

21 oktober 2020



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

**Status laboratorium opschaling voor
moleculaire diagnostiek ten behoeve van
SARS-CoV-2 detectie**

Status per 21 oktober 2020

VERTROUWELIJK

21 oktober 2020

Colofon

© RIVM 2020

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.

RIVM IDS

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

En andere medewerkers

Erasmus MC

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

Contactpersonen:

5.1.2e

RIVM

5.1.2e

[@rivm.nl](mailto:5.1.2e@rivm.nl)

030-

5.1.2e

5.1.2e

RIVM

5.1.2e

[@rivm.nl](mailto:5.1.2e@rivm.nl)

030-

5.1.2e

5.1.2e

RIVM

5.1.2e

[@rivm.nl](mailto:5.1.2e@rivm.nl)

030-

5.1.2e

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

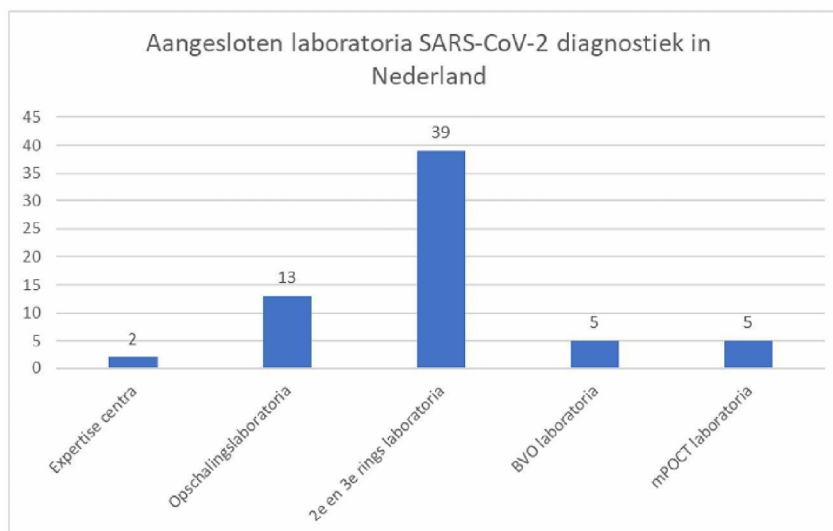
Nederland

www.rivm.nl

1	Inhoudsopgave	
2	Huidige status van laboratoria voor SARS-CoV-2 moleculaire diagnostiek in Nederland	4
3	Panel, runcontroles en sensitiviteitspanel	8
3.1	Methode van scoren	11
3.1.1	EQA panel SARS-CoV-2 RNA	11
3.1.2	Verdunningsreeksen runcontrole RNA	11
3.1.3	EQA panel SARS-CoV-2 heel virus	12
3.1.4	Sensitiviteitsserie SARS-CoV-2 heel virus verdunningsreeks bij het meten van 1 target gen	12
3.1.5	Sensitiviteitsserie SARS-CoV-2 heel virus verdunningsreeks bij het meten van 2 (of meer) targetgenen	12
3.1.6	Verificatiepanel voor Cepheid mPOCT	13
3.1.7	Speekselpanel verdunningsreeks bij het meten van 1 target gen	13
3.1.8	Speekselpanel verdunningsreeks bij het meten van 2 (of meer) targetgenen	14
3.2	Resultaten RNA EQA Panel en verdunningsreeksen RNA runcontroles van de opschalingslaboratoria en expertisecentra	15
3.3	Resultaten RNA EQA Panels en RNA runcontrole verdunnings-reeksen van de 2e en 3e ring laboratoria	17
3.4	Resultaten heel virus EQA panel	20
3.5	Resultaten sensitiviteitspanel	20
3.6	Resultaten verificatiepanel voor Cepheid Xpert® Xpress SARS-CoV-2 mPOCT assay	22
3.7	Resultaten heel virus EQA panel en sensitiviteitspanel voor de HOLOGIC® SARS-CoV-2 assays, Aptima® en Panther Fusion®.	24
3.8	Resultaten speekselpanel	26
4	Status van confirmaties van laboratoria	28
5	Testcapaciteit opschalingslaboratoria, 2e en 3e rings laboratoria en mPOCT laboratoria	31
6	Gebruikte kits en apparatuur tijdens extractie- en PCR-methoden	33
7	Referenties	38

Het RIVM-IDS coördineert een netwerk van opschalingslaboratoria die aan bepaalde vooraf gestelde eisen moeten voldoen^[1,2]. Bij een grote epidemie of pandemie kan dit netwerk ingeschakeld worden om de uitrol van diagnostiek voor te bereiden en de testcapaciteit te vergroten. Het RIVM doet dit vaak samen met een ander expertisecentrum in Nederland. Voor SARS-CoV-2 moleculaire diagnostiek is dit het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC). In het netwerk van opschalingslaboratoria (Engels: Outbreak Assistance Laboratories (OALs)) zijn voor SARS-CoV-2 moleculaire diagnostiek 13 laboratoria vertegenwoordigd. Wordt een epidemie of pandemie zo groot in Nederland dat andere laboratoria ook moleculaire diagnostiek moeten kunnen aanbieden, dan wordt de diagnostiek ook naar andere laboratoria uitgerold. Eerst naar de laboratoria die al routinematig moleculaire diagnostiek in hun pakket hebben (2^e ring) en vervolgens naar laboratoria die dit gaan implementeren, specifiek voor het pathogeen dat de epidemie of pandemie veroorzaakt. Voor SARS-CoV-2 moleculaire diagnostiek zijn dat op dit moment 37 2^e en 3^e rings laboratoria inclusief Sanquin NSS, WBVR Lelystad en GD dieren. Voor het vergroten van de Nederlandse testcapaciteit ten behoeve van SARS-CoV-2 moleculaire diagnostiek, zijn er vijf Bevolkingsonderzoeken laboratoria (BVO) aangesloten aan het netwerk. In verdere stukken van de rapportage zijn de BVO laboratoria bij het netwerk van 2^e en 3^e rings laboratoria gevoegd. Locaties die niet de beschikking hebben over een routinematig moleculair diagnostisch laboratorium, zijn door het beschikbaar komen en gebruik van een moleculaire Point-Of-Care-Test (mPOCT) toegevoegd aan de lijst van COVID-19 laboratoria. Deze worden apart weergegeven als mPOCT laboratoria, tot nu zijn dit er 7. Deze data is samengevat in Figuur 1. mPOCT wordt ook gebruikt door de al bekende laboratoria, en speciaal ingezet waar snelheid van diagnostiek urgent is voor triage en behandeling. Verschillende van de mPOCT laboratoria zijn bezig om all-in-one systemen met hogere capaciteit te implementeren en zullen dan geschaard worden onder de 2^e en 3^e ring laboratoria.

21 oktober 2020



Figuur 1: Het aantal betrokken laboratoria bij SARS-CoV-2 diagnostiek in Nederland

VERTROUWEN

21 oktober 2020

De gestelde eisen aan een opschalingslab (Outbreak Assistance Laboratory) zijn^[1,2]:

- 24 uur, 7 dagen per week beschikbaarheid
- Minimum capaciteit van 100 monsters per dag, gedurende 2 – 3 maanden
- De mogelijkheid tot het uitpakken van materialen die mogelijk een BSL-3 organisme bevatten
- Routine moleculaire diagnostiek faciliteit
- Gebruik van interne controle in routine moleculaire diagnostiek
- 8 uur doorlooptijd (24 uur in 2009 tijdens Influenza pandemie)
- Deelname aan (extra) kwaliteitsronzendingen en het delen van resultaten

Voor het zelfstandig uitvoeren van SARS-CoV-2 diagnostiek, moeten de laboratoria aan de volgende voorwaarden voldoen:

- Proficiency (EQA) panel testen met goed resultaat (validatie specificiteit en juiste detectie SARS-CoV-2)
- Runcontrole (RNA) verdunningsreeksen (in later stadium van opschaling vervangen door sensitiviteitspanel) met goed resultaat gemeten (validatie van analytische sensitiviteit)
- Confirmatie van 5 positieve monsters en 10 negatieve monsters bij één van de expertise laboratoria (RIVM of Erasmus MC) met goed resultaat (beperkte klinische validatie)

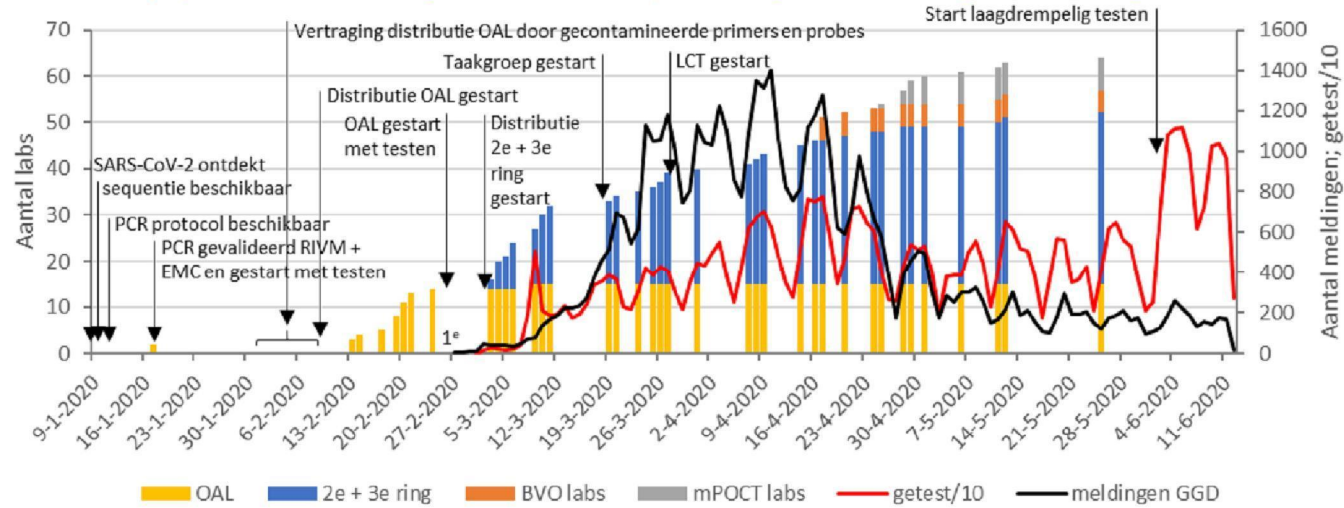
Na het succesvol doorlopen van de drie validatiepunten, die ook voor eigen accreditatie gebruikt mogen worden, mag het laboratorium zelfstandig de diagnostiek uitvoeren.

Speciaal voor mPOCT laboratoria is de test gevalideerd voor de eerste twee punten door een beperkt aantal laboratoria^[4]. De laboratoria die daarna gebruik gaan maken van de gevalideerde mPOCT kunnen voor implementatie van de test, volstaan met het testen van een verificatie panel met enkele monsters met verschillende concentraties geïnactiveerd virus. Dit spaart kostbare materialen en cartridges voor patiënten diagnostiek.

Er is een tijdlijn in kaart gebracht, om een beeld te geven van de preparedness response activiteiten aan het begin van de SARS-CoV-2 uitbraak. De tijdlijn laat zien wanneer het opschalingsnetwerk is ingeschakeld^[5], en hoe de uitbreiding is verlopen. De kritische tijdstippen zijn weergegeven in de tijdlijn, zie figuur 2.



Tijdslijn aantal labs EQA afgerond in relatie tot personen getest en meldingen COVID-19 gevallen



VER

VERTROUWELIJK

Figuur 2: De tijdlijn van preparedness response activiteiten van het laboratoriumnetwerk in Nederland. De inschakeling van de opschalingslaboratoria, 2^e + 3^e rings laboratoria, BVO laboratoria en mPOCT laboratoria zijn gelijktijdig weergegeven met het aantal uitgevoerde testen, meldingen vanuit de GGD en kritische tijdstippen.

Er zijn vier typen External Quality Assessment (EQA) panels gedistribueerd. Het eerste panel voor de opschalingslaboratoria bestaat uit 10 monsters met een samenstelling wat is weergegeven in tabel 1; het panel is gerandomiseerd aangeboden.

Tabel 1. Samenstelling van panel 1 voor opschalingslaboratoria

Virus	Aard van materiaal*
Influenza virus A, H3N2	Heel virus
Influenza virus B, Victoria	Heel virus
Rhino virus A16	Heel virus
Corona virus OC42	Heel virus
Corona virus 229E	Heel virus
Corona virus NL63	Heel virus
SARS Corona virus 1	RNA; in drie verdunningen
Geen virus	MEM medium

* Matrix MEM medium met 5.1.2e zouten.

Het tweede panel voor de 2^e en 3^e rings laboratoria bestaat uit 10 monsters met een samenstelling wat is weergegeven in tabel 2; het panel is gerandomiseerd aangeboden.

Tabel 2. Samenstelling van panel 2 voor 2^e en 3^e rings laboratoria

Virus	Aard van materiaal*
Influenza virus A, H3N2	Heel virus
Influenza virus B, Victoria	Heel virus
Rhino virus A16	Heel virus
Corona virus OC42	Heel virus
Corona virus 229E	Heel virus
Corona virus NL63	Heel virus
SARS Corona virus 1	RNA
SARS Corona virus 2	RNA; in twee verdunningen
Geen virus	MEM medium

* Matrix MEM medium met 5.1.2e zouten.

Het derde panel, is samengesteld als overbruggingspanel, om laboratoria alsnog te kunnen voorzien van referentiematerialen tijdens de productie van panel 4. Het bestaat uit 10 monsters met een samenstelling wat is weergegeven in Tabel 3; het panel is gerandomiseerd aangeboden. Er zijn humane cellen toegevoegd voor PCR kits die een assay controle hebben op de aanwezigheid van humane cellen.

Tabel 3. Samenstelling van panel 3 voor 2^e en 3^e rings laboratoria

Virus	Aard van materiaal*
Influenza virus A, H3N2	Heel virus
Influenza virus B, Victoria	Heel virus
Rhino virus A16	Heel virus
Corona virus OC42	Heel virus
Corona virus 229E	Heel virus
Corona virus NL63	Heel virus
SARS Corona virus 1	RNA
SARS Corona virus 2	RNA; in twee verdunningen
Geen virus	MEM medium

* Matrix MEM medium met Hanks' zouten met 10,000 HEp2 cellen/ml

Het vierde panel is samengesteld als een geoptimaliseerde versie van panel drie, waar het SARS-CoV-2 RNA is vervangen door hitte geïnactiveerd heel virus. Het bestaat uit 10 monsters met een samenstelling wat is weergegeven in tabel 4; het panel is gerandomiseerd aangeboden.

Tabel 4. Samenstelling van panel 4

Virus	Aard van materiaal*
Influenza virus A, H3N2	Heel virus
Influenza virus B, Victoria	Heel virus
Rhino virus A16	Heel virus
Corona virus OC42	Heel virus
Corona virus 229E	Heel virus
Corona virus NL63	Heel virus
SARS Corona virus 2	Heel virus; Hitte geïnactiveerd In drie verdunningen
Geen virus	MEM medium

* Matrix MEM medium met Hanks' zouten met 10,000 HEp2 cellen/ml

De positieve runcontrole (RC) was initieel SARS-CoV-1 RNA voor de opschalingslaboratoria. Later is naar alle laboratoria een runcontrole met SARS-CoV-2 RNA gedistribueerd zodra het virus beschikbaar kwam. De laboratoria werd verzocht het panel en een tienvoudige verdunningsreeks van de runcontroles met de Corman PCR^[3] (E-gen en RdRP-gen) of eigen opgezette of commerciële PCR te testen. De positieve runcontrole bijgevoegd vanaf het vierde panel bevat (in hoge concentratie) heel hitte geïnactiveerd SARS-CoV-2 virus. Bij het vierde panel is een sensitiviteitspanel bijgevoegd, welke bestaat uit een tienvoudige verdunningsreeks van zeven monsters met hitte geïnactiveerd en intact SARS-CoV-2 virus in MEM met Hanks' zouten en 10,000 HEp2 cellen/ml; concentraties van $8.26 \cdot 10^4$ - $8.26 \cdot 10^{-2}$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml. Deze monsters zijn gerandomiseerd aangeboden. Het vierde panel, samen met de positieve runcontrole en sensitiviteitspanel is uitgebracht om de laboratoria te kunnen toetsen op de kwaliteit van extractie, dit panel is ook geschikt voor all-in-one systemen. Tevens is er, ten behoeve van laboratoria welke een mPOCT op de Cepheid Xpert® Xpress SARS-CoV-2 cartridge (of andere mPOCT wanneer die beschikbaar komt) willen implementeren een

21 oktober 2020

verificatiepanel uitgebracht bestaande uit vier monsters. Drie van deze monsters bestaan uit verschillende verdunningen van hitte geïnactiveerd SARS-CoV-2; 8.26×10^3 , 8.26×10^1 en 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml. Eén monster bevat geen virus. Deze verificatie reeks is gerandomiseerd aangeboden. Omdat de Cepheid GeneXpert SARS-CoV-2 test vooraf door drie laboratoria uitgebreid was geëvalueerd^[4], kunnen andere laboratoria volstaan met verificatie met het verificatiepanel om cartridges te sparen.

Ook is er een panel uitgebracht met een SARS-CoV-2 verdunningsreeks in speeksel om de verwerking van speekselmonsters te valideren. Dit speekselpanel bestaat uit zes monsters in MEM met Hanks' zouten en 10,000 HEp2 cellen/ml waarvan vijf verdunningen van hitte geïnactiveerd SARS-CoV-2 ; 8.26×10^4 - 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml. Eén monster bevat geen virus. Deze reeks monsters is gerandomiseerd aangeboden.

Aangezien de benodigde testcapaciteit alsmaar aan het stijgen is en de behoefte naar pooling van monsters stijgt, is er ook een pooling panel gemaakt. Dit panel bestaat uit een totaal van 60 monsters waarvan 6 SARS-CoV-2 positief zijn met een virale load variërend tussen 8.26 en 8.26×10^3 virale deeltjes/ml. De laboratoria die deze panels ontvangen zijn zelf vrij om een poolgrootte van 3, 4, 5, 6 of 10 monsters te kiezen. De pools dienen getest te worden met de PCR of andere NAAT die de laboratoria routinematig gebruiken in de diagnostiek van SARS-CoV-2 infectie. Positieve pools dienen uitgesplitst getest te worden om positieve monster te identificeren in de positieve pools. Naast het poolingpanel wordt er verwacht van de poolinglaboratoria dat zij tevens het sensitiviteitspanel (niet gepoold) testen, om de sensitiviteit van de apparatuur beter in kaart te brengen.

21 oktober 2020

3.1 Methode van scores

3.1.1 EQA panel SARS-CoV-1/2 RNA

Voor het panel ontvangen de laboratoria een score van "valide" wanneer ze alle drie de monsters met SARS-CoV-1 of SARS-CoV-2 RNA correct hebben aangemerkt als SARS-CoV bevattende monsters. Een score van "niet valide" wordt toegekend wanneer één of meer van de SARS-CoV-1 of SARS-CoV-2 bevattende monsters niet juist worden gedetecteerd door een laboratorium of wanneer één van de andere virussen foutief positief wordt bevonden als SARS-CoV-2. Wanneer een laboratorium nog geen data heeft ingestuurd, ontvangt het de score "nog onbekend".

3.1.2 Verdunningsreeksen runcontrole RNA

De gemeten RC verdunningsreeksen ontvangen een score van "goed" wanneer alle targets in de RNA verdunningsreeksen minstens tot en met de 10^{-4} verdunning zijn gemeten. Dit is naar de maatstaf van de expertisecentra Erasmus MC en RIVM. Een score van "voldoende" wordt toegekend wanneer niet alle targets (E-gen en RdRp-gen) in de verdunningsreeks tot en met de 10^{-4} verdunning gemeten zijn, maar wel tot en met de 10^{-3} verdunning. Een score van "matig" wordt toegekend wanneer minstens één van de targets meetbaar was tot en met de 10^{-3} verdunning. Wanneer geen van de targets tot en met de 10^{-3} verdunning meetbaar is, scoren de laboratoria een onvoldoende. Wanneer een laboratorium nog geen data heeft ingestuurd, ontvangt het de score "nog onbekend". Voor zowel de OALs als de 2^e en 3^e ring zijn de scores apart toegekend voor de SARS-CoV-1 en SARS-CoV-2 runcontroles. Dit omdat de runcontroles verschillende hoeveelheden RNA bevatten. Daarnaast omdat beide virussen vergelijkbaar gevoelig gemeten worden met de E-gen PCR, maar met de originele RdRP PCR SARS-CoV-1 wel met de Sarbeco probe en niet met de SARS-CoV-2 specifieke probe en SARS-CoV-2 met beide probes, maar meest gevoelig met de SARS-CoV-2 specifieke probe, terwijl deze minder gevoelig is dan de E-gen PCR. De SARS-CoV-1 en SARS-CoV-2 runcontroles bevatten 40 TCID₅₀ virus/ μ l en 4.84 TCID₅₀ virus/ μ l, respectievelijk. De score is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. Een overzicht van de gegeven scores aan de hand van de hoogst gedetecteerde verdunningsgraad van de runcontrole van beide targetgenen

Score	E-gen	RdRP-gen*
Goed	10^{-4} of lagere virale load meetbaar	10^{-4} of lagere virale load meetbaar
Voldoende	10^{-4}	10^{-3}
	10^{-3}	10^{-4}
	10^{-3}	10^{-3}
Matig	10^{-3}	10^{-2}
	10^{-2}	10^{-3}
Onvoldoende	10^{-2} of hogere virale load niet meetbaar	10^{-2} of hogere virale load niet meetbaar

* Voor meest gevoelige probe.

3.1.3 *EQA panel SARS-CoV-2 heel virus*

Voor het panel ontvangen laboratoria een score van "valide" wanneer alle drie de SARS-CoV-2 bevattende monsters óf de twee SARS-CoV-2 bevattende monsters met de hogere virale loads correct zijn aangemerkt als SARS-CoV-2 bevattende monsters. Er is ervoor gekozen om het SARS-CoV-2 bevattende monster met de laagste virale load als educatief meetbaar aan te merken, dit sample heeft een virale load wat op de LOD van de meeste testen ligt. Een score van "niet valide" wordt toegekend wanneer één of twee van de SARS-CoV-2 bevattende monsters met de hogere virale load foutief negatief wordt bevonden, of wanneer er foutief positieve monsters gemeten zijn. Wanneer een laboratorium nog geen data heeft ingestuurd, ontvangt het de score "nog onbekend".

3.1.4 *Sensitiviteitsserie SARS-CoV-2 heel virus verdunningsreeks bij het meten van 1 target gen*

Een laboratorium ontvangt een score van "goed" wanneer de sensitiviteitsserie tot en met Sen. Serie-04 (met een 10^{-8} verdunning t.o.v. virusstock; 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) of een hogere verdunning meetbaar is. Een score van "voldoende" wordt toegekend wanneer de verdunningsreeks tot en met Sen. Serie-05 (met een 10^{-7} verdunning t.o.v. virusstock; $8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) meetbaar is. Een score van "onvoldoende" wordt toegekend wanneer de sensitiviteitsserie niet tot en met Sen. Serie-05 meetbaar is. Deze normering is samengevat in tabel 6.

Tabel 6. Een overzicht van de gegeven scores aan de hand van de hoogst gedetecteerde verdunningsgraad van de stock (aan de hand van het serienummer van de sensitiviteitsserie) wanneer één target gen wordt gebruikt

Score	Target 1
Goed	Sen. Serie-04 (of hogere verdunning) meetbaar; ≤ 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml.
Voldoende	Tot Sen. Serie-05 meetbaar; $8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml
Onvoldoende	Niet tot Sen. Serie-05 meetbaar; $> 8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml

3.1.5 *Sensitiviteitsserie SARS-CoV-2 heel virus verdunningsreeks bij het meten van 2 (of meer) targetgenen*

Een laboratorium ontvangt een score van "goed" wanneer de sensitiviteitsserie bij alle targetgenen tot en met Sen. Serie-04 (met een 10^{-8} verdunning t.o.v. virusstock; 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) of een hogere verdunning meetbaar is. Een score van "voldoende" wordt toegekend wanneer niet alle targetgenen tot en met Sen. Serie-04 meten, maar wel tot en met Sen. Serie-05 (met een 10^{-7} verdunning t.o.v. virusstock; virusstock; $8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) is. Een score van "matig" wordt toegekend wanneer alle targetgenen tot en met Sen. Serie-05 meetbaar zijn. Een score van "onvoldoende" wordt toegekend wanneer niet alle targetgenen tot en met Sen. Serie-05 positief zijn, of wanneer Sen. Serie-05 niet gemeten wordt met één van de targetgenen. Deze normering is samengevat in tabel 7.

Tabel 7. Een overzicht van de gegeven scores aan de hand van de hoogst gedetecteerde verdunningsgraad van de stock (aan de hand van het serienummer van de sensitiviteitsserie)* wanneer meerdere targetgenen worden gebruikt

Score	Target 1	Target 2 (of extra target met hoogste gevoeligheid bij >1 extra target)
Goed	Sen. Serie-04 (of hogere verdunning) meetbaar	Sen. Serie-04 (of hogere verdunning) meetbaar
Voldoende	Sen. Serie-04 (of hogere verdunning) meetbaar	Tot Sen. Serie-05 meetbaar
	Tot Sen. Serie-05 meetbaar	Sen. Serie-04 (of hogere verdunning) meetbaar
Matig	Tot Sen. Serie-05 meetbaar	Tot Sen. Serie-05 meetbaar
Onvoldoende	Tot Sen. Serie-05 meetbaar	Niet tot Sen. Serie-05 meetbaar
	Niet tot Sen. Serie-05 meetbaar	Tot Sen. Serie-05 meetbaar
	Niet tot Sen. Serie-05 meetbaar	Niet tot Sen. Serie-05 meetbaar

* Sen. Serie-04 = 8.26 en Sen. Serie-05 = $8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml.

3.1.6

Verificatiepanel voor Cepheid mPOCT

Voor het panel ontvangen de laboratoria een score van "valide" wanneer alle drie de monsters met SARS-CoV-2 correct zijn aangemerkt als SARS-CoV-2 bevattende monsters. Ook scoren de laboratoria "valide" wanneer één of beide targets van de test het monster met de laagste virale load (8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) niet kunnen meten. De reden hiervoor is dat dit monster (met de laagste virale load) een educatief monster betreft welke op de LOD van de Cepheid test ligt.

De laboratoria scoren "niet valide" wanneer er één of meer target genen worden gemist bij de andere SARS-CoV-2 bevattende monsters, of wanneer de negatieve controle als positief monster wordt aangemerkt. Wanneer de data nog niet is ingezonden, krijgt een laboratorium een score van "nog onbekend".

3.1.7

Speekselpanel verdunningsreeks bij het meten van 1 target gen

Een laboratorium ontvangt een score van "goed" wanneer het speekselpanel tot en met Sen. SALIVA_CoV20-06 (met een 10^{-8} verdunning t.o.v. virusstock; 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml meetbaar is. Een score van "voldoende" wordt toegekend wanneer de verdunningsreeks tot en met Sen. SALIVA_CoV20-02 (met een 10^{-7} verdunning t.o.v. virusstock; $8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) meetbaar is. Een score van "matig" wordt toegekend wanneer de sensitiviteitsserie tot en met Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar is. Een score van "onvoldoende" wordt toegekend wanneer Sen. SALIVA_CoV20-05 niet meetbaar is. Deze normering is samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Een overzicht van de gegeven scores aan de hand van de hoogst gedetecteerde verdunningsgraad van de stock (aan de hand van het serienummer van het speekselpanel) wanneer één target gen wordt gebruikt

Score	Target 1
Goed	Sen. SALIVA_CoV20-06 meetbaar; ≤ 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml.
Voldoende	Tot Sen. SALIVA_CoV20-02 meetbaar; $8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml
Matig	Tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar; $8.26 \cdot 10^2$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml
Onvoldoende	Niet tot Sen. SALIVA_CoV20-05; $> 8.26 \cdot 10^2$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml

3.1.8

Speekselpanel verdunningsreeks bij het meten van 2 (of meer) targetgenen

Een laboratorium ontvangt een score van "goed" wanneer het speekselpanel bij één of meer van de targetgenen tot en met Sen. SALIVA_CoV20-06 (met een 10^{-8} verdunning t.o.v. virusstock; 8.26 digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) meetbaar is.

Een score van "voldoende" wordt toegekend wanneer minstens één van de targets meetbaar was bij Sen. SALIVA_CoV20-02 (met een 10^{-7} verdunning t.o.v. virusstock; $8.26 \cdot 10^1$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml) is. Als slechts één van de targets meetbaar was bij Sen. SALIVA_CoV20-02, dan moet het andere target meetbaar zijn bij Sen. SALIVA_CoV20-05 (met een 10^{-6} verdunning t.o.v. virusstock; $8.26 \cdot 10^2$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml).

Een score van "matig" wordt toegekend wanneer alle targetgenen tot Sen. Serie-05 meetbaar zijn. Een score van "onvoldoende" wordt toegekend wanneer niet alle targetgenen tot en met Sen. SALIVA_CoV20-05 positief zijn, of wanneer Sen. SALIVA_CoV20-05 niet gemeten wordt met één van de targetgenen. Deze normering is samengevat in tabel 9.

Tabel 9. Een overzicht van de gegeven scores aan de hand van de hoogst gedetecteerde verdunningsgraad van de stock (aan de hand van het serienummer van de sensitiviteitsserie)* wanneer meerdere targetgenen worden gebruikt

Score	Target 1	Target 2 (of extra target met hoogste gevoeligheid bij > 1 extra target)
Goed	Sen. SALIVA_CoV20-06 meetbaar	Sen. SALIVA_CoV20-06 meetbaar
	Sen. SALIVA_CoV20-06 meetbaar	Tot Sen. SALIVA_CoV20-02 meetbaar
	Tot Sen. SALIVA_CoV20-02 meetbaar	Sen. SALIVA_CoV20-06 meetbaar
Voldoende	Tot Sen. SALIVA_CoV20-02 meetbaar	Tot Sen. SALIVA_CoV20-02 meetbaar
	Tot Sen. SALIVA_CoV20-02 meetbaar	Tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar
	Tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar	Tot Sen. SALIVA_CoV20-02 meetbaar
Matig	Tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar	Tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar
Onvoldoende	Tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar	Niet tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar
	Niet tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar	Tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar
	Niet tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar	Niet tot Sen. SALIVA_CoV20-05 meetbaar

* Sen. SALIVA_CoV20-06 = 8,26, Sen. SALIVA_CoV20-02 = $8,26 \times 10^2$ en Sen. SALIVA_CoV20-05 = $8,26 \times 10^2$ digitale kopieën RdRP gen RNA/ml

3.1.9

Poolingpanel

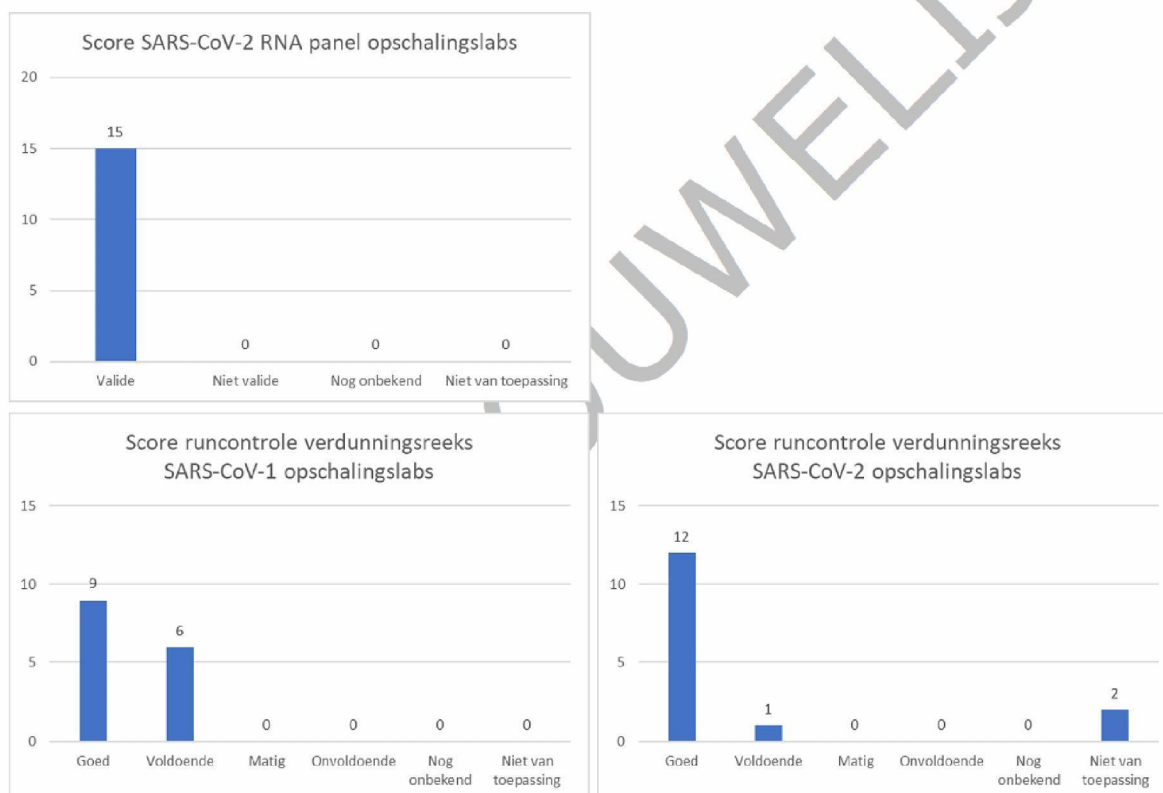
Een laboratorium ontvangt een score van "valide" wanneer alle core monsters van het panel binnen de gekozen poolgrootte detecteerbaar zijn. Vervolgens moet het laboratorium de individuele samples welke positief zijn binnen de pool correct aan kunnen wijzen. De laboratoria moeten SARS-COV-2 positieve monster met een virale load van $8,26 \times 10^1$ dPCR kopieën RdRP binnen hun gekozen poolgrootte nog betrouwbaar kunnen detecteren. Als dit niet lukt, dan scoort een laboratorium "niet valide".

21 oktober 2020

3.2

Resultaten RNA EQA Panel en verdunningsreeksen RNA runcontroles van de opschalingslaboratoria en expertisecentra

Alle 13 opschalingslaboratoria en de twee expertisecentra hebben het RNA EQA panel "valide" gescoord. Voor de SARS-CoV-1 RC verdunningsreeks hebben negen laboratoria "goed" gescoord. De andere zes laboratoria hebben "voldoende" gescoord. Voor de SARS-CoV-2 RC verdunningsreeks hebben 12 laboratoria "goed" gescoord, één laboratorium heeft "voldoende" gescoord. Geen van de laboratoria scoren een "onvoldoende". Twee laboratoria hebben de status "niet van toepassing" toegekend gekregen omdat ze niet meer van plan zijn deze verdunningsreeks te gaan testen. Deze data is samengevat in Figuur 3.



Figuur 3: De scores van zowel het EQA panel als de RNA runcontrole verdunningsreeksen van SARS-CoV-1 en SARS-CoV-2 van de opschalingslaboratoria en expertisecentra (n=15)

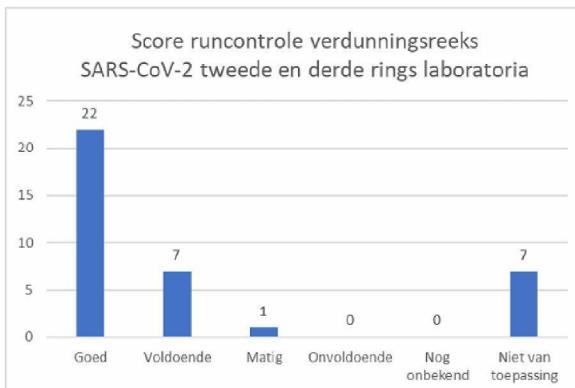
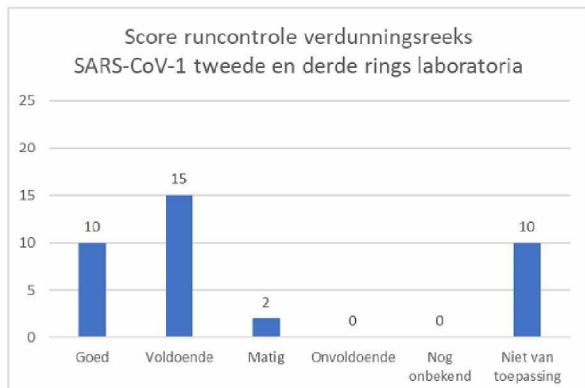
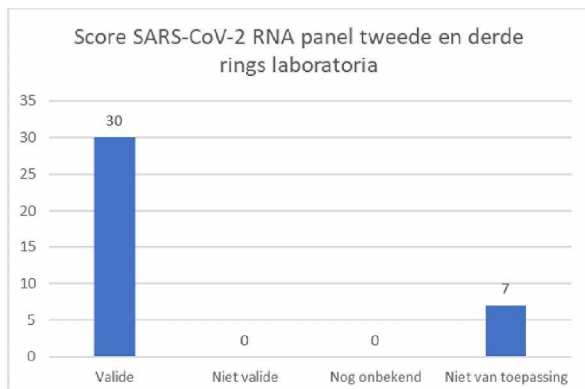
3.3**Resultaten RNA EQA Panels en RNA runcontrole verdunnings-reeksen van de 2e en 3e ring laboratoria**

Van de 2^e en 3^e ring hebben 30 van de 37 laboratoria "valide" gescoord voor het panel (panels 2 en 3), geen van de laboratoria scoort "niet valide". Zeven laboratoria hebben, in plaats van dit panel, het vierde validatiepanel met heel geïnactiveerd SARS-CoV-2 ontvangen. De desbetreffende laboratoria hebben een score van "niet van toepassing" toegekend gekregen voor het RNA panel.

Voor de SARS-CoV-1 RC verdunningsreeks hebben 10 van de 37 laboratoria "goed" gescoord, 15 laboratoria hebben "voldoende" gescoord en twee laboratoria scoren "matig". Geen van de laboratoria scoort een "onvoldoende". Twee laboratoria gebruiken een kit welke SARS-CoV-1 niet detecteert en één laboratorium heeft deze runcontrole niet ontvangen. Voor de verdunningsreeks van SARS-CoV-1 RNA hebben deze laboratoria een score van "niet van toepassing" toegekend gekregen. Zeven laboratoria hebben, in plaats van deze verdunningsreeks, het sensitiviteitspanel met geïnactiveerd heel virus getest. De desbetreffende laboratoria hebben een score van "niet van toepassing" toegekend gekregen voor de SARS-CoV-1 runcontrole verdunningsreeks.

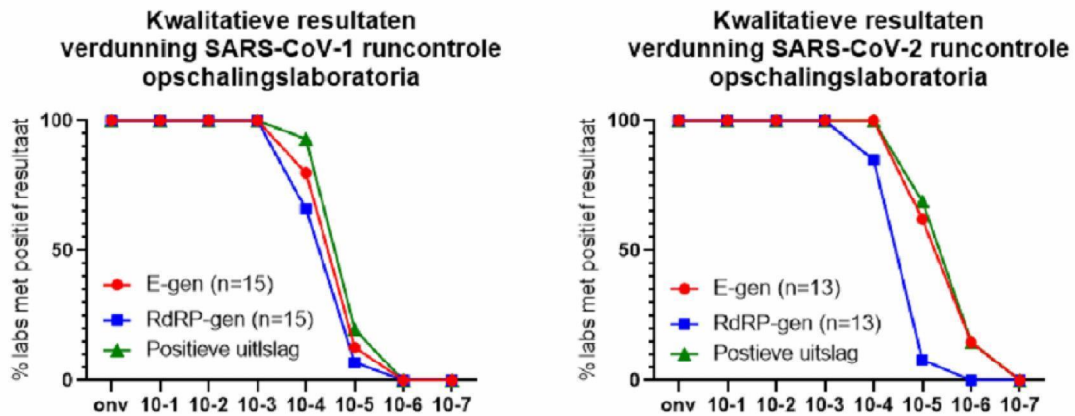
Voor de SARS-CoV-2 RC verdunningsreeks hebben 22 van de 37 laboratoria "goed" gescoord, zeven laboratoria hebben "voldoende" gescoord. Eén laboratorium scoort "matig". Geen van de laboratoria scoort een "onvoldoende". Daarnaast zijn er zeven laboratoria welke de gevoeligheid van hun testen met het sensitiviteitspanel hebben gemeten. Voor de verdunningsreeks van SARS-CoV-2 RNA hebben deze laboratoria een score van "niet van toepassing" toegekend gekregen. Deze data is samengevat in Figuur 4.

In Figuren 5 en 6 zijn respectievelijk de gevoeligheid van de OALs en 2^e ring samengevat. Hier is per target gen per verdunning van de RC verdunningsreeks weergegeven welk percentage van de laboratoria een succesvolle meting heeft verricht. Niet alle laboratoria testen op zowel het E-gen als het RdRP-gen.

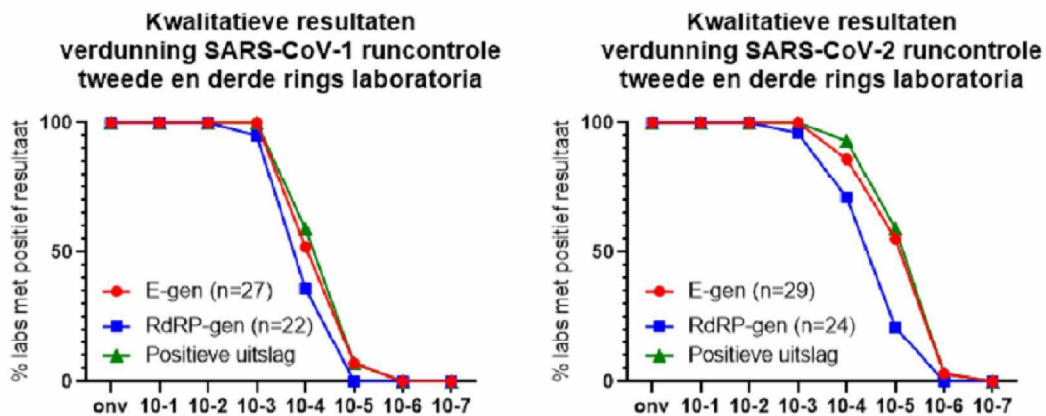


VERTROUWELIJK

21 oktober 2020



Figuur 5: Hier is per target gen per verdunning van de runcontrolreeks weergegeven welk percentage van de opschalingslaboratoria en expertisecentra een succesvolle meting heeft verricht. Ook is weergegeven welk percentage van de laboratoria per monster een positieve uitslag voor een monster heeft verkregen. Een positieve uitslag wordt toegekend wanneer minstens één targetgen een positieve meting oplevert.



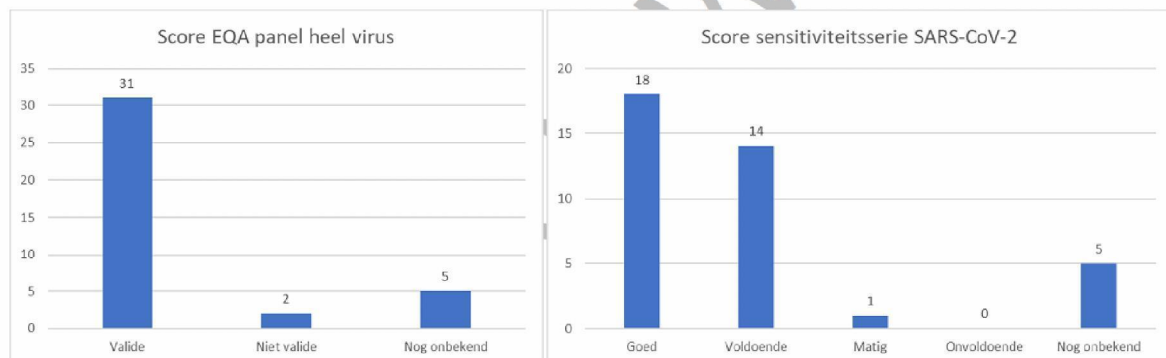
21 oktober 2020

3.4 Resultaten heel virus EQA panel

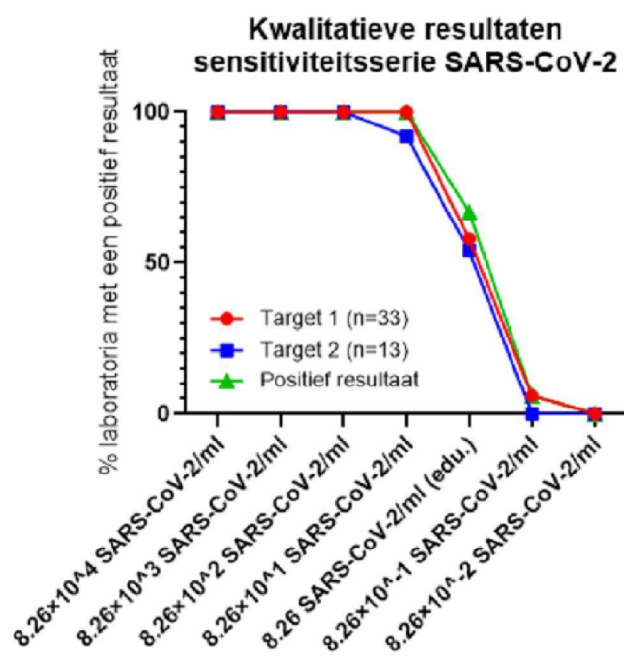
Van de laboratoria die het heel virus EQA panel hebben getest, hebben 31 van de 38 laboratoria "valide" gescoord. Twee laboratoria scoren "niet valide". Van nog vijf laboratoria mist de terugkoppeling van dit panel. Deze laboratoria scoren een "nog onbekend". Deze data is samengevat in Figuur 7.

3.5 Resultaten sensitiviteitspanel

Voor het sensitiviteitspanel hebben 18 van de 38 laboratoria die het hebben getest "goed" gescoord en 14 laboratoria hebben "voldoende" gescoord. Eén van de laboratoria scoort "matig" en geen scoren "onvoldoende". Van vijf laboratoria mist nog terugkoppeling, dus scoren deze laboratoria "nog onbekend" voor het sensitiviteitspanel. Deze data is samengevat in Figuur 7. In Figuur 8 is de gevoeligheid van de tests van de laboratoria samengevat. Hier is per target gen per verdunning van het sensitiviteitspanel weergegeven welk percentage van de laboratoria een succesvolle meting heeft verricht. Niet alle laboratoria testen op twee of meer verschillende targets. Ook zijn de gekozen targets verschillend, daarom is gekozen voor de annotatie "Target 1" en "Target 2".



21 oktober 2020

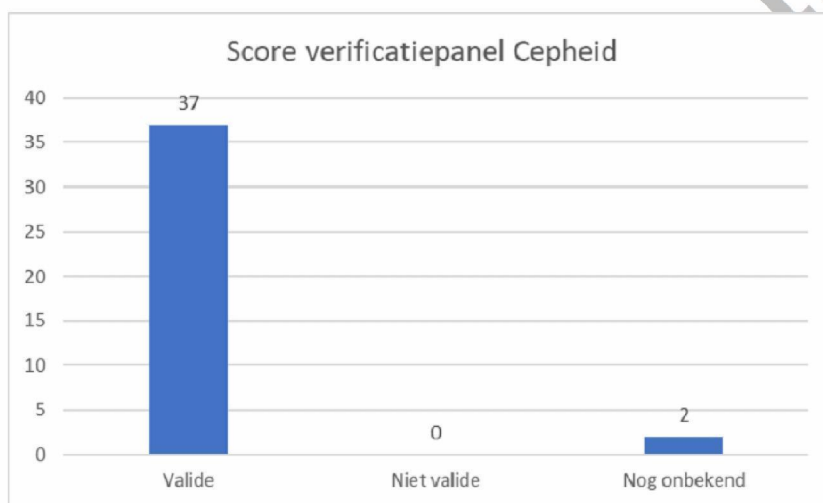


VER

21 oktober 2020

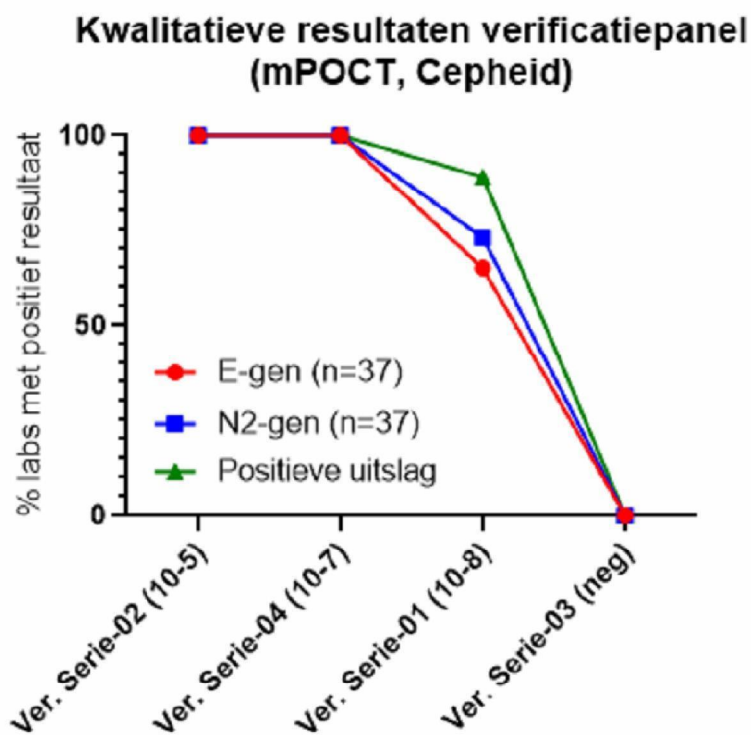
3.6**Resultaten verificatiepanel voor Cepheid Xpert® Xpress SARS-CoV-2 mPOCT assay**

Van de laboratoria die het verificatiepanel voor de Cepheid Xpert® Xpress SARS-CoV-2 hebben getest, hebben 37 van de 39 laboratoria "valide" gescoord. Geen van de laboratoria scoort "niet valide" voor dit panel. Van nog 2 laboratoria mist terugkoppeling van hun resultaten. Deze laboratoria scoren een "nog onbekend" voor dit panel. Deze data is samengevat in Figuur 9. In Figuur 10 is de gevoeligheid van de tests van de laboratoria samengevat. Hier is per target gen en monsternummer van het verificatiepanel weergegeven welk percentage van de laboratoria een succesvolle meting heeft verricht. Ook is erin aangegeven welk percentage van de laboratoria per monster een positieve uitslag heeft verkregen. Een positieve uitslag wordt toegekend wanneer één of beide target genen een positieve meting opleveren.



VER

21 oktober 2020



Figuur 10: Per target per verificatiepanel monsternummer is weergegeven welk percentage van de laboratoria een succesvolle meting heeft verricht (n=37). Ook is weergegeven welk percentage van de laboratoria per monster een positieve uitslag voor een monster heeft verkregen. Een positieve uitslag wordt toegekend wanneer één of beide targetgenen een positieve meting opleveren.

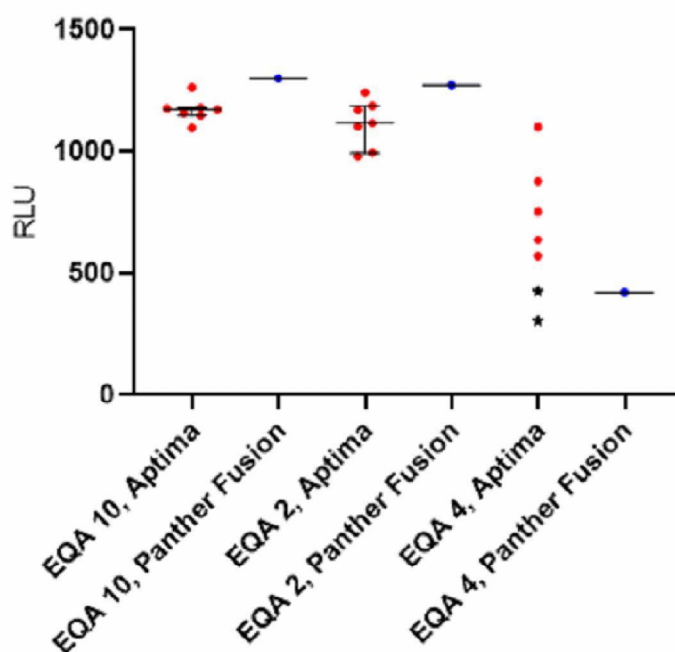
21 oktober 2020

3.7

Resultaten heel virus EQA panel en sensitiviteitspanel voor de HOLOGIC® SARS-CoV-2 assays, Aptima® en Panther Fusion®.

Sinds kort zijn er twee SARS-CoV-2 assays beschikbaar gekomen vanuit HOLOGIC® voor de Panther® en Panther® Fusion® systemen. Het is een vol geautomatiseerd sample-to-result systeem, wat gebruik maakt van transcription-mediated amplification (TMA) technologie. Het systeem geeft kwalitatieve uitslagen in relative light units (RLU), in plaats van kwantitatieve resultaten zoals de PCR. Momenteel zijn er zeven laboratoria die een EQA panel en sensitiviteitspanel hebben getest in de Hologic systemen. Beide data is samengevat in figuur 11 en 12. In Figuur 11 is met een * de negatief gested monsters weergegeven. In Figuur 12 is per monsternummer van het sensitiviteitspanel weergegeven welk percentage van de laboratoria een succesvolle meting heeft verricht. De interpretatie van resultaten is afhankelijk van zowel de gevonden RLU waarde als de gevonden curves. Er staat geen standaard cut-off waarde vast voor een positief of negatieve uitslag.

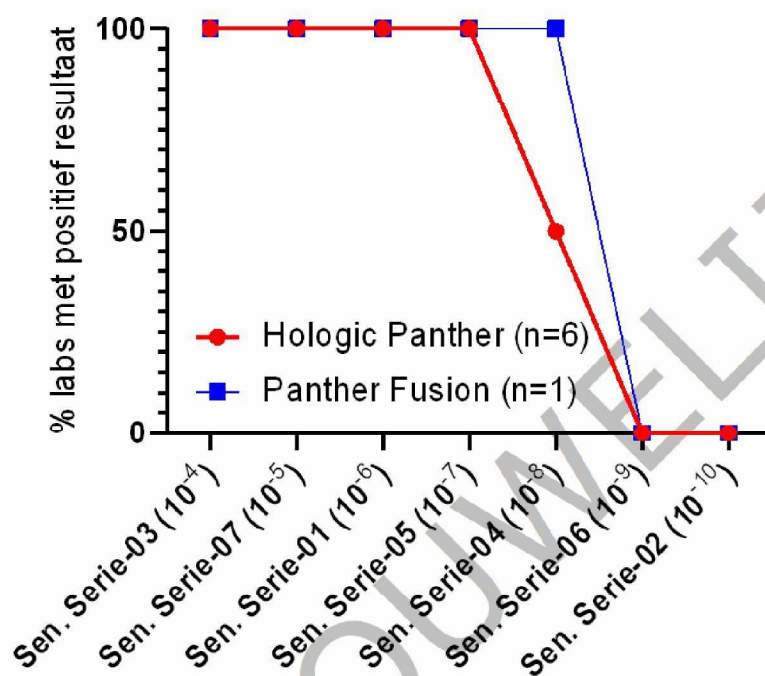
Resultaten proficiency panel (EQA) getest met Hologic systemen SARS-CoV-2 bevattende monsters



Figuur 11: Resultaten van de SARS-CoV-2 bevattende monsters uit het EQA panel met de gemiddeld gevonden RLU waarde. Datapunten weergegeven als zwarte ster hebben van het testende laboratorium een negatieve uitslag voor SARS-CoV-2 gekregen.

21 oktober 2020

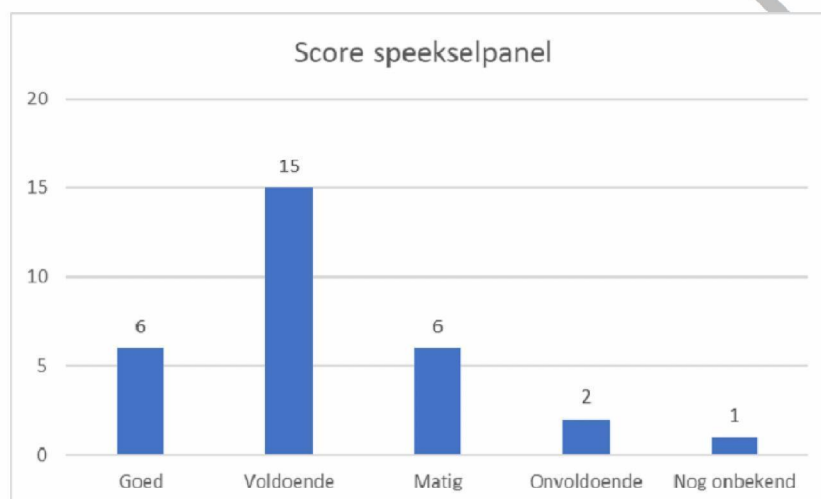
Kwalitatieve resultaten sensitiviteitsserie SARS-CoV-2



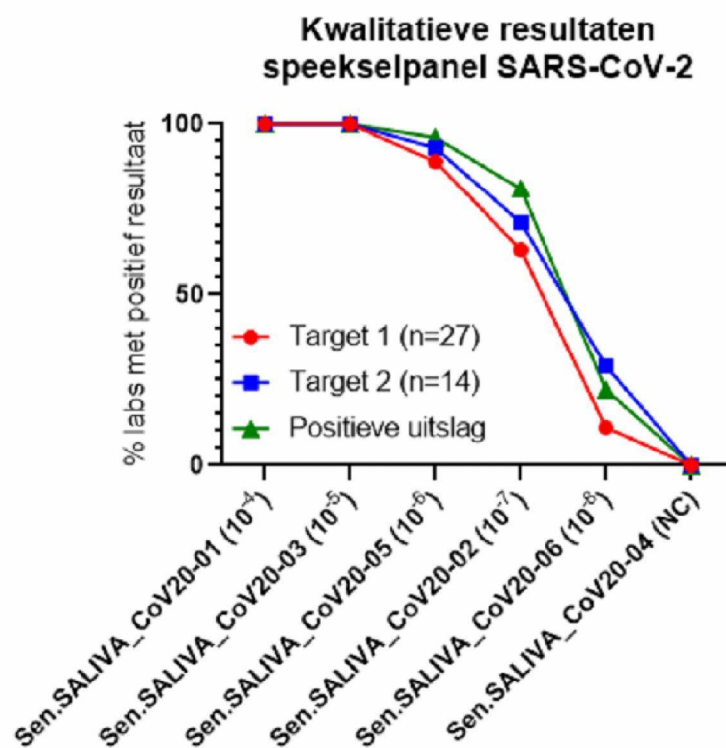
Figuur 12: Kwalitatieve resultaten van het sensitiviteitspaneel verkregen uit de Panther systemen.

3.8**Resultaten speekselpanel**

Voor het speekselpanel hebben zes van de 30 laboratoria die het hebben getest "goed" gescoord en 15 laboratoria hebben "voldoende" gescoord. Zes laboratoria scoren "matig" en twee van de laboratoria scoort "onvoldoende". Van één laboratorium mist nog terugkoppeling. Deze data is samengevat in Figuur 13. In Figuur 14 is de gevoeligheid van de tests van de laboratoria samengevat. Hier is per target gen per verdunning van het speekselpanel weergegeven welk percentage van de laboratoria een succesvolle meting heeft verricht. Niet alle laboratoria testen op twee of meer verschillende targets. Ook zijn de gekozen targets verschillend, daarom is gekozen voor de annotatie "Target 1" en "Target 2".



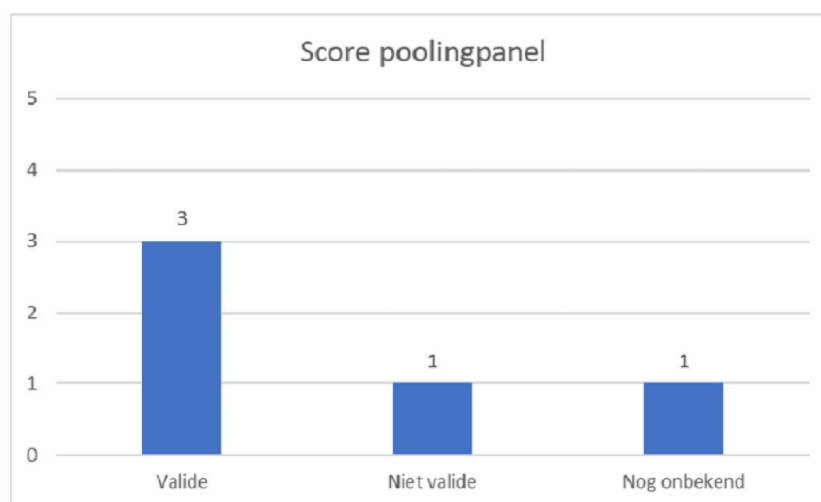
21 oktober 2020



21 oktober 2020

3.9**Resultaten poolingpanel**

Voor het poolingpanel hebben drie van de vijf laboratoria die het hebben getest "valide" gescoord en één laboratorium heeft "niet valide" gescoord. Van één laboratorium mist nog terugkoppeling. Deze data is samengevat in Figuur 15.



Figuur 15: De scores verkregen door laboratoria die het poolingpanel hebben getest ($n=5$)

21 oktober 2020

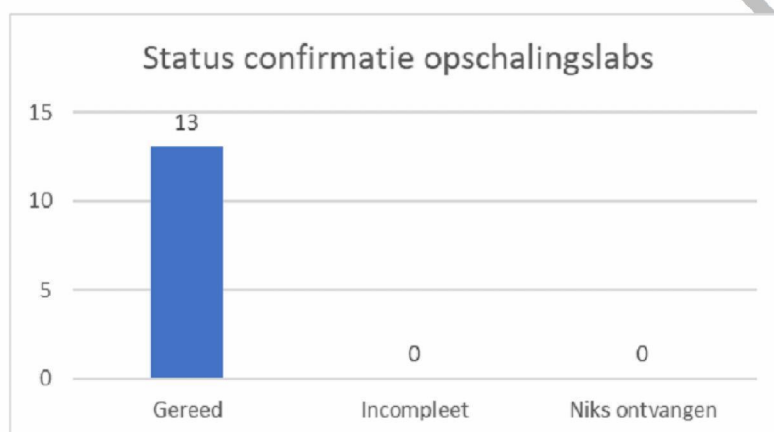
VERTROUWELIJK

4

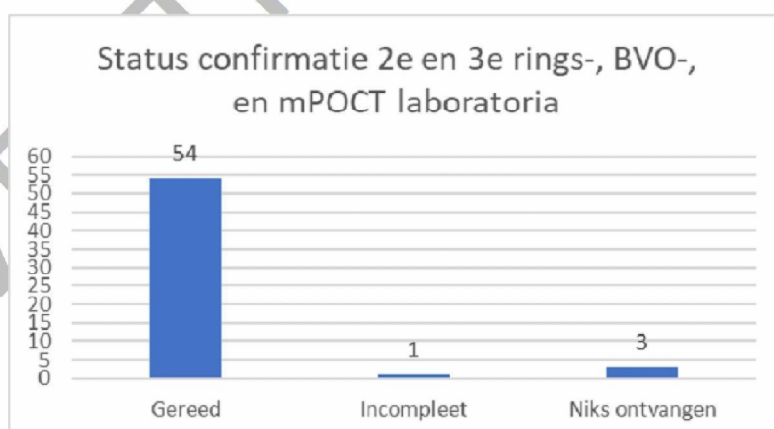
Status van confirmaties van laboratoria

Van elk laboratorium wordt verwacht dat ze voor de validatie 10 negatieve en 5 positieve monsters ter confirmatie opsturen naar een van de twee expertisecentra. Alle 13 OALs hebben 10 negatieve en 5 positieve monsters laten confirmeren. Bij overeenkomstig resultaat, hebben de laboratoria aan de confirmatie eis voldaan.

Van de 2^e ring, 3^e ring, BVO en mPOCT laboratoria hebben 54 van de 58 laboratoria aan de confirmatie eis voldaan. Eén BVO laboratorium kon geen confirmatiemonsters meer inzenden. Dit is weergegeven in Figuur 16 en 17.



Figuur 16: Status confirmaties van opschalingslaboratoria (n=13)



21 oktober 2020

Er is aan de laboratoria gevraagd een overzicht te sturen welke negatieve en positieve (met Ct waarden) monsters voor confirmatie bij het Erasmus MC of RIVM zijn aangeboden. Daarbij is ook geïnventariseerd wat de redenen zijn dat sommige laboratoria nog incompleet geconfirmeerd zijn. In totaal zijn er vijf verschillende redenen gevonden om de confirmatiestatus van een laboratorium als "incompleet" aan te merken:

- De originele test resultaat is niet geconfirmeerd door de expertisecentra.
- Er ontbreken nog monsters en/of de benodigde monsterregistratie van het externe laboratorium.
- Er is een mismatch tussen de opgegeven data van de monsters en het monsterregistratiesysteem van het RIVM.
- Er zijn nog geen monsters opgestuurd.
- Er zijn geen monsters meer aanwezig op de (oude) testlocatie om een confirmatie op uit te voeren

Om de confirmatiestatus van deze laboratoria "gereed" te krijgen zijn of worden de volgende actiepunten ondernomen:

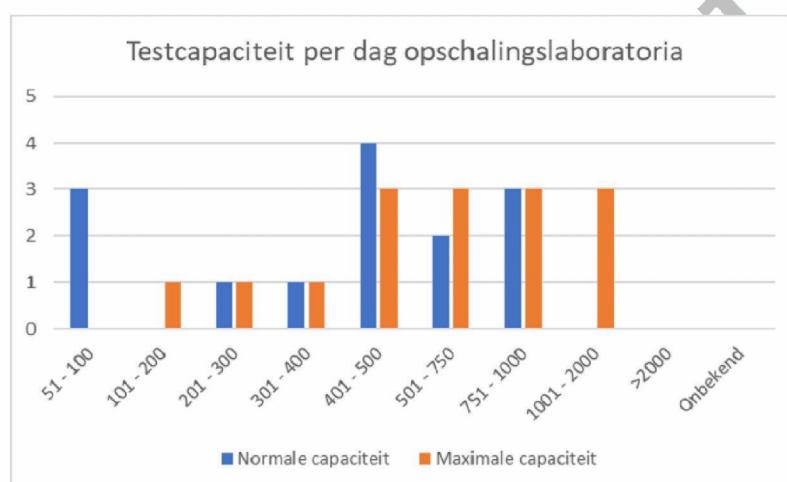
- Het externe laboratorium wordt gevraagd extra monsters ter confirmatie op te sturen.
- Het externe laboratorium wordt (nogmaals) verzocht de benodigde monsters en/of data op te sturen.
- De ingestuurde gegevens worden handmatig nagelopen en aangevuld in onze registratie, eventueel met behulp van het desbetreffende externe laboratorium.
- De monsters worden dagelijks getest bij het RIVM en de aanvullende data wordt ingevoerd.
- Aangezien de testlocatie niet meer in gebruik is, en er geen opslag is van oude monsters, valt er helaas niks meer aan te doen dat de confirmatiemonsters niet getest zijn.

Van één van de BVO laboratoria missen de confirmaties. Aangezien deze locatie inmiddels niet meer operationeel is en de oude monsters zijn weggegooid, is er helaas niks meer aan te doen dat de confirmatiemonsters niet getest zijn.

5

Testcapaciteit opschalingslaboratoria, 2e en 3e rings laboratoria en mPOCT laboratoria

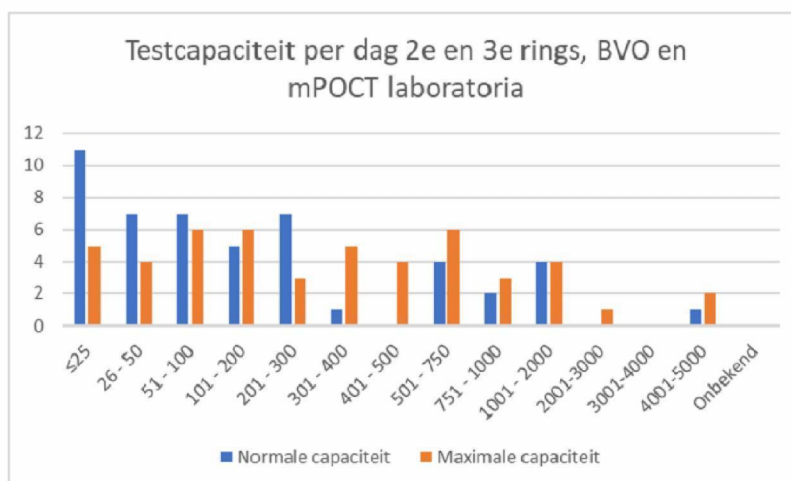
Van de participerende laboratoria is gevraagd hun testcapaciteit te rapporteren. Voor de opschalingslaboratoria zijn de vereisten dat ze minimaal 100 monsters per dag kunnen verwerken. Dit is inmiddels een strek verouderd getal geworden wat vraagt om herziening van deze eis die in 2009 is geformuleerd. Ook is er navraag gedaan naar de capaciteit bij eventueel verdere opschaling van deze laboratoria. In Figuur 18 is de capaciteit van de opschalingslaboratoria en expertisecentra weergegeven. Deze data is inmiddels sterk verouderd.



Figuur 18: Toont zowel de normale als de maximale testcapaciteit van opschalingslaboratoria en expertisecentra (n=15). Deze testcapaciteiten zijn onderverdeeld in categoriën oplopend van ≤ 25 tot >2000 .

De capaciteit van de 2^e en 3^e rings-, BVO- en mPOCT laboratoria is ook in kaart gebracht. Van deze laboratoria is zowel de reguliere als de maximale testcapaciteit weergegeven in Figuur 19.

21 oktober 2020



VERTROUW

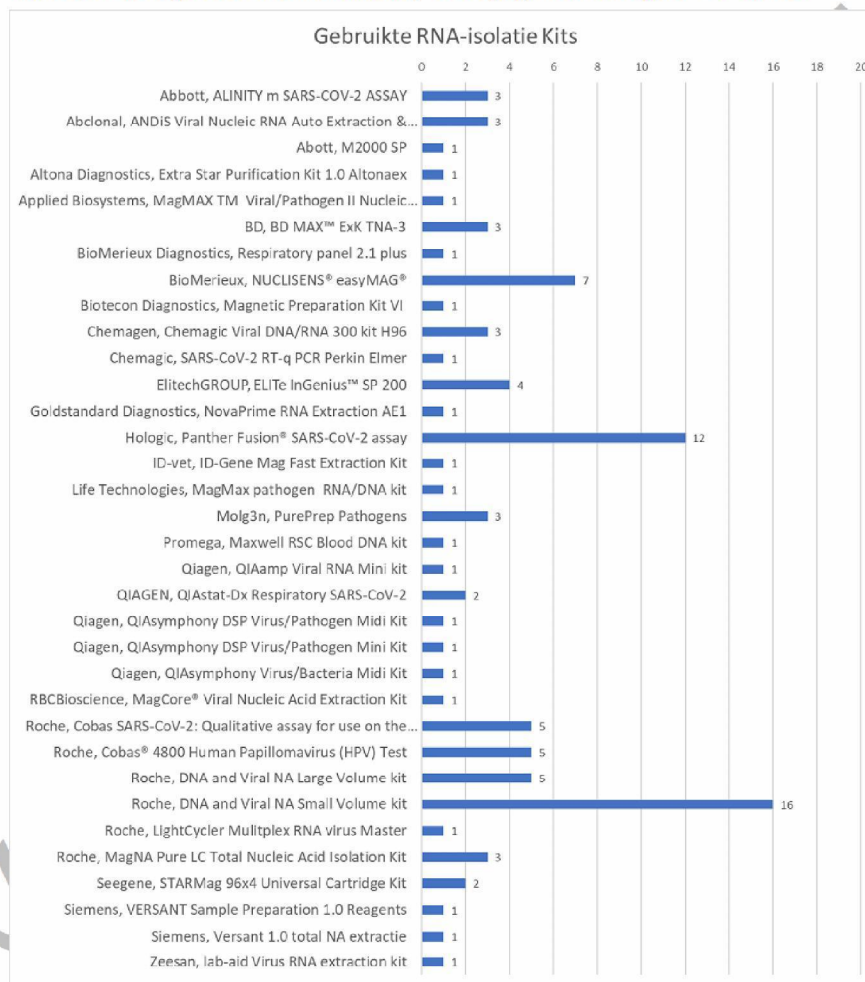
21 oktober 2020

6

Gebruikte kits en apparatuur tijdens extractie- en PCR-methoden

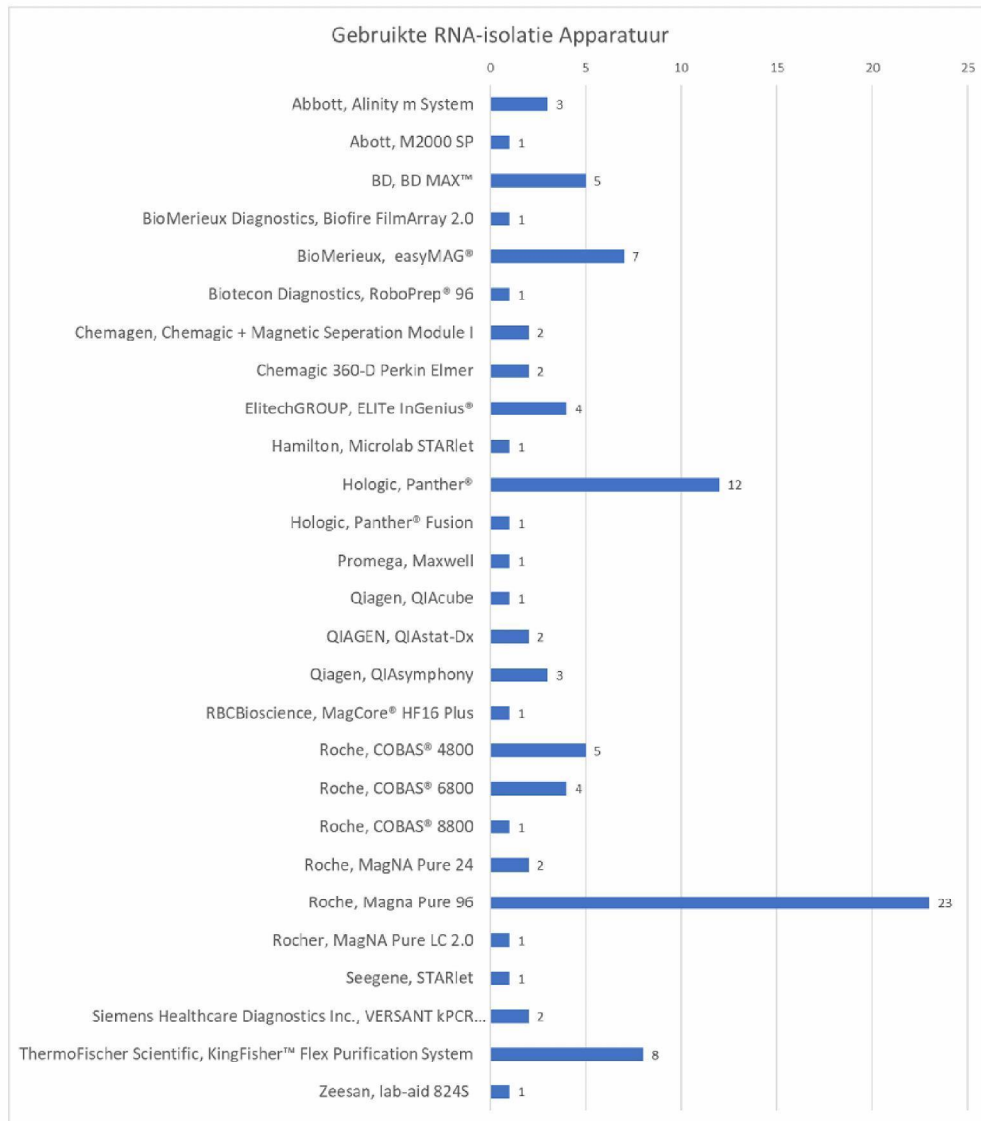
Bij rapportage van het EQA panels en RC verdunningsreeksen of sensitiviteit of verificatie panel is gevraagd naar details van gebruikte extractiemethoden (extractie kit en apparatuur) en PCR of andere amplificatie methoden (enzym en apparatuur).

De door alle laboratoria gebruikte RNA isolatie kits en apparatuur zijn, inclusief de bijbehorende fabrikant, weergegeven in Figuur 20 en 21.



Figuur 20: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte RNA isolatie kits samen met het aantal laboratoria per kit ($n=95$). Aangezien sommige laboratoria gebruik maken van verschillende technieken is het aantal gebruikte RNA isolatiekits hoger dan het totaal aantal laboratoria.

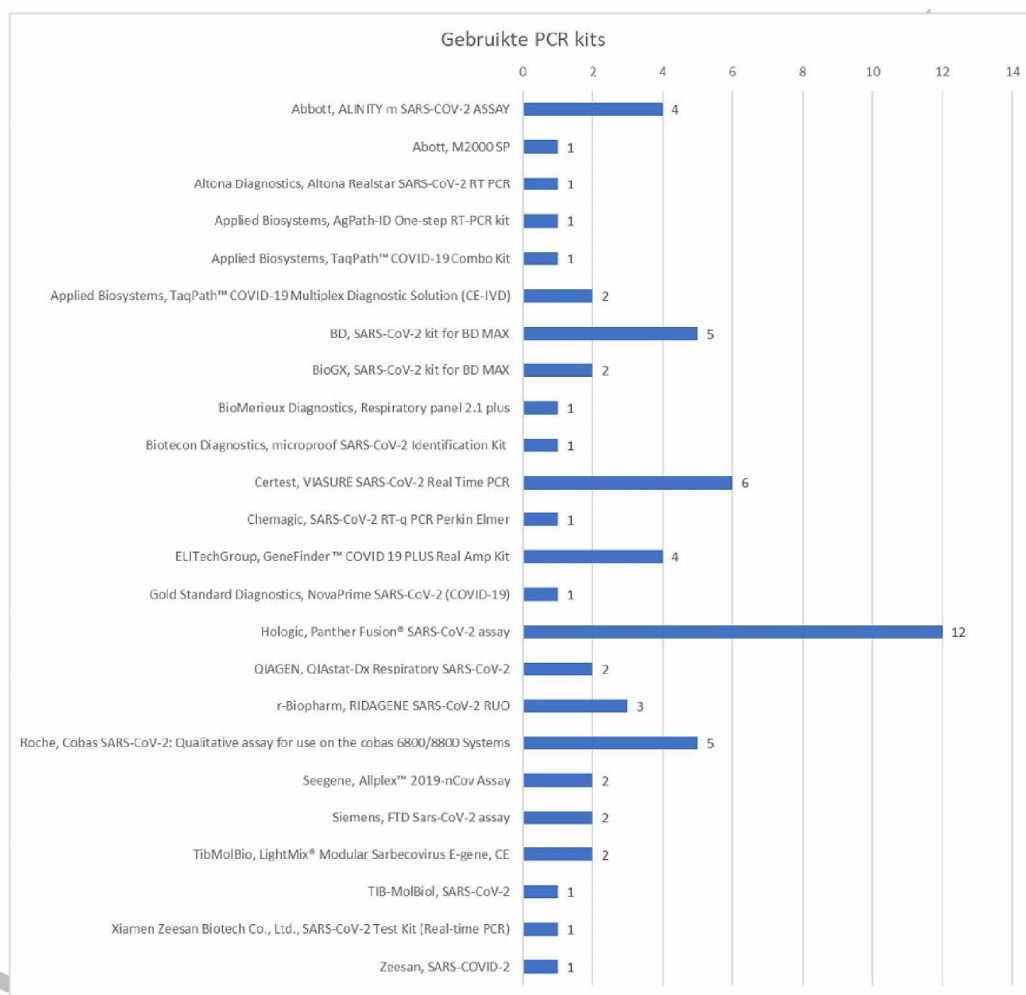
21 oktober 2020



Figuur 21: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte apparatuur voor RNA isolatie samen met het aantal laboratoria per kit (n=99). Aangezien sommige laboratoria gebruik maken van verschillende technieken is het aantal gebruikte RNA isolatieapparatuur hoger dan het totaal aantal laboratoria.

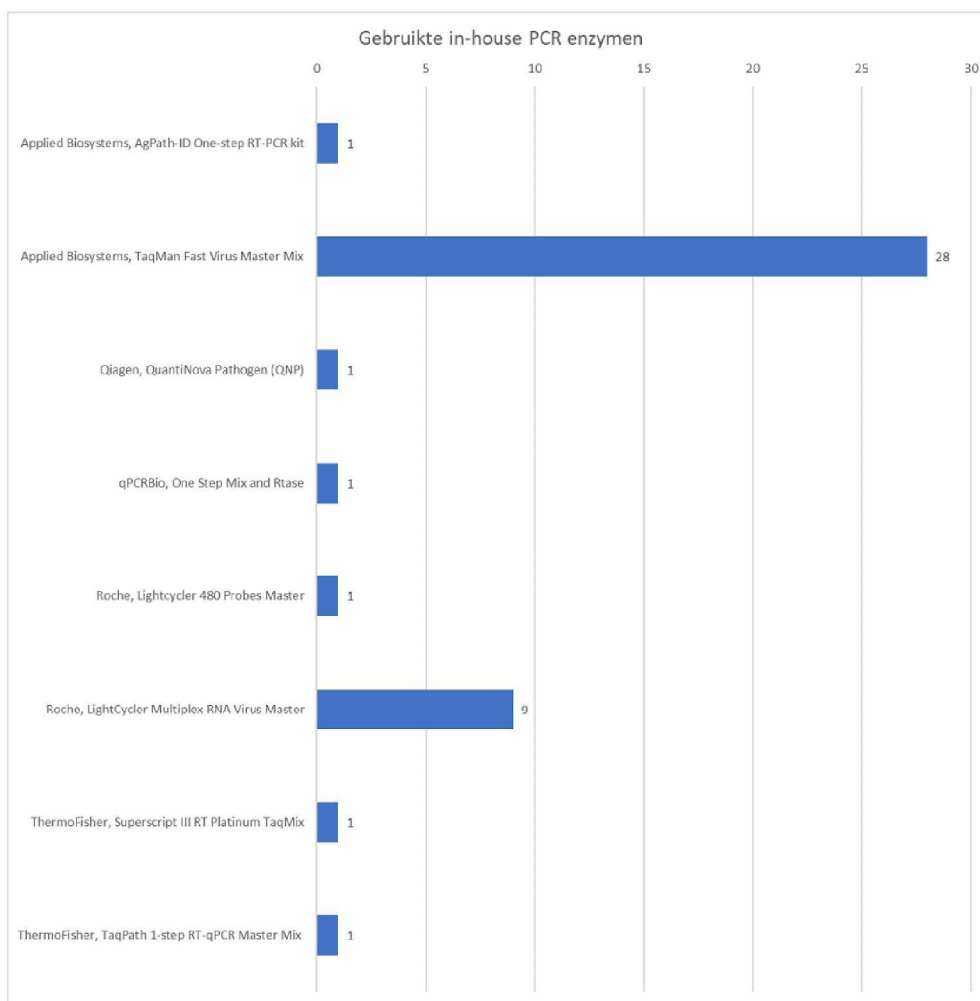
21 oktober 2020

De door alle laboratoria gebruikte PCR kits en in-house PCR enzymen zijn, inclusief de bijbehorende fabrikant, weergegeven in Figuur 22 en 23, respectievelijk. In Figuur 24 is de gebruikte PCR apparatuur opgesomd.



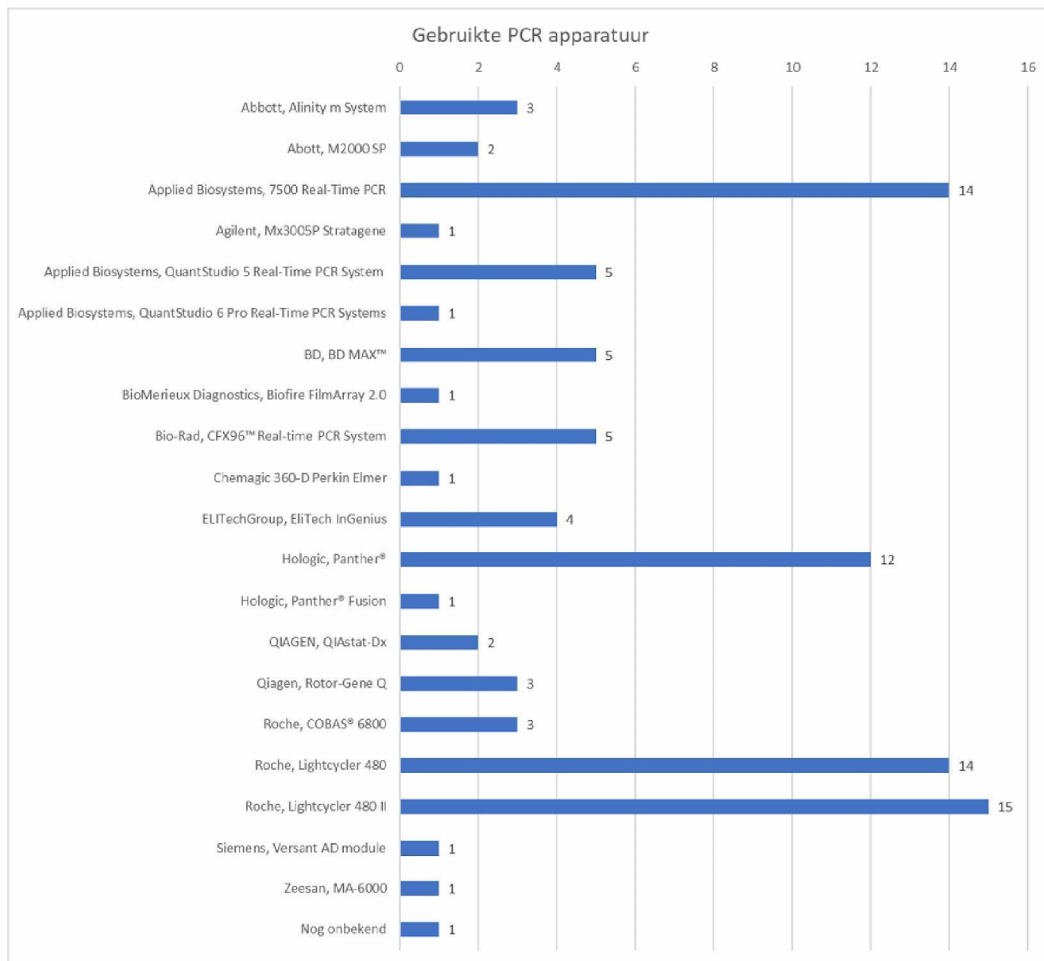
Figuur 22: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte PCR kits inclusief fabrikant met het aantal laboratoria per kit (n=62). Sommige laboratoria maken gebruik van meerdere kits.

21 oktober 2020



VV

21 oktober 2020



Figuur 24: De door laboratoria (inclusief expertisecentra) gebruikte PCR apparatuur inclusief fabrikant met het aantal laboratoria per apparaat (n=95). Aangezien sommige laboratoria gebruik maken van verschillende technieken is het aantal gebruikte PCR apparaten hoger dan het totaal aantal laboratoria.

21 oktober 2020

VERTROUWELIJK

21 oktober 2020

Dit document is mogelijk gemaakt door het werk van de onderstaande laboratoria. Veel dank voor het delen van de data, de open communicatie en prettige samenwerking.

Type laboratorium

Opschalingslaboratoria	Locatie
Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Locatie AMC	Amsterdam
CERTE Medische Diagnostiek & Advies	Groningen
Elisabeth – TweeSteden Ziekenhuis	Tilburg
Jeroen Bosch Ziekenhuis	's-Hertogenbosch
LabMicTA – Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek	Hengelo
Leids Universitair Medisch Centrum	Leiden
Maastricht Universitair Medisch Centrum Microvida	Maastricht Roosendaal
Stichting PAMM	Veldhoven
Streeklaboratorium Haarlem	Haarlem
Radboud Universitair Medisch Centrum	Nijmegen
Universitair Medisch Centrum Groningen	Groningen
Universitair Medisch Centrum Utrecht	Utrecht
2^e en 3^e rings laboratoria	Locatie
ADRZ Admiraal de Ruyterziekenhuis Goes	Goes
Atalmedial B.V. – Medisch Diagnostische Centra	Amsterdam
Brightlabs BV	Venlo
BVO Eurofins NMDL-LCPL	Rijswijk
BVO Jeroen Bosch Ziekenhuis	's-Hertogenbosch
BVO Radboud UMC	Nijmegen
BVO Symbiant	Hoorn
BVO UMCG	Groningen
Canisius Wilhelmina ziekenhuis	Nijmegen
Comicro B.V. – Expertcentrum voor Microbiologie	Hoorn
Deventer Ziekenhuis	Deventer
Diagnostiek voor U	Eindhoven
Diakonessenhuis Utrecht	Utrecht
Eurofins Genomics Europe Applied Genomics GmbH	Ebersberg, Duitsland
Eurofins NMDL-LCPL	Rijswijk
Fenelabs Consortium	(Geldermalsen)
Biobeheer/ Normec Group	Rotterdam
Cotecna /NofalabGroup	Schiedam
Ducares B.V. / Triskelion	Utrecht
Nutrilab B.V.	Giessen
NutriControl B.V.	Veghel
Merieux Nutrisciences B.V	Ede
Franciscus Gasthuis & Vlietland	Rotterdam
Gelre Ziekenhuis	Apeldoorn
Groene Hart Ziekenhuis	Gouda

21 oktober 2020

Haga Ziekenhuis	Den Haag
HMC+ – Haaglanden Medisch Centrum, locatie Westeinde	Den Haag
IJsselland Ziekenhuis	Capelle aan den IJssel
Ikazia Ziekenhuis Rotterdam	Rotterdam
InBiome	Amsterdam
Isala	Zwolle
Izore – Centrum voor Infectieziekten Friesland	Leeuwarden
Labor Stein	Mönchengladbach, Duitsland
Laurentius Ziekenhuis	Roermond
Maasstad Ziekenhuis	Rotterdam
Meander Medisch Centrum	Amersfoort
Microbe&Lab BV	Amsterdam
Noordwest Zorggroep	Alkmaar
OLVG – Onze Lieve Vrouwe Gasthuis	Amsterdam
Pro Health Medical	Nederweert
Reinier Haga MDC	Delft
Rijnstate Velp	Velp
RLM Dordrecht/Gorinchem	Dordrecht
Royal GD – Gezondheidsdienst voor Dieren	Deventer
Saltro	Utrecht
Sanquin NSS	Amsterdam
St. Antonius Ziekenhuis	Nieuwegein
Star-shi Diagnostische Centra	Rotterdam
Streeklab GGD Amsterdam	Amsterdam
SYNLAB Leverkusen	Leverkusen, Duitsland
SYNLAB Liège	Luik, België
Technisch Laboratorium Rotterdam	Rotterdam
Tergooi Ziekenhuis	Hilversum
U-Diagnostics – Labor Dr. Wisplinghoff, Keulen	Baarn / Keulen, DE
VieCuri Medisch Centrum	Venlo
Wageningen Bioveterinary Research, locatie Lelystad	Lelystad
Zuyderland Medisch Centrum	Heerlen
Moleculair Point-Of-Care-Test laboratoria	Locatie
Alrijne Zorggroep	Leiden
Catharina Ziekenhuis	Eindhoven
Slingeland Ziekenhuis	Doetinchem
St. Jansdal Ziekenhuis	Harderwijk
Ziekenhuis Gelderse Vallei	Ede