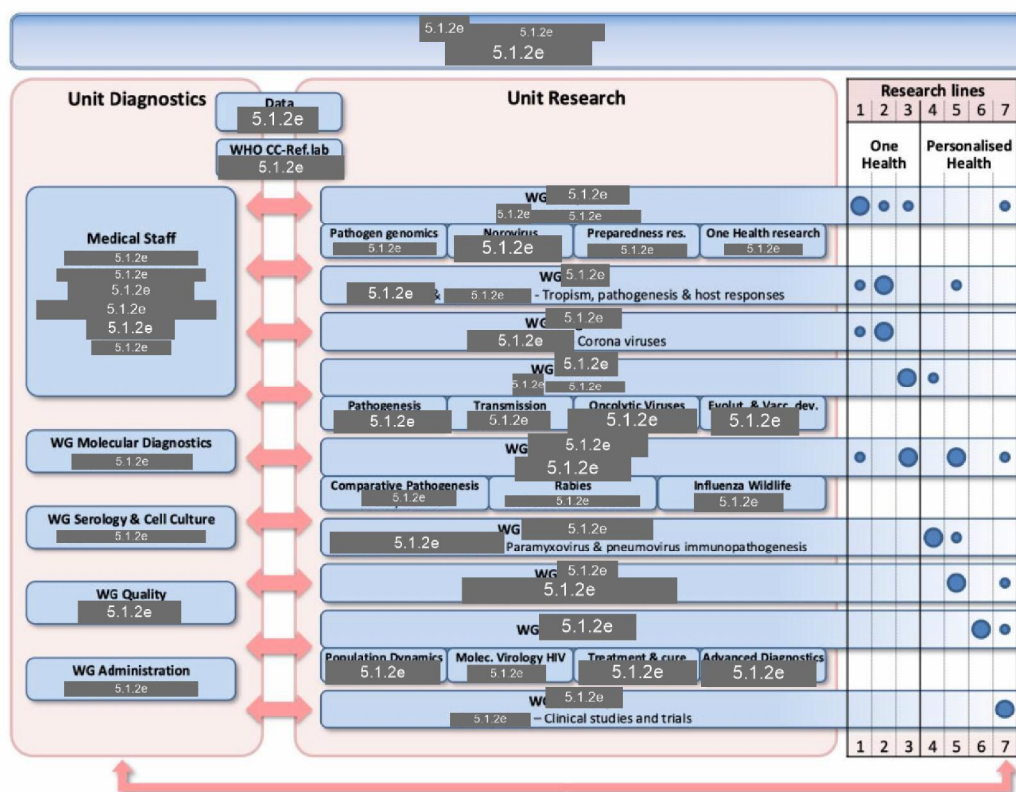
Disease X

1. Referentiediagnostiek. Naast het uitgebreide diagnostiek pakket voor zeldzame- en emerging virus infecties, waaronder de belangrijke categorie 4 hemorrhagische koorts virussen (Bijlage 1) is er een standaard protocol voor sampling en metagenoom sequencing van patiënten met ernstige onverklaarde klachten. ErasmusMC is WHO Collaborating Centre (WHO-CC) Arbovirus and Haemorrhagic Fever Reference and Research, en krijgt zowel nationaal als internationaal diverse verzoeken voor diagnostiek, sequencing en bevestiging.
2. ErasmusMC heeft een historische biobank van grote aantallen klinische monsters, sera, en virus isolaten van patiënten met bekende virale infecties. Voor de referentiefuncties van de WHO zijn er METC toestemmingen voor biobanken van diverse materialen, en voor meer uitgebreide afnames in geval van een zeldzame infectie die mogelijk een bedreiging vormt voor de volksgezondheid. Dit wordt momenteel uitgetest als een van de werkpakketten van het nieuwe klinische netwerk ECRAID dat is gefinancierd als een van de HERA activiteiten. ErasmusMC leidt daarin de werkpakketten “Disease X” en “clinical research preparedness”.
3. ErasmusMC heeft een hoogwaardig high containment laboratorium met specifiek voor dit doel gebouwde volledig afgesloten bioveiligheidskasten. Alle voorzieningen zijn aanwezig om – indien nodig- uit te breiden is naar volledige PPE met drukpakken. Ook heeft ErasmusMC heeft een preparedness protocol voor dierstudies. Dat levert de mogelijkheid om – indien de omstandigheden daar om vragen- zeer snel een beperkt aantal dierstudies te doen.

4. ErasmusMC is actief lid van Europese opkomende paraatheids- en responsnetwerken voor infectieziekten, zoals EVD-LabNet (www.evd-labnet.eu; lid van board), SHARP (<https://sharpja.eu/>), EVA global (<https://sharpja.eu/>; kernpartner).
5. ErasmusMC heeft een aantal EU consortia geleid die werkten aan ontwikkelen van een diversiteit aan sequencing technieken, bioinformatische workflows en de bijbehorende data-infrastructuur. Daarbij werd de basis gelegd voor de huidige EU open data portal en de datahubs die gebruikt worden voor samenwerking in analyses van complexe gegevens. RIVM is partner in deze projecten.
6. ErasmusMC leidt een groot onderzoeksconsortium gericht op ontwikkelen van innovatieve vormen van surveillance, gebruik makend van de combinatie van big data en metagenomic sequencing. RIVM is partner in dit consortium, en er zijn meerdere gedeelde promotie onderzoeken. Onderdeel daarvan is ook de ontwikkeling van de Europese open data infrastructuur voor COVID19 en voor toekomstige infectieziekten crises (<https://www.veo-europe.eu>; <https://www.covid19dataportal.org> ; en <https://by-covid.org>)

Organisatie van de afdeling

Voor informatie over de organisatie, de samenhang tussen de diagnostiek functies, research en referentie lab, de onderzoekslijnen en hun functioneren hebben we als bijlage de beschrijving volgens het KNAW standaard evaluatie protocol (SEP) meegestuurd, met een update die nodig was vanwege het uitstel van de audit door de pandemie (Bijlagen 2 en 3). Deze was een verplicht onderdeel van de periodieke onafhankelijke internationale wetenschappelijke audit waartoe de universiteiten zich gecommitteerd hebben. De commissie heeft de wetenschappelijke kwaliteit van onze afdeling met het predicaat 3x excellent beoordeeld (voor wetenschappelijke kwaliteit, maatschappelijke relevantie en levensvatbaarheid. Zie <https://www.erasmusmc.nl/en/pages/research-quality> onder thema diagnostiek en advies). De afdeling heeft momenteel circa 165 medewerkers, waarvan circa 35 fte diagnostiek.



De unit klinische virologie is onderdeel van de afdeling Viroscience van het Erasmus MC en is ISO15189:2012 (M109) geaccrediteerd. Het werkerterrein van de unit klinische virologie omvat het uitvoeren van virologische diagnostiek, heeft een adviserende en consulterende functie ter ondersteuning van de patiënten behandelingen voor zowel binnen als buiten het Erasmus MC, het ontwikkelen en verbeteren van virologische bepalingen, het doen van wetenschappelijk virologisch onderzoek en het geven van onderwijs. De belangrijkste opdrachtgevers zijn klinische en poliklinische afdelingen van het Erasmus MC, instellingen voor wetenschappelijk en klinisch onderzoek, overige ziekenhuizen en bedrijven. Daarnaast zijn de medewerkers van de afdeling mede verantwoordelijk voor de inrichting van de referentielab functies, die zijn ingebed in een samenwerking tussen de unit research en de unit diagnostiek, om daarmee de noodzakelijke expertise te borgen. In lijn met de (aanvullende) kwaliteitscriteria hebben wij state-of-the-art ML1-ML2-ML3(+)-DM1-DM2-DM3(+) faciliteiten en een diagnostiekcentrum van hoge kwaliteit (geaccrediteerd) en kwantiteit. Er is gezorgd voor continuïteit door alle kritische functies ruim te bezetten. De unit klinische virologie heeft vijf gespecialiseerde consultants arts-microbiologie, twee gespecialiseerde arts-infectiologen (pediatrisch en volwassenen) en twee medisch moleculair microbiologen. Daarnaast zijn er nauwe werkrelaties met de unit research. Voor details, zie de bijgevoegde SEP documenten (bijlagen 2 en 3). In onderstaande tabel staan de productie-gegevens in aantal uitgevoerde bepalingen per discipline weergegeven.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Kweek	2186	782	987	725	6595	3434
Serologie	88965	86984	85550	92608	87729	97666
Moleculaire biologie	78162	70286	81797	77469	319484	256330
Totaal Virologie	171329	160069	170352	172821	413808	357430
Schriftelijke rapportages	58143	54569	56019	57798	269518	225507

Figuur 1: Samenvatting productieoverzicht

Een aantal bepalingen wordt weinig frequent aangevraagd. Dit heeft echter niet geleid tot het niet meer aanbieden van deze bepalingen. Het gaat hier vooral om bepalingen van exotische virussen. Deze blijven wij aanbieden om een hiaat binnen Nederland op te vullen en als verplichting in het kader van de functie als WHO referentie centrum voor arbovirussen en haemorrhagische koortsvirussen. Bijlage 1 geeft een overzicht van de routinematig aangeboden bepalingen.

Bijlagen

Bijlage 1. Pakket bijzondere diagnostiek zeldzame- en emerging infections. Onderstaand pakket betreft de bepalingen die operationeel zijn.

Bijlagen 2 en 3: SEP self assessment en update