

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema Kwaliteit

Diagnostiek van *Dientamoeba fragilis*

Een doorbraak in de bestrijding van malaria?

STRIKE!



Mycamine[®], wereldwijd de meest voorgeschreven echinocandine!¹

- Behoeft geen oplaaddosis²
- Geschikt voor alle leeftijden (0-99)²
- Geen specifieke bewaarcondities nodig²
- Gering vermogen tot interactie met geneesmiddelen die via de CYP3A route worden gemetaboliseerd²

Productinformatie: zie elders in deze uitgave. 15-MYC-002

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Het doel van het tijdschrift is de lezers te informeren over ontwikkelingen betreffende het vakgebied. In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de medische microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats voor promoties e.d., nieuws over evenementen en mededelingen uit de (werkgroepen van de) vereniging.

NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Tel. (058) 293 94 95
Fax (058) 293 92 00
E-mail: nvmm@knmg.nl
Internet: www.nvmm.nl

Hoofdredactie

Mw. dr. E. Heikens, J.A. Kaan

Redactie

Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg, J.M. van Hattem, dr. J.J. van Hellemond, mw. M. Jager, dr. J.S. Kalpoe, dr. B. Meek, dr. M. Van Rijn, mw. A.T.R. Tholen, dr. H.F.L. Wertheim, dr. R. te Witt

Redactiesecretariaat

Van Zuiden Communications B.V.
Mw. S.L. van der Meer
Tel. (0172) 476191, e-mail: projectmanager@vanzuidencommunications.nl

Advertentie-exploitatie

Van Zuiden Communications B.V.
Dhr. D. Mackay
Tel. (0172) 47 61 91

Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

Gratis voor leden van de NVMM en leden van de VIZ.
Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 67,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: 94,- per jaar
Losse nummers: 12,50
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



© 2015, Van Zuiden Communications B.V.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoerd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en redactie verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en redactie aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Algemene voorwaarden

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Van Zuiden Communications B.V. zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Leiden.

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de redactie

Kwaliteitsdenken 2015
E. van der Vorm 2

Transmissieroute

Vechten tegen papiermolens
M.B. Ekkelenkamp 3

Thema: kwaliteit

Richtlijnen van Medisch Specialisten – databank en kwaliteitscriteria
M.M.J. Ploegmakers, T.A. van Barneveld 4

Geslaagd van CCKL naar ISO: tips en trucs van een pilotlab
A. Jansma, M. de Visser-Timmermans, A. Luijendijk, A.G. Vonk 8

De zorg voor kwaliteit: meten van uitkomsten
A. van 't Veen, M.H.E. Doting, E.P.F. IJzerman 13

Kwaliteit van infectiepreventie in ziekenhuizen: meetbaar en transparant
M.C. Vos 19

ISIS-AR – inzicht in 7 jaar lokale en nationale antibioticaresistentietrends
T. Leenstra, S.F.T. Thijsen, A.K. van der Bij 22

Het ontwikkelen van normen voor de Algemene Visitatie Commissie
K. Verduin, T. van Zwet 29

Artikel

Diagnostiek van *Dientamoeba fragilis*: duidelijkheid of verwarring?
B. Mulder, T. Mank 31

Ingezonden

Dutch Mobile Ebola labs in West Afrika
C. Reusken, S. Pas, B. Haagmans, M. Koopmans, E.A. Kooi, M.B.B. McCall 34

Columns

Stinkende sokken en wereldwijde doorbraken
T. Bousema 38

Teixobactine: een nieuw antibioticum tegen grampositieve bacteriën?
W. van Schaik 39

Promoties 40

Toelichting bij coverbeeld:

De International Organization for Standardization is de in Zwitserland gevestigde organisatie die maakt dat dingen werken; onderliggend thema voor dit eerste nummer van 2015.

Cover: Willemien Zandijk en Loes van Damme, Erasmus MC, afdeling medische Microbiologie & Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Kwaliteitsdenken 2015

Zo'n 25 jaar geleden zijn de eerste stappen gezet naar standaardisatie en kwaliteitsverbetering bij de medische laboratoria. Dit was een eigen initiatief van de beroepsverenigingen, resulterend in CCKL. CCKL heeft vooral betrekking op de Nederlandse situatie. Anno 2015 dienen we internationaal toetsend te zijn, vandaar dat de kwaliteitssystemen moeten worden omgevormd naar de ISO 15189. Ons kwaliteitssysteem was van ons en is met name naar binnen gericht. In deze tijd moet dat anders. Er zijn veel partijen die iets van ons moeten vinden en daarbij hebben ze transparantie, betrokkenheid en eenduidigheid nodig.

Richtlijnen

De NVMM heeft een beperkt aantal richtlijnen die geheel van onszelf zijn, vaker participeert de NVMM in gezamenlijke richtlijnen zoals de SWAB en de WIP. Daarnaast werkt de NVMM mee aan richtlijnen, zoals van andere wetenschappelijke verenigingen, de huisartsen en LCI.

Indien een NVMM-lid meewerkt aan een richtlijn, dan moet deze gemandateerd zijn vanuit de NVMM. Het komt natuurlijk voor dat mensen op persoonlijke titel worden gevraagd; op zich prima, maar leg dit altijd voor aan de commissie kwaliteit (CK) van de NVMM. De CK monitort het verloop van de richtlijn, zoekt collega's die als klankbord en referent kunnen optreden en kan worden ingeschakeld indien er stagnatie is in het proces.

In de afgelopen jaren is vanuit de Raad Kwaliteit van de Federatie de richtlijndatabase geïnitieerd en uitgevoerd door het Kennisinstituut medisch specialisten (Kennisinstituut). In deze database kan ook modulair worden gewerkt, voor de microbiologie kan dan worden gedacht over een aantal diagnostiekmodules die kunnen worden gelinkt aan richtlijnen van ander wetenschappelijke verenigingen.

Normatief kader en veldnormen

Tijdens visitaties wordt gebruikgemaakt van eisen en afspraken die worden genoemd in het beroepsprofiel en in de richtlijnen. Om daar goed op te kunnen toetsen willen we graag normen zien die eenduidig zijn verwoord en voor alle laboratoria haalbaar. Dat is op dit moment niet altijd het geval. Daarom willen de CK en de visitatiecommissie in 2015 een eerste versie maken van een normatief kader, de randvoorwaarden waaraan de normen moeten voldoen. Daarnaast is het belangrijk om een aantal veldnormen te benoemen die binnen de microbiologie breed zijn geaccepteerd en toepasbaar voor ISO en beroepsvisitatie.

In het document 'medisch specialistische richtlijnen 2.0' heeft de Raad Kwaliteit van de Federatie in 2011 een aantal niveaus van normen benoemd, die kunnen worden toegepast:

- Minimumnorm. Absolute minimumkwaliteit, daaronder is geen sprake meer van verantwoorde zorg.
- Veiligheidsnorm. Harde ondergrens, voorwaarde.
- Streefniveau. Het streefniveau wordt gebaseerd op wat met de beschikbare kennis, menskracht en middelen haalbaar is gebleken. Richtinggevend voor het niveau van zorg dat door de zorgverleners is gedefinieerd.
- Maximumnorm. Normen die worden geformuleerd met het doel de gezondheidswinst te maximaliseren, ongeacht uitvoerbaarheid of kosten.
- Volumennorm. Het minimum aantal verrichtingen (volume) door zorgverleners om expertise te behouden.
- Conditionele norm. Als-dan-redeneringen waarbij een aanbeveling alleen onder bepaalde omstandigheden een norm wordt.

Het is natuurlijk een wens om in de richtlijnen naar het streefniveau en de maximumnorm toe te werken. Maar omdat richtlijnen tegenwoordig ook als toetsend en controlerend worden gebruikt door andere partijen, bijvoorbeeld IGZ en patiëntenorganisaties, is het reëler om de minimumnorm en veiligheidsnorm te hanteren. Daarbij kan wel een streefniveau worden benoemd dat hoger ligt en dat een eerste aanzet is voor de hogere minimumnorm in de volgende versie van de richtlijn.

Een valkuil in het maken van een richtlijn is dat wordt geprobeerd om een oplossing te vinden voor onderwerpen waar binnen de beroepsgroep discussie over is. Echter, als een onderwerp nog controversieel is, dan dient het niet als norm te worden gebruikt.

Participatie in richtlijnen

Gezien het belang van de richtlijnen is het belangrijk dat alle NVMM-leden hierin (willen) participeren. Regelmatig doet de CK een oproep voor medewerking aan een richtlijn, voor u een gelegenheid om bij te dragen. Komt u zelf een richtlijn tegen die beter kan? Neem contact op met de CK.

Dr. E.R. van der Vorm, voorzitter Commissie Kwaliteit NVMM.

Vechten tegen papiermolens

M.B. Ekkelenkamp

Er gaat zelden een dag voorbij zonder dat mijn handtekening wederom de kwaliteit van een labprocedure garandeert. Een nieuwe primer, een veranderd telefoonnummer, een aangepaste schoonmaakroutine: als mijn naam eronder staat is het waar en goed. Niet in de laatste plaats omdat ik altijd vraag ‘tekenen of lezen?’ voor ik parafeer. In de huidige aftekencultuur is mijn paraaf ontzettend belangrijk: de werkelijkheid op formulieren dient aan de voorschriften te voldoen en overal hoort een vinkje onder.

Omdat het in de menselijke natuur ligt om grenzen op te rekken, en om werk dat anderen doen als weinig belastend te ervaren, voegen CCKL, NEN, ISO en JCI steeds weer een stukje validatie, documentatie en registratie toe aan hun voorschriften. Deze beschrijvingen kunnen we nu nog beperken door de frase ‘overleg met arts-microbioloog’ te gebruiken, maar die luxe blijft ons niet eindelijk gegund. De dag nadert dat ISO 15189 ons dwingt in de SOPs alle mogelijke paden van het leven te benoemen en te beantwoorden.

Eerder ingezet dan labprofessionalisering, en dus een eind verder op weg naar totale bureaucratiesering, zijn de klinische trials. Ook hier maken beleidsmakers de regels alleen maar strenger, en screenings en documentaties uitgebreider. De checklist van criteria en tests voor reële en imaginaire gevaren is inmiddels de doodsteek van menige inclusie in infectieziekten-trials; onze patiënten vereisen immers in de regel een snelle start van therapie.

Misschien zouden bepaalde eisen daarom eens kunnen worden heroverwogen, beginnend met de verplichte zwangerschapstesten en de instructies voor dubbele anticonceptie die vele protocollen verplicht stellen. In trials heerst een ware zwangerschapshysterie. Los van of patiënten met veertig graden koorts zitten te wachten op seksinstructies... voorkomt dit werkelijk zoveel congenitale afwijkingen vergeleken met een simpel: ‘Zou u zwanger kunnen zijn? Zo nee, wordt het niet en maak het niemand de komende zes maanden.’ Geen enkele wettelijke bepaling verhindert het gebruik van deze eenvoudigere methode.

Het zijn beslissingen van lokale commissies en individuen die leiden tot de stapeling van voorzorgsmaatregelen. Iedereen wil net dat kleine beetje strenger zijn dan de

voorganger; als bewijs dat de documenten daadwerkelijk zijn doorgenomen? Zo is het inmiddels gemeengoed dat lokale METCs centraal goedgekeurde onderzoeksplannen opnieuw volledig door de mangel halen, terwijl ze studies slechts op lokale haalbaarheid mogen toetsen. Zelfs de commerciële onderzoeksorganisaties (CROs) lijken werkverschaffing tot doel te maken, vooral waar het de papieren werkelijkheid betreft. Recent moest ik voor een klinische trial mijn naam op mijn cv aanpassen van ‘Miquel B. Ekkelenkamp’ naar ‘Miquel Ekkelenkamp’: anders was deze niet identiek aan die op mijn conflict-of-interest-verklaring. Het klinkt banaal, maar zo’n formulier gaat van de centrale CRO naar de lokale CRO naar de lokale coördinator naar mij en weer terug (twee keer want ik begin natuurlijk met klagen en weigeren). De personeelskosten voor het verwijderen van de ‘B’ zullen zo’n tachtig euro zijn geweest.

Door een reductie van voorschriften te bepleiten, begeeft je je natuurlijk op glad ijs; voor je het weet sta je in het rijtje van de Tuskegee-trial, de 55.000 Vioxx-doden, dr. Mengele en Louis Pasteur (die kinderen inspoort met levend onverzwakt rabiësvirus). Bovendien: wellicht hebben de bedenkers van de steeds strengere voorschriften gelijk en redden hun eisen vele levens. Want ook al had Josef Mengele ongetwijfeld zijn naam op alle formulieren hetzelfde gespeld, het lijkt me sterk dat hij het geduld had opgebracht om zijn onderzoek door de papierwinkel van de METCs te loodsen.

Voelt u zich dus vrij mijn geklaag volledig te negeren.

De volgende Transmissieroute wordt geschreven door dr. R.G.F. Wintermans, arts-microbioloog in het Bravis ziekenhuis te Roosendaal.

Correspondentieadres: M.B. Ekkelenkamp, arts-microbioloog, UMC Utrecht, Utrecht, e-mail: M.Ekkelenkamp@umcutrecht.nl

Richtlijnen van Medisch Specialisten – database en kwaliteitscriteria

M.M.J. Ploegmakers, T.A. van Barneveld

Samenvatting

De Richtlijnen-database is een website met medisch specialistische richtlijnen. Het primaire doel van de Richtlijnen-database is om alle richtlijnen in het medisch specialistisch domein op één locatie te ontsluiten, onderlinge dwarsverbanden aan te geven, aanverwante producten te koppelen en modulair onderhoud mogelijk te maken. In 2014 werden de richtlijnen die voldoen aan de criteria geüpload. Naast Varicella worden er vooralsnog geen NVMM-richtlijnen opgenomen in de database. De overige NVMM-richtlijnen voldeden niet aan de criteria, of de NVMM vond het nog niet wenselijk om de richtlijn in de database te publiceren. De Richtlijnen-database is van alle wetenschappelijke verenigingen samen. Beleid over de database wordt gemaakt door de Adviescommissie Richtlijnen. De richtlijnen zelf zijn – en blijven – van de verenigingen.

Trefwoorden

Richtlijnen, Kwaliteit van Zorg

Abstract

The Dutch Guideline Database is a website containing clinical practice guidelines (CPG) used by medical specialists. The primary goal of the database is to provide a central access point for CPG's. Furthermore, it is possible to show connections between guidelines, present CPG-related products, and enable modular updates. In 2014 the database will become more and more complete. For now, Varicella is the only guideline that originated in the Dutch society for medical microbiology that will be presented in the Dutch Guideline Database. The other guidelines present in the society did not (yet) meet the standards or lacked wide support among microbiologists. The database is an initiative of the Dutch medical scientific societies. They are also the owner, as a group. The individual CPG's are owned by the initiating society.

Inleiding

De Richtlijnen-database (www.richtlijnen-database.nl) is een website met medisch-specialistische richtlijnen. Het

primaire doel van de Richtlijnen-database is om alle richtlijnen in het medisch specialistisch domein op één locatie te ontsluiten, onderlinge dwarsverbanden aan te geven, aanverwante producten te koppelen en modulair onderhoud mogelijk te maken. De implementatie van richtlijnen zal hiermee worden bevorderd. Aan de andere kant heeft de Richtlijnen-database ook het doel om richtlijnontwikkeling te professionaliseren en het adviesrapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 te implementeren.

De richtlijnen van de NVMM

Op 19 mei 2014 vond een overleg plaats tussen de beheerders van de Richtlijnen-database en een delegatie van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Tijdens dit overleg werden de richtlijnen van de NVMM besproken. De belangrijkste conclusie was dat er, uitgezonderd Varicella, vooralsnog geen NVMM-richtlijnen worden opgenomen in de database. De WIP- en SWAB-richtlijnen worden gezien als richtlijnen die niet specifiek van de NVMM zijn. De beheerders van de database kregen het advies om onafhankelijk het gesprek aan te gaan met deze organisaties. Dit gesprek zal in een volgende fase plaatsvinden, in de huidige fase ligt de aandacht bij de wetenschappelijke verenigingen.

De overige NVMM-richtlijnen voldeden niet aan de criteria, of de NVMM vond het nog niet wenselijk om de richtlijn in de database te publiceren. Deze laatste situatie is van toepassing op 'Laboratory detection of highly resistant microorganisms (HRMO)' en 'Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten'. Beide documenten zijn recent, maar missen een breed draagvlak en een goede beschrijving van de methodiek.

T.A. van Barneveld, Kennisinstituut van Medisch Specialisten, Utrecht.
Correspondentieadres: M.M.J. Ploegmakers, Kennisinstituut van Medisch Specialisten, Utrecht,
e-mail: m.ploegmakers@kennisinstituut.nl.

De lat

Hoe komen we tot richtlijnen die wel in de database kunnen worden opgenomen? Medisch specialisten, patiënten en andere belanghebbenden verwachten van richtlijnen een bepaald kwaliteitsniveau. Daarom werd een 'lat' gelegd, waaraan richtlijnen minimaal moeten voldoen om te worden opgenomen in de Richtlijndatabase. Deze lat bestaat uit een drietal criteria, die door de Raad Kwaliteit werden vastgesteld. In de Raad Kwaliteit zijn alle wetenschappelijke verenigingen vertegenwoordigd en wordt overkoepelend kwaliteitsbeleid geformuleerd. De drie criteria betreffen:

- Actualiteit; over het algemeen worden richtlijnen tot 5 jaar als actueel beschouwd.
- Modulaire opzet; de richtlijn moet eenvoudig zijn in te voeren, bijvoorbeeld doordat de kopjes overeenkomen met die in de richtlijndatabase, waardoor de aanbevelingen herkenbaar zijn.
- Methodologisch:
 - betrokkenheid en autorisatie relevante wetenschappelijke verenigingen;
 - systematisch literatuur zoeken;
 - aandacht voor het perspectief van de patiënt.

Niet alle criteria zijn gelijkwaardig. Indien er bijvoorbeeld geen aandacht wordt besteed aan het patiëntenperspectief, hoeft dit niet per definitie te betekenen dat de richtlijn daarmee insufficiënt is. Inmiddels zijn gesprekken gevoerd met vrijwel alle wetenschappelijke verenigingen. De meeste discussie ontstaat over het systematisch naar literatuur zoeken. Het komt regelmatig voor dat de werkwijze zeer summier wordt beschreven en er geen zoekverantwoording of selectiecriteria beschikbaar zijn. Dit gaat ten koste van de transparantie, het blijft onduidelijk hoe de richtlijn tot stand is gekomen en het onderhoud van deze richtlijn zal relatief veel tijd kosten.

Over het criterium patiëntenperspectief bestaat discussie, bepaalde onderwerpen zouden niet geschikt of relevant zijn voor de inbreng van patiënten. Maar dit oordeel zou dan wel aan de patiëntenorganisatie moeten worden voorgelegd.

Richtlijnontwikkeling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de besluitvorming van professionals in de zorg en patiënten, berustend op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met de daarop gebaseerde discussie en aansluitende meningsvorming, gericht op het toelichten van doeltreffend en doelmatig handelen. Hierbij wordt gewoonlijk de methode van 'evidencebased richtlijnontwikkeling (EBRO)' gevolgd. Dat is een methode waarbij op systematische wijze op de praktijk gerichte aanbevelingen (richtlijnen) worden opgesteld. In ons land is de richtlijnontwikkeling grotendeels in handen van de

zorgpartijen zelf en, meer dan in andere landen, vanaf de werkvloer georganiseerd.

Literatuur

Er bestaan wereldwijd veel verschillende methodieken voor het beoordelen en graderen van de kwaliteit van wetenschappelijke studies en van aanbevelingen. In Nederland kennen we bijvoorbeeld de literatuurbeoordelingsformulieren en de classificatie naar mate van bewijsniveau behorend bij de EBRO-methodiek. Naast de verwarring die de variatie in methodieken scheidt, zijn de gebruikte criteria in de huidige methodieken niet altijd expliciet en transparant. In 2000 is daarom door een internationale werkgroep een 'vernieuwd' beoordelingssysteem ontwikkeld, genaamd 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)'. Deze methode wordt gebruikt om de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en de sterkte van een aanbeveling te bepalen.

De belangrijkste kenmerken van GRADE zijn:

- Vooraf vaststellen welke (voor de patiënt) belangrijkste uitkomstmaten worden meegenomen.
- Wetenschappelijk bewijs (de evidence) gericht en explicieter beoordelen (per uitkomstmaat en met vastgestelde criteria op het niveau van een systematische review).
- Maakt het beoordelingsproces transparanter (duidelijk maken hoe en waarom je tot een bepaald oordeel bent gekomen; expliciet afwegen van de voor- en nadelen).

GRADE is hoofdzakelijk een vernieuwde methode om de kwaliteit van wetenschappelijke onderzoeken te beoordelen en te graderen. Het is dus geen vervanging van de EBRO-methodiek, maar het maakt hiervan juist onderdeel uit.

Proces

Het ontwikkelen van een richtlijn duurt tot een tot twee jaar. De eerste stappen bestaan uit het prioriteren van mogelijke onderwerpen en het zoeken van afstemming bij multidisciplinaire onderwerpen. Met het ontwikkelen van een richtlijn zijn aanzienlijke kosten gemoeid. Een gemiddelde richtlijn kost inclusief vacatiegelden, procesbegeleiding en samenvatten van de literatuur, ruim honderdduizend euro. Voordat subsidie wordt aangevraagd dient een plan van aanpak en bijbehorende begroting te worden opgesteld. Het is aan te raden richtlijnontwikkeling vorm te geven met professionele ondersteuning, die ervaring heeft met werken volgens het adviesrapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Verder is het verstandig om voorafgaand aan het opstellen van het plan van aanpak te zoeken naar (inter)nationale richtlijnen op het gebied.

Alle werkgroepleden vullen de code ter voorkoming van belangenverstremming in. De transparantie die ontstaat

door het invullen van deze code hoort te worden gedeeld met de werkgroepleden onderling en in communicatie met de maatschappij. Een evenwichtige samenstelling van een richtlijnwerkgroep vormt het uitgangspunt voor een uitgebalanceerd proces van open afweging, waarbij geen invalshoeken worden gemeden en alle relevante aspecten aan de orde kunnen komen. Hierbij wordt gezorgd voor een evenwichtige en verantwoorde spreiding over relevante wetenschappelijke disciplines en aandachtsvelden. Deze spreiding maakt het vrijwel onmogelijk dat één persoon de uitkomst van een adviestraject bepaalt.

Als de samenstelling van de werkgroep is bepaald, dient het onderwerp van de richtlijn verder te worden afgebakend. Inventarisatie van knelpunten is hiervoor een geschikte methode. Dit is een exercitie waarbij een zo compleet mogelijk beeld wordt verkregen van de problematiek rondom een richtlijnonderwerp in de praktijk. Door de knelpunten breed te inventariseren kunnen de problemen worden aangepakt waarvoor daadwerkelijk een oplossings(richting) nodig is. Deze werkwijze bevordert de implementatie na afronding van de richtlijn. Bij de inventarisatie worden alle bevorderende en belemmerende factoren voor invoering van de toekomstige richtlijn geïnventariseerd.

Een knelpunteninventarisatie kan op verschillende manieren worden uitgevoerd:

- bijeenkomst met genodigden
- enquêtes of interviews
- brainstorm met een geselecteerde brede groep belanghebbenden/betrokkenen bij het onderwerp van de richtlijn
- literatuuronderzoek
- focusgroepen in samenwerking met patiënten(verenigingen)/vertegenwoordigers
- digitale discussiefora

Na de inventarisatie kiest de werkgroep de knelpunten die worden opgenomen in de richtlijn. Meestal zijn er tien onderwerpen waarvoor een systematische zoekopdracht wordt opgesteld.

Overwegingen en aanbevelingen

Na het samenvatten van het wetenschappelijk bewijs volgt een minstens zo belangrijk onderdeel van het proces, namelijk het formuleren van overwegingen en aanbevelingen. Het is essentieel om in de overwegingen alle argumenten pro en contra te verzamelen en te documenteren. Dat wil zeggen dat het wetenschappelijk bewijs niet doorslaggevend is voor de richting of sterkte van de aanbeveling. Patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid in de Nederlandse situatie, bijwerkingen, risico's en kosten spelen een rol in de definitieve formulering van de aanbeveling.

Bij een richtlijn worden de volgende aanverwante producten gemaakt:

- instrument voor kwaliteitsmeting/indicatoren
- kennislacunes
- product voor patiënten
- implementatieplan
- flowdiagram (optioneel)
- paragraaf organisatie van zorg (indien niet uitgewerkt als uitgangsvraag)
- verstandige keuzes (optioneel)
- implementatieplan

Over het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (Kennisinstituut, www.kennisinstituut.nl) is een van de beheerders van de Richtlijndatabase. Het Kennisinstituut werd opgericht op 1 januari 2013, als opvolger van de afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten (OMS).

Het Kennisinstituut richt zich op het bevorderen van de kwaliteit van de medisch-specialistische zorg in Nederland. Dit doen zij vanuit de overtuiging dat elke patiënt goede zorg dient te krijgen, afgestemd op zijn reële zorgbehoefte, verleend door een professional in een daarvoor geschikte setting. Om deze doelstelling te behalen adviseert en ondersteunt het Kennisinstituut wetenschappelijke verenigingen bij de ontwikkeling en toepassing van kwaliteitsinstrumenten (richtlijnen, kwaliteitsvisiting, indicatoren en kwaliteitsmeting) en (geïntegreerd) kwaliteitsbeleid.

Bij het Kennisinstituut werken 26 personen. Het grootste deel (70 procent) van de werkzaamheden die door het Kennisinstituut worden verricht bestaat uit het ontwikkelen en onderhouden van richtlijnen. Het Kennisinstituut wordt gezien als een landelijk expertisecentrum voor de methodiek van richtlijnontwikkeling en -onderhoud. In 2015 wordt gewerkt aan een verdere invoering van het adviesrapport Medische specialistische richtlijnen 2.0. Belangrijke aandachtgebieden hierbij zijn doelmatigheid, implementatie en onderhoud. Gezien de stijgende kosten in de gezondheidszorg en de politieke ontwikkelingen spelen kosten een steeds grotere rol bij de ontwikkeling van richtlijnen. Er is een maatschappelijke vraag naar scherpere indicatiestellingen in richtlijnen om doelmatigheid te bevorderen en ongewenste praktijkvariatie te reduceren. Het Kennisinstituut beheert, samen met het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), de Richtlijndatabase.

De Richtlijndatabase

De Richtlijndatabase werd ontwikkeld door de Adviescommissie Richtlijnen en is in 2013 opengesteld. Het project werd uitgevoerd door het Kennisinstituut en het IKNL, in overleg met een klankbordgroep. De database kan worden gezien als een doorontwikkeling van Oncoline en de Kwaliteitsbibliotheek op de Kwaliteitskoepel.

In de database komen alle medisch specialistische richtlijnen. Richtlijnen beschrijven evidencebased aanbe-

velingen voor de dagelijkse praktijk. De richtlijnen in de database zijn modulair opgebouwd, op deze manier is het op en neer scrollen in PDF's van 200 pagina's verleden tijd. Een module bestaat uit een uitgangsvraag, de aanbeveling, onderbouwing, overwegingen en verantwoording. De informatie wordt gepresenteerd per tabblad. De belangrijkste informatie staat direct in beeld, voor meer detail klik je door naar de volgende tabbladen (figuur 1).

De Richtlijnen database zal, dankzij haar modulaire opbouw, het onderhoud van richtlijnen faciliteren en daarnaast, door het koppelen van richtlijnen, tegenstrijdigheden tussen verschillende richtlijnen tegengaan. Medisch specialisten kunnen een account aanmaken en zich aanmelden voor het ontvangen van notificaties. Notificaties worden bijvoorbeeld verzonden als er een nieuwe versie van de richtlijn of module beschikbaar is. Ook geeft een inlog de mogelijkheid om commentaar te geven op modules. Op deze manier kunt u de initiatiefnemer van de richtlijn op de hoogte stellen van nieuwe literatuur, verlopen patenten, moeizame implementatie of wijzigingen in de organisatie van de zorg.

In 2014 werden de richtlijnen die voldoen aan de criteria geüpload. De Richtlijnen database is van alle wetenschappelijke verenigingen samen. Beleid over de database wordt gemaakt door de Adviescommissie Richtlijnen. De richtlijnen zelf zijn – en blijven – van de verenigingen.

Het zou wel kunnen dat we straks spreken over eigenaren van modules in plaats van eigenaren van hele richtlijnen. Naar verwachting zal door de Richtlijnen database de wijze waarop richtlijnonderhoud wordt uitgevoerd aanzienlijk veranderen. Niet langer zijn revisies van hele richtlijnen nodig, maar kan onderhoud plaatsvinden van specifieke vraagstellingen in meerdere richtlijnen.

De NVVM heeft aangegeven dat ze in de toekomst al hun richtlijnen in de Richtlijnen database wil zetten. Dat komt immers niet alleen de NVVM, maar ook andere wetenschappelijke verenigingen ten goede omdat dwarsverbanden tussen richtlijnen inzichtelijk worden gemaakt en de tekst beter toegankelijk is. In de Richtlijnen database staan vooralsnog weinig 'eigen' NVMM-richtlijnen. Dat wil niet zeggen dat de database niet relevant is voor artsen-microbioloog. Juist wel, omdat een groot deel van de richtlijnen waar de NVMM aan heeft meegewerkt wel beschikbaar is.

Financiering

Het project Bulk Upload Richtlijnen database wordt gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

Referentie

Generiek Procedureboek, Commissie Richtlijnen – versie 17 juli 2014.

Figuur 1. Richtlijnen database.

The screenshot shows the 'Richtlijnen database' website interface. The main content area is titled 'Bescherming van de neonat tegen ernstige perinatale varicella'. It features several tabs: 'Uitgangsvraag en aanbeveling' (selected), 'Onderbouwing', 'Overwegingen', and 'Verantwoording'. The 'Uitgangsvraag' section contains two sub-questions: '1. Welke maatregelen zijn nodig voor bescherming van de neonat zelf?' and '2. Welke maatregelen zijn nodig om verspreiding binnen een neonatologie-afdeling te voorkomen?'. The 'Aanbeveling' section states that VZIG should be given to all newborns of mothers with clinical chickenpox 5 days before to 2 days after birth, and to all premature babies (< 35 weeks) of VZV-negative mothers or mothers with uncertain VZV status who have been in contact with someone with chickenpox. The page includes a search bar at the top right, a navigation menu on the left, and a sidebar on the right with options for login, registration, and suggestions. The footer contains copyright information for 2012-2014 and mentions IKWL and KIMS.

Geslaagd van CCKL naar ISO: tips en trucs van een pilotlab

A. Jansma, M. de Visser-Timmermans, A. Luijendijk, A.G. Vonk

Samenvatting

In 2013 heeft de Raad voor Accreditatie/CCKL diverse pilotbeoordelingen uitgevoerd in het kader van de transitie van CCKL-Praktijkrichtlijn naar de ISO15189 als toetsingskader. De afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten van het Erasmus MC heeft als één van deze pilotlabs het overgangstraject inmiddels succesvol achter de rug, een goed moment om onze ervaringen, tips en trucs te delen.

Trefwoorden

Kwaliteit, ISO, CCKL

Inleiding

“Quality in a service or product is not what you put into it. It’s what the client or customer gets out of it.” - Peter Drucker, Amerikaans schrijver, hoogleraar en consultant op onder andere het gebied van organisatieleer en management

De afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten (MMIZ) van het Erasmus MC is sinds 2005 CCKL-geaccrediteerd. Ten tijde van onze tweede herbeoordeling was bekend dat per 2019 alle laboratoria over moeten zijn van certificering volgens de CCKL-Praktijkrichtlijn (CCKL-PRL)¹ op accreditatie volgens de ISO15189(ISO).² Ter lering zou de Raad voor Accreditatie (RvA) transitiebeoordelingen uitvoeren conform ISO-eisen en extra voorwaarden uit het Transitieplan.³

MMIZ ging in april 2013 akkoord met een pilotbeoordeling. Anticiperend dat de CCKL-PRL niet meer zou worden herzien, had MMIZ reeds in 2007 het initiatief genomen (ook) de ISO-eisen in haar kwaliteitssysteem te integreren. Met name de internationale erkenning van een ISO-accreditering sprak ons, als academisch laboratorium, aan omdat buitenlandse partners ISO (h)erkennen, dit in tegenstelling tot CCKL-certificering. Een extra overweging was praktisch van aard. In mei 2013 is MMIZ verhuisd naar nieuwbouw, een intensieve aangelegenheid die noopte tot herziening van het kwaliteitssysteem.

De drie belangrijkste aanpassingen die ter gelegenheid van de ISO-accreditering op organisatie- en systeemniveau werden gevraagd van MMIZ worden beschreven, alsmede

hoe we met nieuwe normelementen zijn omgegaan. Tenslotte wordt kort belicht hoe praktisch naar de accreditering is toegewerkt en hoe deze is ervaren.

Een ‘ISO-bestendige’ bedrijfsvoering

Kwaliteitshandboek: bewuste keuze voor de kruistabel

In 2008 hebben we de opbouw van ons handboek zoals we die gebruikten voor de periode van de Praktijkrichtlijn verlaten. Er is daarbij gekozen voor een indeling met kruistabel. Een indeling die door de ISO-norm wordt gesuggereerd zou de leesbaarheid verslechteren omdat ons kwaliteitssysteem en -handboek méér kwaliteitsnormen dan CCKL-PRL en ISO omvat. Kernactiviteiten van MMIZ zijn naast diagnostiek namelijk patiëntenzorg in de breedste zin van het woord (zoals bijvoorbeeld ook infectiepreventie), onderzoek en onderwijs. MMIZ streeft ernaar alle afdelingsactiviteiten te integreren in één kwaliteitssysteem. Voor researchactiviteiten is de ISO17025⁴ aan de orde, voor infectiepreventie de KwaliteitsRichtlijn Infectiepreventie in Ziekenhuizen (KRIZ)⁵ en de NIAZ Kwaliteitsnorm Zorginstelling.⁶ In het kader van de Herziening Opleiding Medische Microbiologie en de RGS-visitaties⁷ is de AIOS-opleiding in het kwaliteitssysteem verdisconteerd. Aanvullend oriënteert MMIZ zich op de GxP-normen (GLP, GCP, GAMP).⁸ Het kwaliteitshandboek van MMIZ is daarom zodanig ingericht dat er recht wordt gedaan aan alle kernactiviteiten van MMIZ en bevat informatie om alle vormen van accreditering en visitatie het hoofd te bieden. Er zijn daarom meer kruistabellen.

A. Jansma, kwaliteitsmanager afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, M. de Visser-Timmermans, kwaliteitsfunctionaris unit Diagnostiek, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, A. Luijendijk, unithoofd Diagnostiek, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, A.G. Vonk, arts-microbioloog met aandachtsgebied kwaliteit, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten. Correspondentieadres: A. Jansma, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Wytemaweg 80, 3015 CN, Rotterdam, Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam, tel. 010-7037086, e-mail: a.jansma@erasmusmc.nl.

De rol van kwaliteitsmanager

ISO eist dat de kwaliteitsmanager toegang heeft tot de laboratoriumleiding op beslissingsniveau. Daarnaast stelt ISO dat deze manager de verantwoordelijkheid heeft om binnen de héle laboratoriumorganisatie het bewustzijn te bevorderen over vereisten van gebruikers van de laboratoriumdiensten (4.1.2.7). Enerzijds houdt dit in dat een kwaliteitsmanager – zeker in een academisch medische setting – van een bepaald kaliber moet zijn. Deze moet toegang hebben tot relevante (management)overleggen om directe invloed te kunnen hebben op het beleid. Ook moet de kwaliteitsmanager op strategisch niveau mee kunnen en mogen praten als ‘luis in de pels’. Anderzijds moet de kwaliteitsmanager in continue verbinding staan met de klant en de ins en outs van het laboratoriumproces overzien, gekoppeld aan het gebruikersperspectief, om de gebruikerseisen en -wensen te vertalen.

MMIZ is een vrij grote en complexe organisatie. Om invulling te geven aan ISO en een goed werkbaar situatie te creëren heeft functiedifferentiatie plaatsgevonden. De afdeling beschikt voor de diagnostiek over drie kwaliteitsmedewerkers met verschillende achtergronden, die samen een Kwaliteitsteam vormen:

- De *kwaliteitsmanager* (juridisch geschoold zonder laboratoriumachtergrond) is als niet medisch staflid verantwoordelijk voor de kwaliteit van  lle kernactiviteiten van MMIZ. Hij staat direct onder het afdelingshoofd en heeft toegang tot  lle overleggen (inclusief management/stafoverleg en strategiedagen). Hij coördineert elke visitatie/accreditatie op MMIZ, vertaalt kwaliteitsnormen naar de werkvloer, en is verantwoordelijk voor het adequaat inrichten van het kwaliteitssysteem. Daarnaast onderhoudt hij de kwaliteitscontacten op het niveau van het Erasmus MC en daarbuiten.
- De *kwaliteitsfunctionaris* van het Diagnostisch Laboratorium (voormalig laboratoriumanalist) beweegt zich voornamelijk op operationeel niveau. Hij participeert zeer actief in het werkoverleg van de analisten en is de coördinator van de Stuurgroep Diagnostiek, een wekelijks overleg waarin de artsen-microbioloog beslissingen nemen over het te voeren microbiologisch laboratoriumbeleid.
- Het *staflid met aandachtsgebied Kwaliteit* (arts-microbioloog) is de verbinding vanuit het Kwaliteitsteam naar medische staf en kliniek. Hij heeft onder andere de taak op zich genomen regelmatig in contact te treden met de klant of gebruiker (‘aanvrager’) om de kwaliteit van dienstverlening rondom het aanvraagproces te optimaliseren en is de trekker van diverse grote kwaliteitsprojecten op MMIZ.

Hoewel mogelijk weinig laboratoria de luxe hebben over een dergelijk kwaliteitsteam te beschikken, is functiedifferentiatie voor MMIZ binnen een complexe organisatie als het

Erasmus MC van cruciaal belang. Juist hierdoor kan er een helicopterview worden ontwikkeld van kwaliteitszaken op de eigen afdeling en, belangrijker, het gehele instituut waar MMIZ deel van uitmaakt. Zeker indien sprake is van  en persoon als kwaliteitsmanager is het van belang dat deze de juiste positie, kennis, middelen en bevoegdheden krijgt.

Managementverantwoordelijkheid en continue verbetering – van dashboard tot ‘scrummen’

In tegenstelling tot CCKL vereist ISO expliciet een sterk managementcommitment (4.1.2.1). Bovendien moet de (directe) betrokkenheid van de leidinggevenden op het gebied van de kwaliteit ook aantoonbaar zijn. Binnen MMIZ is het Kwaliteitsteam steeds actiever gaan meesturen en begeleiden op managementniveau, en denkt onder andere mee over jaar- en beleidsdoelen en op welke kritische procesparameters er moet (gaan) worden gestuurd.

Deze steeds nauwere betrokkenheid op managementniveau en de scherpere ISO-normen betreffende het managementreview (4.15) resulteerden in het maken van een ‘dashboard’ (*managementreview-applicatie*). Hierin kan het management diens kritische procesindicatoren en doelstellingen vervolgen. Dit dashboard is in beginsel voortdurend in beweging, maar wordt in ieder geval drie keer per jaar verversen en geëvalueerd ten behoeve van het managementreview. Via kleurcoderingen en het gebruik van filters is in  en oogopslag te zien hoe het ervoor staat binnen een (onderdeel van) MMIZ: groen als het goed gaat en oranje of rood indien niet. Dit dashboard geeft het management de mogelijkheid procesverantwoordelijken aan te stellen voor het bijhouden van de voortgang respectievelijk resultaten. Op deze manier heeft het management aantoonbaar overzicht en sturingsmogelijkheid.

Naast dit dashboard om de ‘plan-do-check-act’-cyclus (PDCA) op het niveau van het management te borgen is de *Scrummethode*⁹ geadopteerd voor de diversiteit aan verbetercycli op de werkvloer (bijvoorbeeld acties uit interne audits, meldingen etc.). In onze enigszins gemodificeerde wijze van ‘scrummen’ worden vooraf geprioriteerde verbeteracties in multidisciplinair verband gedurende een vaste termijn (6 weken) opgepakt en afgerond. Het scrummen heeft 3 gevolgen:

1. een goed overzicht van het onderhanden verbeterwerk;
2. dankzij prioritering wordt niet m er werk op de schouders van medewerkers geladen dan draagbaar is en wordt het belangrijkste als eerste ter hand genomen;
3. er wordt stelselmatig en navolgbaar aan verbetering gewerkt.

Nieuwe norm-elementen ten opzichte van CCKL-PRL

Naast systemische en organisatorische aanpassingen om de ISO-transitie te bewerkstelligen is het de vraag welke nieuwe normelementen van belang zijn ten opzichte van CCKL-PRL. Naast een verschilanalyse die MMIZ zelf maakte in 2008, verschenen in 2011 en 2013 verschil-

analyses door CCKL-RvA.^{10,11} Die van 2013 is leidend en het verdient aanbeveling deze goed door te nemen.

Opvallend is dat ISO algemener is in zijn bewoordingen dan de CCKL-PRL, en daarmee minder prescriptief over de uitvoering. ISO stelt wel dát iets geregeld moet zijn, maar niet per se 'hoe'. Dit geeft het laboratorium de vrijheidsgraden zelf te beslissen hoe bepaalde processen vorm moet worden gegeven. MMIZ heeft dit als een verademing ervaren. Hieronder benoemen we enkele belangrijke nieuwe aandachtsgebieden en normelementen die MMIZ (extra) heeft geadresseerd.

Klantfocus (4.1.2.2 / 4.1.2.7 / 4.2.1 / 4.7 / 4.14.3 / 4.14.7 / 4.15.4 / 5.5.2 / 5.6.4 / 5.9.3 / 5.10.1)

Wat opvalt aan ISO is de continue, expliciete visie vanuit de klant. In vergelijking met CCKL-PRL vraagt ISO expliciet(er) de klant te betrekken en informeren, respectievelijk vooraf of achteraf. Wat betreft deze visie is het van belang te inventariseren in hoeverre het laboratorium voldoet aan haar informatieplicht aan de aanvrager en hoe het contact met de aanvrager verloopt. Wie krijgt welke signalen die tot verbetering kunnen leiden en wat wordt daarmee gedaan? Het laboratorium moet kunnen aantonen dat het kwaliteitssysteem zo is ingericht dat eisen en wensen vanuit de klant worden gehoord en dat men hier ook actief een PDCA-cyclus hanteert.

MMIZ kon een registratie van intensief klantcontact tonen – zowel van het laboratorium uit (het publiceren van informatie over gewijzigde dienstverlening en de uitleg via een digitaal Diagnostisch Kompas hoe materialen moeten worden ingestuurd. Ook de vragen en wensen van de klant (bijvoorbeeld in de manier van aanvragen) moeten worden geregistreerd. We konden aantonen dat we actief op signalen van de klant inspelen. Een voorbeeld is een recent project om onze aanvraagkaart te digitaliseren (Ordermanagement). Hierbij wordt de aanvrager via een intuïtief algoritme geleid om het juiste materiaal op de juiste manier aan te leveren zonder zich eerst daartoe bepaalde kennis eigen te hoeven maken; dit voorkomt fouten en onzinnige diagnostiek. De arts-microbioloog met het aandachtsgebied Kwaliteit speelt daarin een cruciale rol.

Preventief actie nemen (4.11) / risico management (4.14.6)

Een van de belangrijkste nieuwe eisen die ISO stelt is het preventief actie nemen om (potentiële) afwijkingen te voorkomen en het vooraf goed analyseren en beperken van risico's. Risicomanagement is als zodanig niet beschreven in de CCKL-PRL. ISO eist dat:

- werkprocessen en de effecten van potentiële fouten in onderzoeksresultaten die van invloed zijn op de patiëntveiligheid worden geëvalueerd;
- processen worden gemodificeerd zodat de geïdentificeerde risico's worden geëlimineerd of beperkt;
- de besluiten en genomen acties worden gedocumenteerd.

Een specifiek aspect van preventief actie nemen betreft het opstellen van een *continuïteitsplan*; dit plan wordt in de ISO gekoppeld aan de eindverantwoordelijkheid van het laboratoriumhoofd (4.1.1.4n).

Dit veronderstelt dat je als laboratorium een methode ontwikkelt om prospectief mogelijke risico's en risicovolle processen te identificeren, doorgronden en preventieve maatregelen te treffen. Op MMIZ hebben we gekozen voor de *SAFER-methode*.¹² Dit is een eenvoudige wijze van het prospectief uitvoeren van risico-inventarisaties. Met procesvalidaties, zoals geëist door CCKL-PRL, kunnen laboratoria al een eerste stap in de goede richting hebben gezet, maar het geheel aan risicomangement vereist méér.

Leveranciersevaluatie (4.4.2 / 4.6)

ISO stelt vergeleken met CCKL-PRL extra eisen aan de wijze van leveranciersbeoordeling. Naast een lijst met goedgekeurde leveranciers moeten leveranciersprestaties aantoonbaar worden gemonitord, hetgeen een registratie veronderstelt van evaluatiemomenten en -gesprekken. Het komt er op neer dat het laboratorium dient vast te leggen met welke partijen men zaken doet en dat kan worden aangetoond waarom men voor hen heeft gekozen en blijft kiezen. Het laboratorium moet proactief op de huid van een (kritische) leverancier zitten. In ons geval leverde dit ons een Non Conformity (NC, letterlijk 'defect') op omdat we niet zelf het initiatief namen een leverancier uit te nodigen voor een evaluatie. Bedrijven kwamen wel uit eigen beweging met ons in contact, maar dat werd vervolgens niet goed geregistreerd.

Verbetersuggesties van medewerkers (4.14.4)

In de CCKL-PRL ontbreekt de eis dat het management het personeel moet aanmoedigen verbeter suggesties te doen voor elk aspect van de laboratoriumdiensten, en dat deze vervolgens moeten worden geregistreerd, geëvalueerd, geïmplementeerd, teruggekoppeld etc. Veel laboratoria zullen dit tot op zekere hoogte al hebben geregeld. Er leven altijd verbeterideeën bij medewerkers, vaak moet daar slechts nog aantoonbaar wat mee worden gedaan. ISO eist dat het management zich van deze 'bron' van verbeterpunten bewust is en daar ook actief in stuurt. Op MMIZ heeft dit vorm gekregen via een laagdrempelig toegankelijk elektronisch meldingenprogramma. Onze medewerkers zijn er van doordrongen dat ze elk verbeterpunt moeten aanbrengen in dit systeem, dus niet alleen klachten en afwijkingen, maar ook ideeën en vragen. Er is begrip dat bepaalde punten niet meteen worden verholpen, maar geen enkel signaal gaat verloren. Het Kwaliteitsteam prioriteert vervolgens wat binnenkomt en zet de gewenste verbetercyclus in.

Informatiesysteemmanagement (5.10.3)

In de nieuwe ISO wordt grote nadruk gelegd op borging van ICT-systemen. Het laboratorium moet verifiëren

dat onderzoeksresultaten, geassocieerde informatie en commentaren nauwkeurig worden gedocumenteerd en gereproduceerd, zowel in elektronische vorm als op papier. Er moeten gedocumenteerde noodplannen zijn zodat zeker is dat bij storing of uitval de dienstverlening van informatiesystemen kan worden gehandhaafd. Ook eist ISO dat wanneer informatiesystemen door externe partijen worden beheerd en onderhouden het de verantwoordelijkheid is van het laboratorium om aan te tonen dat de provider of operator van de systemen voldoet aan alle van toepassing zijnde ISO-eisen.

Dit houdt in dat het laboratorium onderzoek dient te doen naar de kwaliteit van softwaretoepassingen die commercieel worden ingekocht, en dat wanneer het laboratorium zelf iets ontwikkelt de kwaliteit daarvan moet kunnen worden aangetoond (via validatie, testprocedures etc.). Op MMIZ maken we gebruik van een zelfgebouwd laboratoriuminformatiesysteem, met aan de basis een professioneel ingerichte ontwikkelstraat. Er ligt nadruk op het goed vastleggen van de ICT-procedures, bijvoorbeeld hoe moet worden gereageerd op cruciale expertregels.

Communicatie (4.1.2.6)

Bij de CCKL-PRL ontbrak communicatie als normelement. ISO vereist expliciet dat het management effectieve communicatieprocessen bewerkstelligt voor de medewerkers. Dit haakt tevens in op de verbeteringsuggesties van medewerkers als bron voor verbetering (zie 'Verbetersuggesties van medewerkers'). Daarnaast moet adequaat worden gecommuni-

ciseerd met de 'stakeholders' van het laboratorium over de effectiviteit van het totale aanvraagproces. Dit houdt verband met de aandacht voor de klant (klantfocus) die ISO afdwingt (zie 'Klantfocus'). MMIZ heeft in dit kader geïnventariseerd welke communicatielijnen er zijn en of bijvoorbeeld adequaat notulen worden gemaakt en gearchiveerd. Daarnaast wordt met PDCA-audits getoetst of genomen besluiten bij de relevante medewerkers bekend zijn.

Ethisch gedrag (4.1.1.3)

CCKL-PRL verplichtte al zaken als patiëntenprivacy, nader gebruik en vrijwaring van druk te borgen. ISO gaat verder via het normelement 'ethiek'. Voor MMIZ hield dit onder meer in dat transparant dient te zijn welke (al dan niet maatschappelijke) neventaken onze stafleden vervullen, wat onze relatie is met de farmacie en de industrie etc. Daarnaast kwamen zaken als Informatiebeveiliging en Wetenschappelijke Integriteit hoger op de agenda binnen het kwaliteitssysteem.

Toewerken naar accreditatie en de accreditatie zelf: van bronscope tot accreditatieschema's

De door te voeren veranderingen zijn in de zes maanden die ons resteerden na acceptatie van de pilot projectmatig opgepakt. De scholing van kwaliteitsmedewerkers hadden we toen al op orde. Wekelijks was er overleg tussen het Kwaliteitsteam en het management om de voortgang te vervolgen. Intern werden medewerkers geïnformeerd over wat de transitie inhield en waar nodig volgde scholing door



het Kwaliteitsteam (bijvoorbeeld van interne auditoren). In de laatste twee maanden voor de visitatie werd wekelijks een nieuwsbrief verspreid.

In november 2013 vond de twee dagen durende visitatie plaats, uitgevoerd door 4 vakauditeurs en een onafhankelijke teamleider. Het visitatieproces is uitermate positief ervaren. In totaal zijn twaalf NC's vastgesteld, waarop binnen de gestelde termijn van drie maanden een Plan van Aanpak is gemaakt en uitgevoerd. Hieronder stippen we enkele bijzonderheden aan voor laboratoria die op ISO en accreditering door de RvA overgaan.

Bronscope

CCKL accrediteerde het gehele werkterrein, tenzij hier expliciet uitzonderingen op werden gemaakt. De RvA accrediteert een vooraf afgebakend werkterrein via een bronscope, een sjabloon waarin de mogelijke scope-onderdelen zijn opgenomen. Een laboratorium kan dus voor enkele activiteiten of bepalingen wel en voor andere niet zijn geaccrediteerd. De wetenschappelijke vereniging heeft een flexibele scope opgesteld. MMIZ moest vooralsnog werken met een conceptversie vanuit de NVMM. Er zat aardig wat tijdsdruk op (we kregen het sjabloon laat binnen) en het concept had wat aanpassingen nodig. De flexibele scope is inmiddels gepubliceerd op de website van de RvA.¹³ Wij adviseren dit sjabloon tijdig in te zien en bij vragen contact op te nemen met de op het sjabloon vermelde NVMM-contactpersoon.

Documentcontrole

Enkele weken voor visitatie dient men informatie aan te leveren ten behoeve van de documentbeoordeling. Dit proces gebeurt geheel digitaal. Een nadeel is dat, omdat de RvA garant moet staan voor het controleren van alle binnen de scope aangegeven activiteiten, ook daadwerkelijk alle relevante kwaliteitsdocumentatie moeten worden toegezonden (in tegenstelling tot de steekproef die vroeger door CCKL werd opgevraagd). Dat is dus een enorme hoeveelheid informatie (onder andere alle Standard Operating Procedures, werkinstructies en validaties). Het advies is om te inventariseren wat verzonden moet worden en hoe dat te doen (USB-stick, WeTransfer, of tijdelijk kijkrechten verlenen).

Toelichtende documenten en veldnormen (accredatieschema)

In sommige situaties heeft de CCKL-PRL eisen of richtlijnen gesteld die (nog) niet door ISO worden gesteld. Daarnaast is ISO zeer generaliserend. Binnen MMIZ voorzien we dan ook een reële behoefte aan veldnormen om de vakinhoudelijke aspecten van een microbiologisch laboratorium te kaderen. Het is aan de beroepsvereniging om de betreffende (specialistische) onderwerpen te identificeren en voorstellen te doen

voor toelichtende documenten, veldnormen op te stellen en tot een accreditatieschema te komen. Voorts is het zaak dat we als beroepsgroep (blijven) bijdragen aan de ISO-richtlijnontwikkeling, deze bestaat immers bij de gratie van internationale participatie.

Conclusie

Vanaf 1 januari 2015 voert de RvA alle herbeoordelingen uit tegen de vereisten uit de ISO15189. Normeisen zoals het preventief actie nemen, risicomangement en meer aandacht voor de klant leiden tot een uitbreiding van het kwaliteitssysteem. Dat moet niet worden onderschat – niet qua tijdsinvestering en ook niet qua cultuuromslag. Desondanks heeft MMIZ de transitie ervaren als een vrij natuurlijk proces. Het stoeien met nieuwe normelementen is vooral een leuke uitdaging geweest die tot een fundamentele verbetering van het kwaliteitssysteem heeft geleid.

Dankwoord

Onze dank gaat uit naar de Raad voor Accreditatie/CCKL voor de nominatie van MMIZ als pilotlaboratorium en begeleiding in het transitieproces, net als alle medewerkers van MMIZ die gezamenlijk deze transitie hebben bewerkstelligd.

Referenties

1. CCKL Praktijkrichtlijn voor een Kwaliteitssysteem voor Laboratoria in de Gezondheidszorg, onder redactie van Dr. J.G. Loeber en Ing. S. Slagter, M.Sc., vierde, gewijzigde druk, 2005, gebaseerd op EN/ISO 15189 (2003) Medical laboratories; particular requirements for quality and competence
2. NEN-EN-ISO 15189:2012 nl; Medische laboratoria – Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie; gepubliceerd op 01-11-2012
3. Transitieplan Van CCKL 4e Praktijkrichtlijn/CCKL naar ISO 15189/ RvA Accreditatie van Medische Laboratoria in Nederland, v. 1.5 d.d. 16-01-2012, opgesteld door de Transitiestuurgroep (afgevaardigden van de wetenschappelijke verenigingen en RvA) en goedgekeurd per juli 2012
4. NEN-EN-ISO/IEC 17025:2005 nl; Algemene eisen voor de bekwaamheid van beproevings- en kalibratielaboratoria; gepubliceerd op 01-07-2005
5. Kwaliteitsrichtlijn voor Infectiepreventie in Ziekenhuizen (KRIZ); versie 2, vastgesteld door ALV van resp. VHIG en NVMM d.d. nov. 2012
6. NIAZ: Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg
7. HOMM; Herziening Opleiding Medische Microbiologie, uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, NVMM 2010
8. GxP: overkoepelende term waarmee een stelsel van kwaliteitssystemen wordt aangeduid dat toegepast wordt in m.n. de farmaceutische industrie, o.a. de GLP (Good Laboratory Practice), GCP (Good Clinical Practice) en GAMP (Good Automated Manufacturing Practice).
9. Scrum: agile softwareontwikkelingsmethode; voor meer informatie zie <https://www.scrum.org/>
10. Dekking van de eisen van ISO 15189:2007 door middel van de 4e CCKL Praktijkrichtlijn en extra items CCKL 4e CCKL Praktijkrichtlijn versus ISO 15189 d.d. februari 2011, beschikbaar op de CCKL-website
11. Verschilanalyse ISO 15189:2012 versus de 4e CCKL Praktijkrichtlijn d.d. juni 2013, beschikbaar op de CCKL-website
12. SAFER: Scenario Analyse van Faalwijzen Effecten en Risico's; vertaling van de HFMEA methode (Healthcare Failure Mode and Effect Analysis); zie http://www.umcutrecht.nl/subsite/OUW_Patientveiligheid/VMS/Risicoinventarisatie/Wat-is-SAFER.htm
13. FO04-3, Bronscopes medische laboratoria, versie d.d. 26-06-2014

De zorg voor kwaliteit: meten van uitkomsten

A. van 't Veen, M.H.E. Doting, E.P.F. IJzerman

Trefwoorden

Kwaliteit, indicatoren

Inleiding

Het inzichtelijk en meetbaar maken van de kwaliteit van zorg voor patiënten, verzekeraars, inspectie, bestuurders, zorgverleners en andere belanghebbenden is onze uitdaging als wetenschappelijke vereniging, vakgroep en professional. Vanuit de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) is in de afgelopen decennia vooral geïnvesteerd in de ontwikkeling van de beroepsvisiting van de arts-microbioloog, de laboratorium-accreditatie via CCKL/ ISO 15189 en de opleidingsvisitingen. Deze waardevolle instrumenten zijn inmiddels breed geaccepteerd en geïmplementeerd. Daarnaast is vanuit de beroepsgroep geïnvesteerd in de ontwikkeling van richtlijnen, vaak in samenwerking met andere wetenschappelijke verenigingen en partijen zoals de Werkgroep Infectie Preventie (WIP), Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG), Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), Landelijk Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Dit is echter niet voldoende. In toenemende mate is er vraag naar kwantitatieve en vergelijkbare informatie over de kwaliteit van zorg uitgedrukt in prestatie-indicatoren. In dit artikel gaan we in op de ontwikkeling van prestatie-indicatoren voor het inzichtelijk maken van kwaliteit van zorg. Voor de komende jaren is dit één van de kwaliteitsonderwerpen waarin de beroepsgroep moet investeren en regie moet voeren.

Definitie van kwaliteit

Het begrip kwaliteit is ontleend aan het Latijnse woord 'qualitas', dat voor eigenschap of hoedanigheid staat, en wordt algemeen gedefinieerd als de mate waarin eigenschappen van een product of dienst overeenkomen met de verwachtingen van de klant. Kwaliteit is een abstract en subjectief begrip: de klant en de context van deze klant is bepalend voor hoe kwaliteit door de klant wordt gewaardeerd. Dit maakt dat kwaliteit lastig eenduidig te definiëren is, immers zoveel klanten zoveel verschillende waarderings van kwaliteit.

In de zorg worden verschillende definities gehanteerd voor het begrip kwaliteit van zorg.¹ Een empirische

definitie is: 'Het niveau van gezondheidszorg dat zowel voor het individu als voor de bevolking de kans vergroot op de gewenste uitkomsten, waarbij de verleende zorg in overeenstemming is met gangbare medische kennis en inzichten'. Volgens de Kwaliteitswet Zorginstellingen moet de zorgaanbieder verantwoorde zorg aanbieden. Onder verantwoorde zorg wordt verstaan zorg van goed niveau die in ieder geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht wordt verleend en is afgestemd op de reële behoefte van de patiënt.¹ Een andere vaak gehanteerde definitie is die van het Institute of Medicine: gezondheidszorg moet veilig zijn, effectief, patiëntgeoriënteerd, tijdig, efficiënt en toegankelijk.²

Veel actoren in de zorg beoordelen kwaliteit vanuit hun eigen perspectief. Patiënten beoordelen kwaliteit van zorg vaak niet zozeer om het puur medisch handelen – men verwacht dat dit in orde is – maar om de wijze waarop zorg wordt verleend. Zorgverleners beoordelen kwaliteit vaak vanuit effectiviteit, instellingen vaak vanuit efficiëntie, inspecties vanuit veiligheid. Het meten van kwaliteit start daarom met de vraag: 'Kwaliteit van wat, voor wie en met welk doel gemeten?'.

Indicatoren

Een indicator is een meetbaar element van de zorgverlening, dat een signalerende functie heeft en een aanwijzing geeft over de mate van (één van de dimensies van) kwaliteit. Indicatoren komen het best tot hun recht als onderdeel van een kwaliteitssysteem waarin zij een samenhangend geheel vormen met andere instrumenten zoals risico-inventarisaties, richtlijnen, interne en externe audits. Op deze wijze worden de meerdere perspectieven en dimensies van kwaliteit inzichtelijk gemaakt en gewogen. Indicatoren worden vaak onderscheiden in interne indicatoren (voor interne verbetering en sturing) en externe indicatoren (voor verantwoording en keuze

M.H.E Doting, arts microbioloog in opleiding, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Universitair Medisch Centrum Groningen en IZORE Centrum Infectieziekten Friesland, E.P.F. IJzerman, arts microbioloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem. Correspondentieadres: A. van 't Veen, zelfstandig arts-microbioloog, Programma- en projectmanager in de ziekenhuiszorg, Oudewater, e-mail: annemariavantveen@gmail.com.

informatie). In de praktijk is deze verdeling niet zo zwart-wit en worden interne indicatoren ook voor verantwoording gebruikt en externe indicatoren voor interne verbetering. Er zijn drie typen indicatoren: structuur-, proces- en uitkomstindicatoren.¹

Een structuurindicator is een indicator die iets zegt over de organisatie van een zorgsysteem of over de omstandigheden die nodig zijn om de gewenste zorg te leveren. Een voorbeeld van een structuurindicator binnen de medische microbiologie is 'Surveilleert het ziekenhuis ziekenhuisinfecties?', een indicator uit de huidige basisset Kwaliteitsindicatoren Ziekenhuizen IGZ (2014).³

Een procesindicator is een indicator die iets zegt over de wijze waarop het zorgproces wordt geleverd. Deze geeft informatie over de handelingen om kwaliteit te leveren en zegt niets, of hooguit indirect iets over de uitkomst van de zorg. Een voorbeeld van een procesindicator binnen de medische microbiologie is 'Laboratorium doorlooptijd voor de detectie van MRSA' uit de BRMO richtlijn van de NVMM.⁴

Een uitkomstindicator is een indicator die informatie geeft over de uitkomst (effectiviteit) van de geleverde zorg. De uitkomstindicator wordt bij voorkeur beoordeeld aan de hand van de uiteindelijk tot stand gekomen veranderingen in de gezondheidstoestand van de patiënt of de doelpopulatie voor zover die aan een zorginterventie zijn toe te schrijven. Een dergelijke indicator zegt dus niets over de handelingen (proces) die daartoe hebben geleid, hoewel men er vaak vanuit gaat dat bij een goede uitkomst het proces ook goed is verlopen. Een voorbeeld van een uitkomstindicator binnen de medische microbiologie is 'Aantal gevallen van lijnsepsis per 1000 katheterdagen' uit de VMS praktijkgids 'Voorkomen van lijnsepsis'.⁵

Een speciale categorie van uitkomstindicatoren vormen de Patient Reported Outcome Measures (PROMs). Dit zijn standaard vragenlijsten ingevuld door patiënten die daarmee de bron zijn voor het meten van de uitkomst van een specifieke behandeling. PROMs meten menselijk functioneren, gezondheid en welzijn. Door metingen voor en na behandeling wordt inzichtelijk in hoeverre de behandeling bijdraagt aan deze algemene dimensies van kwaliteit van leven.

Het grote voordeel van structuur- en procesindicatoren is dat deze relatief eenvoudig meetbaar zijn. Dit soort indicatoren vormt nu het merendeel van het huidige indicatorenbestand. Het besef groeit echter dat de waarde van dit type indicatoren voor patiënten, zorginkopers en de samenleving beperkt is. Hoge scores in structuur en procesmaten leiden niet per se tot excellente uitkomsten. Procesindicatoren meten vaak deelprocessen daar waar de zorg een keten is van processen en de uitkomst wordt bepaald door de samenwerking in die keten. Een risico van overmatige aandacht voor structuur- en procesindicatoren voor externe verantwoording is dat externe partijen,

met name verzekeraars en overheid, op de stoel van de professional gaan zitten, en zich gaan bemoeien met de invulling van het werk. Voor verzekeraars en overheid zijn het primair de uitkomsten die er toe doen, waar aanbieders bepalen hoe zorg geleverd moet worden. Als we het accent verschuiven naar uitkomsten zal de zorg niet (langer) door structuur- en procesindicatoren worden 'bevroren', maar worden juist innovatie en continue verbetering gestimuleerd.⁶

Ontwikkeling van indicatoren

Het ontwikkelen van een effectieve indicator is geen eenvoudige taak. Goede indicatoren moeten voldoen aan een reeks methodologische eisen. Goede indicatoren zijn:

1. inhoudsvalide;
2. vrij van bias (vertekening);
3. statistisch betrouwbaar;
4. praktisch uitvoerbaar.⁷

Inhoudsvalide refereert aan de mate waarin de indicator daadwerkelijk de kwaliteit van zorg meet en houdt in dat die ook beïnvloedbaar is door de zorgaanbieder. Daarvoor moet er een eenduidig beeld zijn van wat goede zorg is. De inhoudsvaliditeit van een indicator is goed als er een duidelijke relatie is tussen de geleverde zorg en de zorguitkomsten. Bias van uitkomsten van indicatoren is mogelijk als gevolg van verschillen in populatie, registratie of steekproef. Bias speelt doorgaans geen rol bij structuurindicatoren en in veel gevallen ook niet bij procesindicatoren. Ook als de indicator alleen voor interne verbetering is bedoeld, dan is correctie voor bias minder vaak nodig. Een indicator is statistisch betrouwbaar wanneer de waarde niet gevoelig is voor toeval. Steekproefomvang en aantal waarnemingen zijn hierin bepalend.

Doorgaans worden indicatoren ontwikkeld in een set, waarin de meerdere dimensies van kwaliteit van een behandeling worden gemeten (veilig, patiëntvriendelijk, effectief, enzovoort) en waarin balansmaten worden gebruikt om potentiële ongewenste effecten van de indicator te voorkomen. Op de IC wordt bijvoorbeeld de beademingsduur als procesindicator gemeten. Een ongewenst effect van deze indicator kan zijn dat er te vroeg wordt gedetubeerd, als balansmaat wordt gekozen voor het aantal re-intubaties.

Er is een aantal Nederlandse handleidingen beschikbaar waarin uitgebreid wordt ingegaan op de ontwikkeling van indicatoren.^{7,8,9} Vanuit het Centraal Begeleidings Orgaan (CBO) is een 'Handleiding indicatoren ontwikkeling' opgesteld. Het is een praktische leidraad voor werkgroepen en beschrijft een stappenplan van het vaststellen van het algemene doel tot het vaststellen van de indicatorenset. Vanuit de Orde Medisch Specialisten (OMS) en de afdeling Sociale geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum (AMC) is het AIRE-instrument opgesteld. AIRE

staat voor Appraisal of Indicators through Research and Evaluation. Het is een instrument waarmee beoordeeld wordt of indicatoren voldoen aan de ontwerpeisen van wetenschappelijkheid en bruikbaarheid. Het bestaat uit een twintigtal stellingen die betrekking hebben op de kwaliteit van indicatoren. Vanuit het Kwaliteitsinstituut is een Indicatorstandaard ontwikkeld met daarin de methodologische criteria voor de ontwikkeling van betrouwbare kwaliteitsindicatoren in de zorg. Voor een dieper inzicht in de ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren wordt verwezen naar deze referenties.^{7,8,9}

Kwaliteit van zorg meten in Nederland

In 2006 is in Nederland de gereguleerde marktwerking van de zorg ingevoerd. Kernpunten van dit beleid zijn:

1. Verzekeraars moeten inkopen op basis van kwaliteit.
2. Patiënten moeten kunnen kiezen op basis van kwaliteitsinformatie over zorgaanbieders.

Vanuit het ministerie van VWS is sindsdien het beleid gericht op het meetbaar en inzichtelijk maken van de kwaliteit van zorg, waarbij publieke prestatie-indicatoren de geëigende meetmethode vormen. Zonder goed inzicht in de kwaliteit van geleverde zorg blijven discussies tussen partijen steken op kosten.

Vanuit deze optiek hebben de overheid en het veld fors ingezet op het zichtbaar maken van kwaliteit van zorg met behulp van onderling vergelijkbare indicatoren. Deze ontwikkeling is gestart met het programma 'Zichtbare Zorg' en wordt nu voortgezet door het Kwaliteitsinstituut. Tot op heden hebben de inspanningen echter niet het gehoopte resultaat opgeleverd en blijkt de materie uitermate weerbarstig. Partijen in de zorg hebben afgelopen jaren vanuit hun eigen optiek indicatoren ontwikkeld. Dit heeft geleid tot een ongebreidelde groei van gegevensuitvraag aan zieken-

huizen waarvan de waarde ter discussie staat.¹⁰ Deze scepsis wordt gevoed door twijfel over de validiteit van de metingen en de bruikbaarheid hiervan voor interne verbetering en sturing of externe verantwoording. In *tabel 1* staat een opsomming van de huidige uitvraag aan ziekenhuizen.

In 2013 hebben de Gezondheidsraad en de Algemene Rekenkamer afzonderlijk een kritisch rapport gepubliceerd over de huidige stand van zaken in de ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren en het zichtbare maken van de kwaliteit van zorg. Zij concluderen dat de kwaliteit en bruikbaarheid van deze indicatoren tegenvalt en niet beantwoordt aan de behoefte van partijen.^{11,12}

Zijn we daarmee terug bij af? Niet helemaal, maar we kunnen wel constateren dat het meten van processen en uitkomsten in de zorg in Nederland (en ook elders in de wereld) nog in de kinderschoenen staat. De behoefte aan relevante kwaliteitsinformatie blijft bij alle partijen in de zorg onverminderd bestaan. Ondanks de kritische rapportages zijn er ook positieve geluiden en resultaten aan te wijzen. Veel wordt verwacht van de ontwikkeling van klinische registraties en de mate waarin deze registraties leiden tot valide en relevante uitkomstdata. De Zweedse kwaliteitsregistraties en klinische registraties van het Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA) zijn hiervan een goed voorbeeld.^{13,14}

Kwaliteitsregistraties als toekomstperspectief

De Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA) is in 2009 opgericht door heelkundige en oncologische specialisten in colorectale kanker en wordt beheerd door het DICA. Het beoogt de kwaliteit van darmkankerchirurgie in Nederland inzichtelijk te maken en te verbeteren. De methode berust op een landelijke registratie, met directe terugkoppeling van spiegelinformatie naar deelnemers, een klinische audit door vakdeskundigen en een jaarlijkse overall rapportage. De resultaten zijn indrukwekkend:

Tabel 1. Overzicht huidige uitvraag kwaliteitsinformatie aan ziekenhuizen.

Organisatie	Set indicatoren	bron
IGZ	Basisset 'Ziekenhuizen' Basisset 'Particuliere klinieken' Thematische toezichtkaders	www.igz.nl
Programma Zichtbare Zorg	ZiZo zorginhoudelijke indicatoren	Onderdeel indicatorenengidsen www.nfu.nl/patientenzorg/
NPCF/ Consumentenbond	Klantpreferentievragen	Onderdeel indicatorenengidsen www.nfu.nl
VMS veiligheidsprogramma	VMS indicatoren	www.igz.nl
Zorgverzekeraars	Parallele uitvraag via inkoopgidsen	Website verzekeraars
Wetenschappelijke verenigingen	Diverse indicatoren vanuit richtlijnen	
Stichting Miletus	CQ index	www.patientervaringsmetingen.nl

binnen drie jaar is richtlijnimplementatie toegenomen en is een significante daling van complicaties, re-interventies en postoperatieve mortaliteit bij patiënten met colorectale kanker vastgesteld.¹⁴

De DSCA is onderdeel van de klinische registraties van het DICA en fungeert vaak als blauwdruk voor klinische registraties. Inmiddels lopen er via het DICA 16 registraties variërend van chirurgische ingrepen tot de chronische zorg voor patiënten met de ziekte van Parkinson.¹⁵ In samenspraak met de koepelorganisaties van ziekenhuizen en zorgverzekeraars worden resultaten stapsgewijs inzichtelijk gemaakt: in het eerste jaar gaat het om deelname, in het tweede en derde jaar om rapportage van proces- en structuurindicatoren en daarna, mits er een goede correctie is voor casemix en toeval, om rapportage van uitkomstindicatoren.

De waarde van de DICA-registraties en andere klinische registraties zoals de Perinatale Registratie Nederland en Nationale Intensive Care Evaluatie (NICE) als bron voor kwaliteitsinformatie voor interne verbetering en externe verantwoording wordt inmiddels breed gedragen. De verwachting is dat dit type gegevensbronnen, meer dan andere, betekenisvolle vergelijkingen van uitkomstindicatoren tussen zorginstellingen en zorgverleners mogelijk maakt. Zowel het kwaliteitsinstituut als de raad Kwaliteit van de OMS propageren de ontwikkeling van landelijke klinische registraties.

Zorgen over de ontwikkeling van klinische registraties zijn er ook.^{6,11} De registraties zijn kostbaar. Registraties zijn vaak niet aan de bron,¹⁶ geen onderdeel van het klinisch proces en ze worden vaak opgezet in aparte programmatuur. Het gebrek aan eenheid van taal in de zorg maakt de registratie en de analyse complex. Registraties zijn medisch specialistisch opgezet en aspecten zoals patiëntervaring en (patiënt)veiligheid komen matig of niet in beeld. Registraties zijn vaak monodisciplinair, terwijl zorg voor patiënten een multidisciplinair proces is en over organisatiegrenzen heen gaat. Registraties zijn vaak opgezet vanuit de beroepsgroep voor interne verbetering en daardoor wordt er door derden terughoudendheid ervaren bij het openbaar maken van gegevens.

Kwaliteitsregistraties lijken veelbelovend, maar zijn helaas niet in staat om te voldoen aan alle behoeften aan informatie over kwaliteit die bestaan bij de verschillende partijen. Kwaliteitsregistraties zijn in die zin een aanvulling op het palet aan kwaliteitsinstrumenten dat beschikbaar is.

Kwaliteitsmeting in de medische microbiologie

Indicatoren worden in de medisch microbiologische laboratoria al langere tijd toegepast als onderdeel van het kwaliteitsmanagementsysteem conform de CCKL/ ISO 15189-norm. Vaak toegepaste indicatoren zijn doorlooptijden, klanttevredenheid, inzenderstevredenheid en medewerkerstevredenheid.¹⁷ Indicatoren die meer zeggen over de organisatie en bedrijfsvoering van het individuele

laboratorium en minder over de kwaliteit van zorg voor patiënten. Deze indicatoren worden per laboratorium vastgesteld en er zijn geen landelijke normen. Ook de vragenlijsten van de beroepsvisiting bestaan impliciet uit structuur- en procesindicatoren. Deze indicatoren zijn weinig bruikbaar voor externe verantwoording en geven belanghebbenden zoals IGZ, inkopers en raden van bestuur, beperkt informatie over de kwaliteit van zorg en al zeker geen onderling vergelijkbare informatie over uitkomsten van geleverde zorg door het laboratorium.

Ziekenhuizen rapporteren met name indicatoren die gerelateerd zijn aan de behandeling en preventie van infectieziekten in de ziekenhuiszorg (tabel 2). Deze indicatoren zijn vanuit het perspectief veilige zorg ontwikkeld. Het zijn indicatoren die gekoppeld zijn aan multidisciplinaire processen en in de praktijk is niet altijd duidelijk wie hiervoor verantwoordelijkheid draagt in het ziekenhuis. Zeker is dat ook deze indicatoren niet toepasbaar zijn voor kwaliteitsmeting van de medisch microbiologische zorg zelf.

Zwart-wit gezegd worden anno 2015 geen onderling vergelijkbare uitkomsten gemeten van het medisch microbiologisch primair proces. Er bestaat geen landelijk vastgestelde indicatorenset die proces- of uitkomsten meet van ons primaire proces. Bovendien is het medisch microbiologisch proces slechts een onderdeel van het totale zorgproces van de patiënt. Het meten van uitkomsten op patiëntniveau kan daarom alleen in nauwe samenwerking met de behandelend specialisten. Dit kan via de klinische registraties opgezet door poortspecialisten en via in eigen beheer opgezette klinische registraties in samenwerking met verschillende poortspecialisten. Ook hier geldt dat er op dit moment geen expliciete set aan kwaliteitsindicatoren is waar de artsen-microbioloog en het medisch microbiologisch laboratorium relatief veel invloed op uitoefenen, verantwoordelijkheid voor kunnen dragen en verbeteringen in kunnen doorvoeren.

De behoefte aan een expliciete set kwaliteitsindicatoren en uitkomstindicatoren bestaat wel. Vanuit de inspectie en verzekeraars wordt aan de beroepsgroep gevraagd om voor de medische microbiologie en infectiepreventie relevante kwaliteitsinformatie te ontwikkelen in de vorm van indicatoren en uitkomstindicatoren. Doet de beroepsgroep dit niet, dan wordt dit door deze partijen zelf gedaan met alle discussies van dien.¹⁸ Ook de medische microbiologische laboratoria en artsen-microbioloog hebben baat bij een verantwoorde set aan indicatoren waarmee kwaliteit meetbaar wordt, prijs in relatie tot kwaliteit zichtbaar wordt en een gezonde onderlinge competitie op kwaliteit wordt gestimuleerd.

Aanbevelingen voor de toekomst

De ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren is geen sinecure. Een geregisseerde aanpak over langere termijn is wenselijk. Daarbij dient ook de validiteit van potentiële

Tabel 2. Overzicht bestaande kwaliteitsindicatoren gerelateerd aan medische microbiologie die worden uitgevraagd aan de ziekenhuizen.

Soort instrument	Toelichting
<p>Veiligheidsindicatoren Opgesteld vanuit risicobeheersing onderdeel van het VMS zorg programma www.vmszorg.nl</p>	<p>Indicatoren uit de praktijkguides van VMSzorg.</p> <p>(Lijn)Sepsis: % CVK's waarbij de lijnsepsis-interventie-bundel volledig is toegepast Aantal gevallen van lijnsepsis per 1000 katheterdagen % patiënten van 18 jaar en ouder dat bij opname op de IC is gescreend op sepsis door middel van het screeningsdocument % patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen op de IC met ernstige sepsis waarbij element X van de bundel is toegepast % patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen op de IC met ernstige sepsis die gedurende de ziekenhuisopname zijn overleden % patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen op de IC met ernstige sepsis die binnen 30 dagen na diagnose zijn overleden</p> <p>Post-Operatieve Wondinfectie % naleving POWI-bundel (deurbeweging, tijdige antibioticaprofylaxe, protocollair ontharen, postoperatieve temperatuur) % POWI's per indicatoroperatiegroep</p>
<p>IGZ basisset indicatoren Ziekenhuizen opgesteld vanuit risicobeheersing en toezicht. www.igz.nl</p>	<p>Peroperatief traject: tijdige peroperatieve antibioticaprofylaxe</p> <p>Aandoeningen hart: Percentage diepe sternumwondproblemen, mediastinitis</p> <p>Infectieziekten: Surveillance van ziekenhuisinfecties</p> <p>Pneumonie: Gebruik scoresysteem CAP Tijdige toediening van antibiotica bij patiënten met ernstige CAP</p>
<p>Zichtbare Zorg indicatoren www.NFU.nl/patientenzorg/zichtbare-zorg/ (2014)</p>	<p>Indicatorguides HIV-AIDS</p>

indicatoren en de gewenste en ongewenste effecten na invoering te worden onderzocht. Grofweg zijn er vier gebieden waarin behoefte is aan kwaliteitsmeting te benoemen en deze zijn hier vertaald in vier aanbevelingen voor de toekomst.

1. Ontwikkel een landelijke set proces- én uitkomst-indicatoren op het primair diagnostisch proces met als doel interne verbetering door spiegelinformatie. Deze indicatoren zijn ondersteunend aan de ISO 15189 en ondersteunend aan de beroepsvisitatie. In de vereniging is een discussie gestart over het ontwikkelen van een normatief kader ter ondersteuning van de beroepsvisitatie. Hiervoor zijn gelden beschikbaar gesteld via de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. Hier is synergie mogelijk en ligt een kans om als beroepsgroep kwantitatieve kwaliteitsmeting te ontwikkelen. In eerste instantie intern, in tweede instantie, na controle op validiteit, kan deze informatie ook extern beschikbaar worden gemaakt.
2. Ontwikkel een landelijke set proces- én uitkomst-indicatoren op het gebied van infectiepreventie vanuit het perspectief veilige zorg met als doel verant-

woording afleggen over en toezicht houden op de patiëntenzorg in instellingen. De Kwaliteitsrichtlijn voor Infectiepreventie in Ziekenhuizen, de PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance (PREZIES)-registratie, de Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR)-registratie, de WIP-richtlijnen en het VMS veilige zorg-programma zijn bestaande instrumenten van waaruit verder kan worden gewerkt. Synergie is mogelijk met medewerkers van IGZ, beleidsmedewerkers van het VMSzorg-programma, VHIG en WIP.

3. Ontwikkel een landelijke set proces- én uitkomst-indicatoren in samenwerking met hoofdbehandelaars en infectiologen gericht op de medisch microbiologische zorg voor specifieke patiëntenpopulaties waar de medische microbiologie verantwoording voor kan nemen ten aanzien van de diagnostiek en behandeling en verbeterinitiatieven kan doorvoeren. Gedacht kan worden aan specifieke ziektebeelden zoals een bacteriëmie, endocarditis of meningitis, enzovoort. Mogelijk kunnen bestaande richtlijnen en de PREZIES-registratie en ISIS-AR-registratie ondersteunen in deze ontwikkeling.

- Zet in op samenwerking met poortspecialisten in bestaande klinische registraties van specifieke patiëntengroepen door specifieke medisch microbiologische kwaliteitsinformatie hierin mee te nemen, waaronder diagnostiek en behandeling, en participeer in de analyse en verbeterinitiatieven.

Hier ligt onze uitdaging.

Referenties

- Regieraad. Glossarium kwaliteit van zorg. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
- Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: a new health system for the 21st Century. Washington: National Academy Press; 2001.
- Basisset kwaliteitsindicatoren ziekenhuizen 2015. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Beschikbaar via www.igz.nl.
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. NVMM Guideline Laboratory detection of highly resistant microorganisms (HRMO) 2012, versie 2.0. Beschikbaar via www.nvmm.nl.
- VMS Veiligheidsprogramma. Praktijkgids Voorkomen van lijnsepsis en behandeling van ernstige sepsis. 2009, versie februari. Beschikbaar via www.vmszorg.nl.
- KPMG Plexus rapport. Berg M, Beersen N, Ikkersheim D, Groenewoud s. Meten van zorguitkomsten: de heilige graal binnen handbereik. 2012 KPMG Advisory N.V. Beschikbaar via www.kpmg.nl.
- Kwaliteitsinstituut. Indicator-standaard. Methodologische criteria voor de ontwikkeling van betrouwbare kwaliteitsindicatoren in de zorg. 2012 versie 2.0. Beschikbaar via www.zorginstituutnederland.nl.

- CBO Handleiding indicatorontwikkeling. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2007 versie 1.1. Beschikbaar via www.cbo.nl.
- de Koning J, Smulders A, Klazinga N. Appraisal of Indicators through Research and Evaluation (AIRE) Afdeling Sociale Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam versie 2.0; 2007
- Kringos DS, Anema HA, ten Asbroek AHA, Fischer C, Btoje D, Kievit J, et al. Beperkt zicht. Onderzoek naar de betrouwbaarheid, validiteit en bruikbaarheid van prestatie-indicatoren over de kwaliteit van de Nederlandse ziekenhuiszorg. Rapport, AMC, Afdeling Sociale Geneeskunde, Amsterdam 2012.
- Gezondheidsraad. Publieke indicatoren voor kwaliteit van curatieve zorg. De stand van de discussie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienummer 2013/29.
- Algemene Rekenkamer. Indicatoren voor kwaliteit in de zorg. Den Haag. Algemene Rekenkamer SDU uitgevers 2013.
- Emilsson L, Lindahl B, Koster M, Lambe M, Ludvigsson JF. Review of 103 Swedish healthcare quality registries. J Intern Med. 2015; 277:94-136.
- Van Leersum NJ, Sniijders HS, Henneman D, Kolfschoten NE, Gooier GA, et al. The Dutch surgical colorectal audit. Eur J Surg Oncol. 2013;39:1063-70.
- Clinicalaudit.nl [Internet] Dutch Institute for Clinical Auditing.
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra. Registratie aan de bron. Visie op documentatie en gebruik van zorggegevens 2013-2020. Utrecht; 2013.
- Shahangian, S, Snyder SR. Laboratory Medicine Quality Indicators. A review of the Literature. Am J Clin Pathol. 2009;131:418-31.
- Bonten MJM, Friedrich A, Kluytmans JAJW, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Voss A, et al. Infectiepreventie in Nederlandse ziekenhuizen. Resultaten zeggen meer dan procesindicatoren. Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A7395.



fidaxomicine

Verkorte productinformatie Dificlir® 200 mg

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). **Samenstelling:** elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine. **Farmacotherapeutische groep:** Antidiarree middelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectiemiddelen, antibiotica, ATC-code: A07AA12. **Therapeutische indicatie:** Behandeling van Clostridium difficile-infecties (CDI), ook wel C. difficile-geassocieerde diarree (CDAD) bij volwassenen. Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen. **Dosering en wijze van toediening:** Dosering voor volwassenen en ouderen (≥ 65 jaar) is 200 mg (één tablet) tweemaal daags (om de 12 uur), oraal, gedurende 10 dagen. Dificlir kan met of zonder voedsel worden ingenomen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Overgevoeligheidsreacties waaronder ernstige angio-oedeem zijn gerapporteerd. Indien er een ernstige allergische reactie met Dificlir optreedt dient het gebruik gestaakt te worden en passende maatregelen te worden genomen. Sommige patiënten met overgevoeligheidsreacties hebben een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende macrolidenallergie. Dificlir dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, matig tot ernstig verminderde leverfunctie, pseudomembraneuze colitis, inflammatoire darmziekte en fulminante of levensbedreigende CDI. Uit voorzorg heeft het voorkeur het gebruik van Dificlir te vermijden tijdens de zwangerschap. Ondanks dat er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden verwacht, kan een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Dificlir moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld (zie volledige SPC). **Interacties:** Gelijktijdige toediening van potente P-gp-remmers waaronder ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron wordt niet aanbevolen. Dificlir is mogelijk een milde tot matige remmer van intestinaal P-gp. **Bijwerkingen:** Vaak: misselijkheid, braken, obstipatie. Soms: huiduitslag, pruritus, verminderde eetlust, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, opgezette buik, flatulentie, droge mond, verhoogd alanineaminotransferase. Frequentie niet bekend: Overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu). Dificlir is uitsluitend verkrijgbaar op recept. Volledige productinformatie op www.astellas.nl Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Tel.: 071-5455854 SPC 26 juni 2014 14-DIF-010

Referentie: 1. DIFICLIR samenvatting van de Productkenmerken, juni 2014. 2. www.swab.nl



Leading Light for Life

Verkorte productinformatie Mycamine® 50 mg/100 mg (gebaseerd op SmPC van 18 december 2013) **Samenstelling:** Mycamine® 50 mg/100 mg poeder voor oplossing voor infusie (in natriumvorm). De toe te dienen hoeveelheid na reconstitutie is 10 mg/ml en 20 mg/ml, resp. (in natriumvorm). **Farmacotherapeutische groep:** Overige antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AK05. **Therapeutische indicaties: Volwassenen, adolescenten ≥ 16 jaar en ouderen:** Behandeling van invasieve candidiasis. Behandeling van oesofageale candidiasis bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is. Prophylaxe van Candida-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/µl) lijden gedurende 10 dagen of langer. **Kinderen (inclusief neonaten) en adolescenten < 16 jaar:** Behandeling van invasieve candidiasis; Prophylaxe van Candida-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/µl) gedurende 10 dagen of langer. Bij de beslissing Mycamine te gebruiken dient rekening gehouden te worden met het potentiële risico voor de ontwikkeling van levertuormen. Mycamine dient daarom uitsluitend te worden gebruikt als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling van invasieve candidiasis: 100 mg/dag bij lichaamsgewicht > 40 kg, 2 mg/kg/dag bij lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Als de patiënt in onvoldoende mate reageert, bv. indien de kwaken positief blijven of de klinische toestand niet verbetert, dan mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg of tot 4 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Behandeling van oesofageale candidiasis: 150 mg/dag lichaamsgewicht > 40 kg, 3 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Prophylaxe van Candida-infectie: 50 mg/dag bij lichaamsgewicht > 40 kg, 1 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van micalfungine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere echinocandinen of voor één van de hulpstoffen. Zie de volledige SmPC. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Hepatische effecten:** De ontwikkeling van foci van veranderde hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren werd bij ratten waargenomen na een behandelperiode van 3 maanden of langer. De veronderstelde drempelwaarde voor tumorontwikkeling bij ratten ligt ongeveer in het bereik van de klinische blootstelling. De relevantie van deze bevindingen voor het therapeutisch gebruik bij patiënten kan niet worden uitgesloten. De leverfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met micalfungine. Om het risico op adaptieve regeneratie en mogelijk daaropvolgende levertuormetvorming te minimaliseren, wordt vroegtijdig staken aanbevolen indien significante en persistente verhoging van ALT/AST optreedt. De micalfungine behandeling dient uitgevoerd te worden na een zorgvuldige bepaling van risico's en voordelen met name bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of chronische leverziekten die preneoplasische aandoeningen vertegenwoordigen, zoals gevorderde leverfibrose, cirrose, virale hepatitis, neonatale leverziekte of congenitale enzymdefecten, of bij het tegelijkertijd ondergaan van een behandeling met hepatotoxische en/of genotoxische eigenschappen. Er kunnen anafylactische/anafylactische reacties optreden, met inbegrip van shock. Bij het optreden van dergelijke reacties moet infusie van micalfungine worden stopgezet en de juiste behandeling worden ingesteld. Exfoliatieve huidreacties zijn gemeld. Als patiënten huiduitslag ontwikkelen dan dienen zij nauwkeurig geobserveerd te worden en dient de behandeling met micalfungine gestopt te worden als de laesies verergeren. In zeldzame gevallen is er hermyelose met inbegrip van acute intravasculaire hemolyse of hemolytische anemie gerapporteerd. In dit geval dient nauwlettend te worden gevolgd of er geen verslechtering optreedt en er dient een risico/baten analyse gedaan te worden van voortzetting van de therapie. Micalfungine kan nierproblemen, nierfalen en afwijkende nierfunctietests veroorzaken. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op verslechtering van de nierfunctie. **Interacties:** Micalfungine bezit een gering vermogen tot interactie met geneesmiddelen die via CYP3A-gemedieerde routes worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van micalfungine met amfotericine B-desoxycholaat is alleen toegestaan wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, met een scherpe controle op mogelijke toxiciteit van amfotericine B-desoxycholaat. Patiënten die Mycamine in combinatie met sirolimus, nifedipine of itraconazol ontvangen, dienen te worden gecontroleerd op toxiciteit van sirolimus, nifedipine of itraconazol. Indien noodzakelijk moet de dosering van deze middelen worden verlaagd. **Bijwerkingen:** De volgende bijwerkingen deden zich vaak voor: leukopenie, neutropenie, anemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hoofdpijn, febriliteit, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verhoogd bloedalkaline-fosfatase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine in het bloed (inclusief hyperbilirubinemie), afwijkende leverfunctietest, uitslag, pyrexie, koude rillingen. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tevens vaak trombocytopenie, tachycardie, hypertensie, hypotensie, hypotensie, hyperbilirubinemie, hepatomegalie, acuut nierfalen en verhoogd bloedureum gemeld. Kinderen < 1 jaar toonden ongeveer 2 keer zo vaak een verhoogde ALT, AST en AP dan oudere kinderen. De volgende bijwerkingen kwamen soms voor: pancytopenie, trombocytopenie, eosinofilie, hypoalbuminemie, anafylactische/anafylactische reactie, overgevoeligheid, hyperhidrose, hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypofosfatemie, anorexia, slapeloosheid, angst, verwardheid, slapeloosheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, tachycardie, palpaties, bradycardie, hypotensie, hypertensie, blozen, dyspneu, dyspnoe, obstipatie, leverinsufficiëntie, verhoogd gammaglutamyl-ATransferase, gezwelucht, cholestase, hepatomegalie, hepatitis, urticaria, pruritus, erythem, bloedcraterine verhoogd, bloedureum verhoogd, verergerde nierinsufficiëntie, trombose op injectieplaats, infuusplaats ontsteking, injectieplaats pijn, perifeer oedeem, verhoogde bloedlactaatdehydrogenase. De volgende bijwerkingen kwamen zelden voor: hemolytische anemie en hemolyse. Van de volgende bijwerkingen kan de frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald: gesluismerende intravasculaire stolling, shock, hepatocellulaire schade inclusief gevallen met dodelijke afloop, toxische huidreactie, erythema multiforme, het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, nierfunctiestoornissen, acuut nierfalen. **Afleverstatus:** UR. **Overige productinformatie:** Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Tel.: 071-5455854 Fax: 071-5455850.

Referenties: 1. Aantal patiëntendagen berekend over aantal verkochte Kg (Bron: IMS Midas verkochte Kg - MAT 12 maanden sales 09/14) gemiddelde dagdosering gedurende 14 aanbevolen behandelingsdagen (Bron: SmPC). Veronderstelde behandelduur is 14 dagen. 2. SmPC Mycamine december 2013 15-MYC-002



Leading Light for Life



micalfungine

Kwaliteit van infectiepreventie in ziekenhuizen: meetbaar en transparant

M.C. Vos

Trefwoorden

Infectiepreventie, kwaliteit

Inleiding

Kwalitatief hoogwaardige infectiepreventie (IP) in zorginstellingen is zeer belangrijk. Belangrijk voor onze samenleving, de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de zorgverzekeraar, het ziekenhuis, de zorgverlener; maar in de eerste plaats natuurlijk voor de patiënt.

Dat de patiënt een groot belang heeft bij een ziekenhuis met een kwalitatief hoogwaardig georganiseerde en geïmplementeerde infectiepreventie is evident. De patiënt, maar ook de zorgverzekeraar, zal dan ook meer en meer gaan kiezen en sturen op basis van aantoonbare kwaliteit van zorg. In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat suboptimaal infectiepreventiebeleid kan leiden tot hoog oplopende kosten, imagoschade en verlies van het vertrouwen in het ziekenhuis.

Ook voor de zorgverlener is goed infectiepreventiebeleid onmisbaar. De medewerker moet te allen tijde in de gelegenheid zijn de zorg zo uit te voeren dat het adagium 'do not harm' kan worden opgevolgd en niet wordt gecompromitteerd. Bovendien is kwaliteit in infectiepreventie direct verbonden aan veiligheid voor de medewerker zelf. De IGZ fungeert als waakhond van veilige zorg; bij een inspectiebezoek bekijkt zij het eindresultaat ter plaatse op de werkvloer. De uitvoering van infectiepreventierichtlijnen in de zorgverlening is inmiddels al diverse keren geïnspecteerd; hieruit kwamen kritische rapporten voort die hebben bijgedragen aan bewustwording en initiatieven voor verbeteringen. De kwaliteit van infectiepreventieafdelingen als zodanig is echter tot op heden geen onderwerp van de IGZ geweest.

De afgelopen jaren werd het steeds duidelijker dat infectiepreventie in de zorg niet kan worden gerealiseerd door simpelweg een afdeling infectiepreventie aan te wijzen. Een effectief functionerende afdeling infectiepreventie beschikt over goed opgeleide medewerkers, heeft haar verantwoordelijkheden vastgelegd conform de afspraken in het veld, en staat voor een takenpakket dat helder en inzichtelijk is. In grote lijnen omvat het werkerrein

van een IP-afdeling het volgende takenpakket, zoals omschreven in de KRIZ-richtlijn: advisering, outbreakmanagement, scholing, surveillance met onder andere infectieregistratie, en infectiepreventiebeleid. Het is hierbij cruciaal dat de IP-afdeling een brug weet te slaan tussen toetsenbord en de werkvloer. Implementatie van het takenpakket infectiepreventie is een absolute voorwaarde om te komen tot kwalitatief goede en veilige zorg.

Implementatie van IP is een weerbarstig onderwerp, maar resulteert uiteindelijk wel in veiliger zorg voor de patiënt. In de toekomst zal dit dan ook meer aandacht moeten krijgen in de opleiding en bij visitaties.

De opleiding tot deskundige infectiepreventie is met de herziening van opleidingen in de gezondheidszorg veranderd. De vernieuwde eindtermen en eisen ten aanzien van op te leiden deskundigen infectiepreventie, opleider en opleidingsinstituut zijn recent vastgesteld door de College Zorg Opleidingen (CZO)-commissie. Deze zijn eerder voorgelegd aan de beroepsverenigingen NVMM en VHIG, en zullen spoedig in de praktijk worden gebracht. De verwachting is dat deze hernieuwde eisen uiteindelijk zullen bijdragen aan een verbetering van de kwaliteit van infectiepreventiezorg in de ziekenhuizen en daarmee tot hogere kwaliteit van zorg en patiëntveiligheid.

Kwaliteitsrichtlijn voor infectiepreventie in ziekenhuizen (KRIZ)

Kwaliteit van infectiepreventie

Wat is kwaliteit in infectiepreventie? Deze vraag is enkele jaren geleden in de kwaliteitscommissie van de NVMM gesteld, waarna door de NVMM (Nederlandse Vereniging

M.C. Vos, arts-microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam, Mede namens de KRIZ-cie; A. Troelstra, arts-microbioloog, E. Mascini, arts-microbioloog, K. Willemsen, deskundige Infectiepreventie, Y. van Dijk, deskundige Infectiepreventie, L. ten Horn, deskundige Infectiepreventie, A. Jansma, ambtelijk secretaris. Correspondentieadres: M.C. Vos, Erasmus MC, Rotterdam, e-mail: m.vos@erasmusmc.nl.

voor Medische Microbiologie) en VHIG (Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie) het initiatief werd genomen om samen kwaliteit met betrekking tot infectiepreventie te beschrijven en normen te formuleren. De KRIZ-commissie werd in 2006 geïnstalleerd en bestaat uit leden van de NVMM en de VHIG. Het doel van de commissie is het schrijven van een beroepsinhoudelijk interpretatiedocument (richtlijn) en het door middel van visitatie borgen van deze richtlijn. In november 2008 werd de eerste versie van zowel de KRIZ als de visitatieprocedure door beide beroepsverenigingen geaccordeerd. De tweede versie werd in november 2012 geaccordeerd.

De richtlijn beschrijft het werkerrein van een IP-afdeling, de taakafbakening, en de organisatiestructuur van een afdeling Infectiepreventie inclusief het vastleggen en communiceren van structuren, verantwoordelijkheden en bevoegdheden ten behoeve van zowel de eigen afdeling als de organisatie. Dergelijke afspraken zullen van te voren moeten worden vastgelegd en gecommuniceerd, het liefst in een zogenoemde Service Level Agreement (SLA).

Tijdens een visitatie worden vastlegging en naleving van de door de IP-afdeling gemaakte en vastgelegde afspraken getoetst, zoals bijvoorbeeld de afspraken ten aanzien van de frequentie van prevalentie- en incidentiemetingen van ziekenhuisinfecties, implementatiemetingen in de vorm van audits, en afspraken ten aanzien van de terugkoppeling. Ook de afspraken betreffende uitbraakbeheersing en management worden tijdens een KRIZ-visitatie getoetst. De nadruk ligt dan op het beoordelen van gemaakte afspraken, leiderschap tijdens een uitbraak. Op organisatorisch gebied werd bij visitaties op basis van de eerste versie van de KRIZ-richtlijn slechts gevraagd naar de bestaande verantwoordelijkheidsstructuur en organisatie van de leiding, wanneer deze niet was beschreven werd dit benoemd als een verbeterpunt. In de tweede versie van de KRIZ-richtlijn wordt gesteld dat de arts-microbioloog de medisch inhoudelijke eindverantwoordelijkheid heeft voor de IP-afdeling, de hiërarchische eindverantwoordelijkheid kan bij een ander persoon of zelfs bij een andere afdeling liggen. De Raad van Bestuur van de instelling is uiteindelijk altijd eindverantwoordelijk.

Uitvoering visitaties

De uitvoering van de visitaties is vanaf het begin gerealiseerd door de onbetaalde leden van de KRIZ-commissie. De KRIZ-commissie bestaat uit drie artsen-microbioloog (AM), drie deskundigen Infectiepreventie (DIP) en een ambtelijk secretaris (als enige wel betaalde functionaris), waarbij het voorzitterschap rouleert tussen de beroepsgroepen.

Het administratief voorbereiden en vervolgens realiseren van een KRIZ-visitatiebezoek door een DIP, een AM en de ambtelijk secretaris, vergt een aanzienlijke inspanning

voor deze kleine commissie, zeker in verhouding tot het aantal IP-afdelingen in het land. Het valt echter op dat het aantal aanmeldingen voor een KRIZ-visitatie, na het aanvankelijk enthousiasme van een aantal afdelingen dat zich daadwerkelijk aanmeldde voor een visitatie, momenteel zeer laag is, ondanks betrokkenheid van beide beroepsverenigingen.

Momenteel wordt een verkenning uitgevoerd om te komen tot een sluitende en professionele visitatiesystematiek. De uitvoering van visitaties zou operationeel bij een andere commissie of partij kunnen worden neergelegd, zodat wordt voorkomen dat de slager zijn eigen vlees keurt. De huidige KRIZ-commissie wordt dan een normcommissie, die vanuit de VHIG en NVMM de regie behoudt over de inhoud van de kwaliteitsrichtlijn en terugkoppeling krijgt vanuit de visitaties, zodat de KRIZ-norm actueel blijft. De KRIZ-visitatie zou dan dezelfde koers varen als de CCKL/ISO-accreditatie; het veld bepaalt de norm; anderen stellen samen met collega-beroepsbeoefenaars vast of aan de norm wordt voldaan.

Er zijn drie scenario's denkbaar om de uitvoering van visitaties concreet in te vullen.

In het eerste scenario wordt aansluiting gezocht bij een bestaand visitatiegremium zoals de NIAZ. Dit zal zeker leiden tot hogere visitatiekosten en heeft als punt van zorg dat de vakinhoudelijke auditor DIP en auditor AM daarmee wordt verlaten.

In het tweede scenario wordt de KRIZ-visitatie opgenomen in een al bestaande beroepsvisitatie. Dit resulteert waarschijnlijk in een beperkte kostentoeename en zou alleen kunnen worden ingepast in de beroepsvisitatie van de NVMM, aangezien de VHIG geen beroepsvisitatie kent. Tot op heden zijn de KRIZ-visitaties gezamenlijk met een DIP en AM uitgevoerd. Het toevoegen van een DIP als lid van de AVC-commissie is echter niet mogelijk aangezien de NVMM-visitatie een beroepsvisitatie is waarbij de vakgroep AM wordt bezocht. Die vakgroep wordt beoordeeld op de uitoefening van haar taakgebieden en invulling van het takenpakket, waaronder het deelgebied infectiepreventie. De AM en DIP stellen in een IP-afdeling gezamenlijk het infectiepreventiebeleid op en geven in samenwerking handen en voeten aan de daadwerkelijke realisatie hiervan. Aansluiten bij de AVC-visitatie betekent dat er een einde komt aan het uniek samengestelde visitatieteam bestaand uit een DIP, AM en ambtelijk secretaris. Echter, een KRIZ-commissie bestaand uit alleen AM is en was geen uitgangspunt.

Het derde scenario behelst naast de KRIZ-norm-commissie het samenstellen van een KRIZ-visitatiecommissie (conform AVC bij de NVMM) die bestaat uit een groep DIP en AM uit het land, die visitaties uitvoert. Dit scenario is vooralsnog terzijde geschoven omdat het te kostbaar en mogelijk moeilijk realiseerbaar is.

Waarom visitaties

Ziekenhuizen worden steeds dringender gevraagd aantoonbaar veilige zorg te leveren. We kennen inmiddels de jaarlijkse vraag om de prestatie-indicatoren te leveren aan de IGZ en soortgelijke vragen komen ook steeds vaker van de zorgverzekeraars.

Transparantie in de zorg past bij de huidige tijdsgeest. Het is duidelijk dat het belangrijk is dat betrouwbare prestatiedata worden geleverd aan externe partijen, en ten behoeve van zelfevaluatie. Voordat wij als professionals gevraagd worden om (on)mogelijke indicatoren, cijfers, en bewijzen van geleverde kwaliteit, is het belangrijk dat we zelf vaststellen wat kwaliteit is, hoe dat gemeten kan worden en in welke mate daaraan is voldaan. Die resultaten kunnen we dan ook uitdragen aan de instanties die prestatie-indicatoren van ons verwachten. Een voorbeeld kan zijn dat een IP-afdeling functioneert volgens de KRIZ-richtlijn, die immers vanuit de NVMM en de VHIG beschrijft hoe een IP-afdeling ingericht zou moeten zijn. Dat is een aspect waarop wij vinden dat we kunnen worden getoetst.

Ziekenhuizen met een doorlopen KRIZ-visitatie laten zien dat aantoonbaar wordt gewerkt volgens de normen van de betreffende beroepsgroepen. Dit, in combinatie met een bepaalde mate van implementatie van (onderdelen van) infectiepreventiebeleid in de zorg (bijvoorbeeld compliance handhygiëne als pars pro toto) en uitkomsten daarvan, zoals aantal Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRMO)-transmissies, kan uiteindelijk een fraai en transparant overzicht geven.

Voordat dit gerealiseerd is, is er nog een weg te gaan. De KRIZ-commissie is nu geen certificerende instantie en geeft geen certificaat af aan een IP-afdeling, maar slechts een lijst verbeterpunten. Ook worden eindverantwoordelijken nu nog niet aangezet tot het oplossen van de geconstateerde tekortkomingen binnen bepaalde tijd, zoals bij bijvoorbeeld een ISO-accreditering wel het geval is.

De toekomst

De KRIZ-commissie oriënteert zich momenteel op de mogelijkheden om te komen tot een ISO-richtlijn Infectiepreventie en doet hiertoe inmiddels onderzoek via de NEN en Raad voor Accreditatie. De NEN als ontwikkelaar van een nieuw op te stellen ISO-norm met als basis de KRIZ-norm, en de Raad voor Accreditatie als toetsingsgremium. Het voorstel tot het doorontwikkelen van de KRIZ-richtlijn naar een Nationale ofwel Europese richtlijn in samenwerking met de NEN is door de NEN vooralsnog positief ontvangen en er wordt de komende tijd contact onderhouden met NEN over de wensen en mogelijkheden. Mocht de KRIZ-visitatie geen aansluiting kunnen vinden bij een beroepsvisitatie, dan kan voor de visitaties mogelijk een ISO9001-traject worden gevolgd met de KRIZ als 'veldnorm' binnen een accreditatieschema. Visitaties zijn

daarmee uit handen te geven aan officiële toetsingsinstellingen, die certificering/accreditering mogelijk maken.

Een andere optie is aansluiting op het NIAZ als visitatiegremium. Momenteel is met dit instituut overleg gaande of NIAZ de visitatie van infectiepreventie in haar pakket kan opnemen met de KRIZ-richtlijn als norm. De inzet van de VHIG en NVMM zal dan met name liggen op het up-to-date houden van de normen. Belangrijk in deze is dat beide beroepsverenigingen een gezamenlijke weg bewandelen in de definiëring en uitwerking van deze normen.

Het is duidelijk hoog tijd dat de vrijblijvendheid van de KRIZ-visitatie wordt verlaten en dat een officiële certificerende instantie of de beroepsgroepen zelf het heft in handen neemt.

Voordat het zover is, blijft het belangrijk dat iedere AM zich aantoonbaar inzet voor de kwaliteit van infectiepreventie, de KRIZ-normen in deze worden behaald en dat men nastreeft dat naast de medisch-inhoudelijke, ook de hiërarchische leiding onder de AM valt als dit cruciaal is voor de borging van de infectiepreventie binnen de organisatie en de zorg.

Verkorte productinformatie ECALTA (opgesteld: september 2014).
De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

Samenstelling: ECALTA bevat 100 mg anidulafungine per injectieflacon. De gereconstitueerde oplossing bevat 3,33 mg/ml anidulafungine en de verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungine. **Indicaties:** Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten. **Farmacotherapeutische groep:** Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02 AX 06. **Dosering:** De behandeling met ECALTA moet worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties. De eenmalige aanvangsdosis van 200 mg dient op dag 1 te worden toegediend, daarna gevolgd door dagelijks 100 mg. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een behandeling van langer dan 35 dagen met de 100 mg dosis te onderbouwen. De veiligheid en werkzaamheid van ECALTA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan geen doseringsadvies worden gedaan. Het wordt aanbevolen om ECALTA toe te dienen met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (overeenkomend met 1,4 ml/minuut wanneer gereconstitueerd en verdund conform instructies). ECALTA mag niet worden toegediend als een bolusinjectie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen; overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandinen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** ECALTA is niet onderzocht bij patiënten met *Candida-endocarditis*, osteomyelitis of meningitis. **De werkzaamheid van ECALTA is alleen geëvalueerd in een beperkt aantal neutropene patiënten.** Verhoogde waarden van leverenzymen zijn waargenomen bij gezonde personen en patiënten die met anidulafungine werden behandeld. Bij een aantal patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kregen naast anidulafungine, zijn klinisch significante leverafwijkingen opgetreden. Gevallen van significante leverstoornis, hepatitis en leverfalen kwamen soms voor tijdens klinische onderzoeken. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen tijdens behandeling met anidulafungine dient te worden gecontroleerd op tekenen van verslechterende leverfunctie en dient het risico/voordeel van voortzetting van behandeling met anidulafungine geëvalueerd te worden. Anafylactische reacties, waaronder shock, zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine. Indien deze reacties voorkomen, dient de behandeling met anidulafungine te worden stopgezet en dient passende behandeling te worden gegeven. Infusiegerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine, waaronder uitslag, urticaria, blozen, pruritus, dyspneu, bronchospasmen en hypotensie. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungine wordt geïnfundeerde niet hoger is dan 1,1 mg/minuut. In een onderzoek bij ratten is verergering van infusie-gerelateerde reacties door gelijktijdig behandeling met anesthetica waargenomen waarvan de klinische relevantie onbekend is. Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van anidulafungine en anesthetica. Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen waren meestal licht tot matig en leidden zelden tot stopzetting van de behandeling. De meest gerapporteerde, zeer vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10$) zijn: hypokaliëmie, diarree, misselijkheid. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zijn waargenomen: hyperglykemie, convulsie, hoofdpijn, hypotensie, hypertensie, bronchospasme, dyspneu, braken, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogde bilirubine in het bloed, cholestase, uitslag, pruritus, verhoogd creatininegehalte in het bloed. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) zijn waargenomen: coagulopathie, blozen, opvliegers, pijn in de bovenbuik, verhoogde gamma-glutamyl-transferase, urticaria, pijn op de infusieplaats. Bijwerkingen van spontane meldingen met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn: anafylactische reactie, anafylactische reactie (zie "Waarschuwingen en voorzorgen"). **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking en Registratienummer:** ECALTA, 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie: EU/1/07/416/002 (1 injectieflacon met 100 mg poeder). **Vergoeding en prijzen:** ECALTA wordt vergoed volgens de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636).** **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

1. Reboli AC et al; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2007;356(24):2472-82.* 2. Glöckner et al. Treatment of invasive candidiasis with echinocandines. *Mycoses*. 2009 Nov;52(6):476-86. 3. Ecalta 2014 Summary of Product Characteristics 4. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII, SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, September 2008. 5. Joseph J.M et al; Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin; *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Sep;9(13):2339-48.

*In deze studie werd anidulafungin-IV vergeleken met fluconazol-IV bij 245 patiënten met invasieve candidiasis. Het primaire eindpunt was globale respons (microbiologisch en klinisch) aan het eind van de IV-behandelingsperiode.



Ecalta
(anidulafungin IV)

14.EU.20.5

ISIS-AR – inzicht in 7 jaar lokale en nationale antibioticaresistentietrends

T. Leenstra, S.F.T. Thijsen, A.K. van der Bij

Samenvatting

In 7 jaar heeft ISIS-AR zich ontwikkeld tot een belangrijk systeem voor antibioticaresistentiesurveillance in Nederland. Belangrijk hierbij was de betrokkenheid van en intensieve samenwerking met de deelnemende laboratoria en de beroepsgroep. ISIS-AR verzamelt uitkomsten van antibioticagevoeligheidsbepalingen verricht in de routine-microbiologische diagnostiek door Nederlandse medisch microbiologische laboratoria (MMLs). Hiermee volgt ISIS-AR de ontwikkeling van antibioticaresistentie en geeft inzicht in actuele antibioticagevoeligheid, zowel lokaal als nationaal en draagt daarmee bij aan richtlijn- en beleidsontwikkeling. ISIS-AR maakt het genereren van gestandaardiseerde resistentieoverzichten voor ieder MML mogelijk, zonder de noodzaak voor technische expertise. De maandelijks door de MMLs aangeleverde gegevens worden gecontroleerd op uitzonderlijke resultaten, zoals afwijkende resistentiepercentages, afwijkingen in richtlijngebruik, BRMO en EUCAST uitzonderlijke fenotypen. Bijzonderheden worden ter verificatie teruggekoppeld. Deze maandelijks kwaliteitscontrole en signalering van uitzonderlijke resultaten hebben een potentieel effect op de werkwijze en de kwaliteit van MMLs, wat de vergelijkbaarheid van de gegevens en de betrouwbaarheid van de surveillance ten goede komt.

Abstract

In 7 years ISIS-AR has developed into an important system for antibiotic resistance surveillance in the Netherlands. An important factor was the involvement and close collaboration with participating laboratories. ISIS-AR collects antibiotic susceptibility test results from routine microbiological diagnostic testing conducted at clinical microbiology laboratories in the Netherlands. With these data ISIS-AR monitors the emergence of antibiotic resistant microorganisms and gives insight into the current local and national antibiotic resistance trends. Data from ISIS-AR is frequently used for the development of empiric antibiotic treatment guidelines and policies to control antibiotic resistance. ISIS-AR makes generating standardised resistance reports feasible for

every laboratory, without the need for technical expertise. The data submitted monthly by the laboratories are checked for exceptional results, such as unexpected resistance levels, deviations from standard procedures, special resistance patterns and EUCAST exceptional phenotypes. Exceptional results are reported back to the laboratories for verification. These monthly data quality control and signalling procedures have a potential impact on the procedures used in and the quality of participating laboratories, which improves comparability of data and reliability of the antibiotic resistance surveillance.

Trefwoorden

Antibioticaresistentie, ISIS-AR

Surveillance van antibioticaresistentie

Surveillance van antibioticaresistentie is van belang om de opkomst van resistente micro-organismen te monitoren en om het effect van interventies te meten. Daarnaast vormt surveillance de basis voor juiste empirische therapeutische keuzes.¹ De waarde van surveillancesystemen, in het bijzonder van systemen gebaseerd op routine laboratoriumdiagnostiek, hangt voor een belangrijk deel af van vergelijkbaarheid van toegepaste methoden en kwaliteitscontrole bij deelnemende laboratoria.² Standaardisatie van de verzamelde gegevens en van laboratoriummethoden zijn essentieel voor een betrouwbare surveillance; o.a. criteria voor interpretatie van testuitslagen en het gebruik van internationaal geaccepteerde technieken voor antibioticagevoeligheidsbepalingen.

S.F.T. Thijsen, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Diaconessenhuis, Utrecht, A.K. van der Bij, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Reinier de Graaf Groep, Delft, Lange Land Ziekenhuis, Zoetermeer, en Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
Correspondentieadres: T. Leenstra, arts-epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, e-mail: tjalling.leenstra@rivm.nl.

ISIS-AR

ISIS-AR, het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie, is in 2007 ontwikkeld vanuit de behoefte aan een gestandaardiseerd inzicht in lokale en nationale antibioticaresistentieproblematiek. ISIS-AR is een gezamenlijk initiatief van het Centrum voor Infectieziekten Bestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM-Cib) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) namens de beroepsgroep. De operationele doelstellingen, de gegevensset en de werkwijze zijn in gezamenlijk overleg tot stand gekomen. ISIS-AR verzamelt uitkomsten van antibioticagevoeligheidsbepalingen verricht in de routine microbiologische diagnostiek, biedt inzicht in actuele antibioticagevoeligheid zowel lokaal als nationaal en volgt de ontwikkeling van antibioticaresistentie. Deze informatie wordt gebruikt bij richtlijnontwikkeling, beleidsontwikkeling en voor wetenschappelijk onderzoek. In 2008 begon ISIS-AR met het verzamelen van gegevens van acht medisch microbiologische laboratoria (MMLs), en is in augustus 2014 uitgegroeid tot een surveillancenetwerk van 34 MMLs. Tot 2013 was er een wachtlijst voor aansluiting, maar per 2014 is er een start gemaakt met het aansluiten van MMLs op deze lijst. De verwachting is dat eind 2014 ruim tien nieuwe labs gestart zullen zijn met aansluiten. De langetermijndoelstelling is om alle overige MMLs de mogelijkheid te geven aan te sluiten op ISIS-AR met de daarbij behorende voordelen; zoals inzicht in lokale resistentiecijfers, de mogelijkheid deze cijfers te spiegelen aan landelijke gemiddelden en de maandelijkse terugkoppeling die een kwaliteitverbeterend effect kan hebben.

ISIS-AR wordt beheerd door het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie en Surveillance van het Cib (RIVM-Cib-EPI). Het dagelijkse beheer ligt bij het ISIS-team bestaande uit een arts-epidemioloog als projectleider, datamanagers, epidemiologen en een arts-microbioloog. Er is een nauwe samenwerking met de ICT-afdeling van het RIVM voor de ontwikkeling en het technisch beheer van de ISIS-AR database en de webinterface ISISweb. De inhoud van ISISweb is vorm gegeven door de beroepsgroep. Er is een Stuurgroep ISIS-AR waarin RIVM-Cib, de deelnemende MMLs en de NVMM zijn vertegenwoordigd. Het is de taak van de Stuurgroep ISIS-AR toe te zien op de voortgang van ISIS-AR en om advies te geven over het beleid. De registratiecommissie ISIS-AR, met daarin vertegenwoordigd de deelnemende MMLs, ziet toe op het zorgvuldig gebruik en verstrekking van gegevens vanuit ISIS-AR aan derden. Een keer per jaar wordt een ISIS-AR deelnemersdag georganiseerd. Tijdens deze dag wordt wetenschappelijke output gepresenteerd, worden nieuwe ontwikkelingen besproken en worden de gebruikers geconsulteerd over wensen voor verbeteringen van het systeem. Tevens worden workshops gegeven over het gebruik van ISISweb als een methode

voor het genereren van resistentieoverzichten voor het eigen ziekenhuis.

ISIS-AR methodologie

Uniforme gegevensset

ISIS-AR verzamelt maandelijks een geanonimiseerde, niet op de patiënt herleidbare vaste set aan gegevens van deelnemende MMLs.³ Uitslagen van antibioticagevoeligheidstesten van alle klinisch relevante routinematige gekweekte bacteriële isolaten worden verzameld. Negatieve kweken worden niet in het systeem geregistreerd. De ISIS-AR database bevat zowel de S/I/R-uitslag van gevoeligheidsbepalingen zoals door het lab geïnterpreteerd, als daar waar mogelijk de ruwe MIC-waarde van geautomatiseerde systemen, microdilutie en gradiënt-strips of de zone-diameters van diskdiffusie-tests. Daarnaast wordt per isolaat het materiaal en de herkomst verzameld, gegevens over de patiënt; onder andere leeftijd en geslacht, in welke setting diagnostiek is verricht (huisarts, verpleeghuis, polikliniek, kliniek), op welke afdeling de patiënt lag (bijv. Intensive Care Unit), welk specialisme de diagnostiek heeft aangevraagd en de reden voor de kweek (screening versus klinische vraagstelling). Hierdoor kunnen resistentieoverzichten voor verschillende patiëntengroepen en settings worden gegenereerd. Het onderscheid tussen klinische en screeningskweken is van groot belang om betrouwbare resistentie overzichten te kunnen genereren en te kunnen benchmarken, ofwel lokale resistentie cijfers te vergelijken met de gemiddelde resistentie in vergelijkbare ziekenhuizen.

Maandelijkse kwaliteitscontrole & feedback

Voordat de aangeleverde gegevens in de ISIS-AR database worden opgenomen, worden de gegevens op laboratoriumniveau onderworpen aan een grondige kwaliteitscontrole. Technische tekortkomingen in de gegevensset worden gesignaleerd; zoals ontbrekende bacterie-antibioticum-combinaties of verwisselingen van diskdiameter en MIC-waarde. Uitzonderlijke uitslagen worden gesignaleerd; zoals uitzonderlijke fenotypen volgens EUCAST,⁴ of inconsistenties tussen interpretaties en meetwaarden en tussen fenotypische uitslagen en genotypische confirmatie. Ook wordt gecontroleerd op afwijkende resistentieproporties ten opzichte van landelijke gegevens of ten opzichte van historische gegevens voor het betreffende laboratorium. Alle structurele afwijkingen en bijzondere uitslagen worden aan het MML teruggekoppeld via een schriftelijke terugrapportage of telefonisch contact, als de bevindingen daartoe aanleiding geven. Op basis van deze terugkoppeling worden zo nodig de gegevens gecorrigeerd of aangepast. Aanpassingen kunnen op het niveau van individuele uitslagen worden gemaakt; bijvoorbeeld uitzonderlijke uitslagen die uiteindelijk niet in de database worden opgenomen, tenzij geconfirmeerd

via aanvullende laboratoriumtesten. Ook kunnen aanpassingen op systeemniveau worden gemaakt; bijvoorbeeld aanpassing van de dataselectie om ten onrechte doorgestuurde SKML-resistentiedata te excluseren of door aanpassingen van protocollen voor gevoeligheidsbepalingen. Na deze verificatie- en correctiestappen worden de gegevens ingelezen in de ISIS-AR database.

Standaardisatie van de gegevensset t.b.v. analyse

De gegevens die maandelijks worden aangeleverd zijn gespecificeerd in de ISIS-ARhandleiding.³ Alle MMLs leveren een, qua structuur vergelijkbaar, gegevensextract uit hun laboratoriuminformatiesysteem (LIMS). De manier waarop de gegevens in de gegevensaanlevering gecodeerd zijn, is echter voor elk MML anders, ondanks de in 1999 door de NVMM geaccepteerde semantische standaard. Een belangrijke reden dat de semantische standaard door de MMLs niet consequent wordt gebruikt, is dat er geen duidelijke beheerstructuur is afgesproken die het periodiek updaten van de standaard borgde. Om vergelijkbaarheid van gegevens te bewerkstelligen doorlopen de gegevens een aantal vertaal- en standaardisatiestappen alvorens ze kunnen worden opgenomen in de ISIS-ARdatabase en gebruikt worden voor analyse. Dit proces is foutgevoelig en leidt tot verlies aan informatie doordat veel locale codes worden geaggregeerd tot één code in de ISIS-ARdatabase. Daarnaast vereist elke wijziging en aanvulling in het LIMS ook aanpassing van de vertaalprocedures in ISIS-AR. Omdat het configureren van de aanpassingen en vertalingen voor ieder MML apart moet gebeuren is dit zeer tijdrovend.

Semantische standaard

Alle gegevensaanleveringen worden vertaald naar de in 1999 door de NVMM vastgestelde semantische standaard. Hierin zijn uniforme codes vastgelegd voor onder andere micro-organismen, antibiotica en materialen. Tijdens de aansluiting van MMLs bij ISIS-AR wordt veel energie gestoken in het vertalen van laboratoriumspecifieke codering naar de ISIS-ARcodering. Deze stap is van essentieel belang om de gegevens van verschillende MMLs samen te voegen voor het berekenen van landelijke gemiddelden en voor het vergelijken van resistentiegegevens tussen MMLs.

Gestandaardiseerde definities

ISIS-AR hanteert bij het opstellen van resistentie overzichten, onder andere voor NethMap,⁵ indien beschikbaar ruwe MIC-waarden om de S/I/R-categorieën te herinterpreteren op basis van de meest recente klinische breekpunten volgens EUCAST (www.eucast.org). In 2012 heeft de NVMM besloten dat MMLs moeten overgaan op de EUCAST-methodologie wat betreft microbiologische resistentiebepaling. Dit betekende voor veel laboratoria

een ingrijpend proces waarbij gevoeligheidsbepalingen en -interpretaties veelal op basis van breekpunten van CLSI of CRG (Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen),⁶ moesten worden omgezet. Op dit moment is het overgrote deel van de laboratoria in Nederland volledig over op EUCAST.

Dankzij een uniformering van gevoeligheidsbepaling en interpretatiecriteria kan een verstrendend effect op uitkomsten van surveillance door veranderende breekpunten en verschillen in gebruikte richtlijnen worden voorkomen. In *tabel 1* wordt geïllustreerd welke consequenties het toepassen van verschillende standaarden voor klinische breekpunten kan hebben op surveillancegegevens. Tot nu toe is herinterpretatie alleen mogelijk op basis van MIC-waarden van geautomatiseerde systemen of gradiënt-strips. Voor micro-organismen waarbij de antibioticagevoeligheid hoofdzakelijk met behulp van diskdiffusie plaatsvindt, wordt herinterpretatie nog niet toegepast, omdat in veel gevallen de zonediameter niet wordt gemeten of niet wordt ingevoerd in het LIMS. Daarnaast is de interpretatie van zonediameters sterk afhankelijk van de gebruikte diskdiffusiemethode, onder andere gebruikte media, inoculatie-dichtheid en de gebruikte dosering van de antibioticatabletten. Op dit moment is niet bekend hoe groot de variatie in gebruikte diskdiffusiemethoden tussen MMLs is. Voor gebruik van deze gegevens in NethMap, worden daarom alleen de S/I/R-interpretaties gebruikt van laboratoria die testen volgens de EUCAST-methode; in 2013 waren dit 15 van 26 MMLs.

Voor de definitie van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) wordt de meest recente richtlijn *BRMO in ziekenhuizen* van de werkgroep infectiepreventie (WIP) gebruikt.⁷ Voor de definitie van een geconfirmeerde resistentie wordt de NVMM-richtlijn of EUCAST gehanteerd.^{8,9} Zo wordt bijvoorbeeld een vertegenwoordiger van de Enterobacteriaceae pas beschouwd als carbapenemresistent als dit bevestigd is door een secundaire fenotypische test, zoals een Etest. Voor de uitzonderlijke fenotypen worden de expertregels van EUCAST gehanteerd.⁴

Tabel 1. Effect van toepassing van verschillende breekpunt standaarden – proportie ongevoelige (I+R) *Escherichia coli* voor ceftazidim, ISIS-AR 2012.

Standaard	Klinisch breekpunt (MIC mg/L)		%I+R
CLSI 2012	S	≤4	2,9%
	I	8	
	R	≥16	
EUCAST 2012	S	≤1	5,0%
	R	>4	

Isolaatselectiemechanismen

ISIS-AR verzamelt alle opeenvolgende bacteriële determinaties en bijbehorende antibioticagevoeligheidsbepalingen van een patiënt. Het analyseren van alle isolaten van een patiënt leidt doorgaans tot overschatting van resistentie (tabel 2), omdat artsen bij patiënten met een resistente verwekker vaker kweken, bijvoorbeeld vanwege therapiefalen of omdat het een specifieke patiëntenpopulatie betreft die frequent zorg en diagnostiek nodig heeft.^{10,11} Daarom zijn er in de ISIS-AR-database een aantal algoritmen ontwikkeld voor de selectie van isolaten. Behalve het eerste isolaat per micro-organisme, per patiënt, per testreden (screening of klinisch), per instelling, per jaar, kan deze selectie ook per materiaal (bijvoorbeeld eerste bloedisolaat) of afdeling (bijvoorbeeld Intensive care unit) worden gemaakt. Ook hier komt het toepassen van een standaardselectiealgoritme op alle gegevens in de ISIS-AR-dataset de vergelijkbaarheid door de tijd en tussen MMLs ten goede.

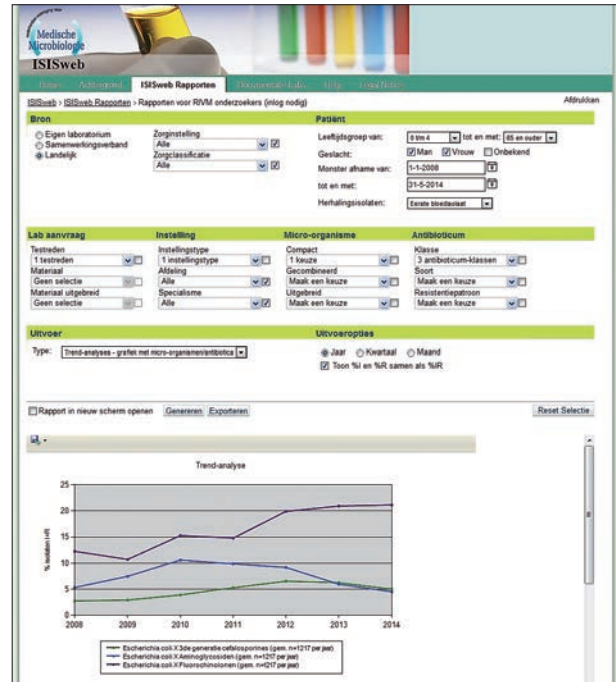
ISIS-AR kwaliteit

Lokale antibioticagevoeligheid vergeleken met landelijk trends

ISIS-AR biedt via de web-interface ISISweb inzicht in lokale antibioticagevoeligheidscijfers. Met deze methode van rapportage (figuur 1) kunnen overzichten voor verschillende patiëntengroepen, verschillende locaties en afdelingen binnen de eigen instelling(en) worden gegenereerd en onderling vergeleken. Tevens kunnen lokale cijfers vergeleken worden met landelijke gemiddelden. Het regelmatig analyseren en vergelijken van de eigen gegevens met landelijke gemiddelden kan bijzondere problemen aan het licht brengen die een diepere analyse vereisen.

ISIS-AR maakt het genereren van gestandaardiseerde resistentieoverzichten voor ieder laboratorium mogelijk, zonder dat het nodig is om technische expertise te hebben. Een voorbeeld hiervan zijn de standaardrapportages met de meest essentiële overzichten die elk kwartaal sinds 2014 worden gegenereerd (figuur 2). Het streven is om met suggesties van de gebruikers de rapportagemogelijk-

heden verder te verbeteren en aan te laten sluiten bij de behoefte aan informatie in de praktijk. De opkomst van Antibiotic Stewardship en de A-teams maakt de noodzaak van betrouwbare gegevens over de lokale gevoeligheidspatronen en voorkomen van BRMO onontbeerlijk. ISIS-AR kan een belangrijke rol spelen in het voorzien in deze informatie voor Nederlandse ziekenhuizen die gestandaardiseerd en uniform is en die op een gebruikersvriendelijke manier te verkrijgen is.



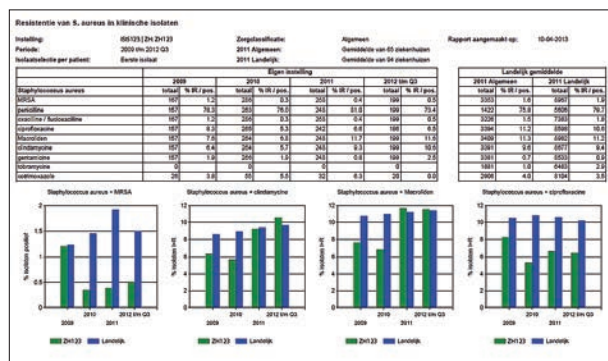
Tabel 2. Effect van toepassing van verschillende isolaatselectiemechanismen – proportie ongevoelige (I+R) *Escherichia coli* voor amoxicilline, ceftazidim en ciprofloxacine, alle materialen, kliniek, uit ISIS-AR 2012.

	1 ^{ste} klinische isolaat	Alle klinische isolaten	Alle isolaten (klinisch en screening)
Amoxicilline (%IR)	46,9%	51,3%	52,3%
Ceftazidim (%IR)	5,0%	7,8%	9,0%
Ciprofloxacine (%IR)	14,7%	19,3%	20,3%

Verbetering procedures MMLs

Door de kwaliteitscontroles van de aangeleverde gegevens die ISIS-AR uitvoert, worden uitzonderlijke resultaten, zoals afwijkende resistentiepercentages, afwijkingen in richtlijngebruik en informatie over BRMO en EUCAST uitzonderlijke fenotypen gesignaleerd en teruggekoppeld. Hierdoor heeft deelname aan ISIS-AR een potentieel effect op de werkwijze en de kwaliteit van MMLs, hetgeen de betrouwbaarheid van de surveillance ten goede komt. Zo is in de loop van de tijd gebleken dat MMLs die aanvankelijk niet alle uitzonderlijke fenotypen confirmeerden (zoals carbapenemresistente Enterobacteriaceae, MRSA ongevoelig voor vancomycine en *S. pneumoniae* ongevoelig voor penicilline),³ dit standaard zijn gaan doen. Aanleiding

Figuur 2. Voorbeeld van een ISIS-AR-standaardrapportage waarin de gemiddelde gevoeligheid van *Staphylococcus aureus* voor diverse antibiotica en de proportie MRSA in klinische isolaten voor een algemeen ziekenhuis (ZH123) in de eerste negen maanden van 2012 wordt vergeleken met de gemiddelde gevoeligheid in datzelfde ziekenhuis in de voorafgaande jaren en met de gemiddelde gevoeligheid in 2011 in andere bij ISIS-AR aangesloten algemene ziekenhuizen en in alle type ziekenhuizen gecombineerd.



is mogelijk het actief navragen van deze confirmatie als gegevens hierover niet beschikbaar zijn bij de datalevering. Tijdens de kwaliteitscontrole kunnen afwijkende resistentiepercentages ten opzichte van het landelijke gemiddelde of tegenstrijdige resultaten problemen met geautomatiseerde gevoeligheidstestsysteem aan het licht brengen. Zo bleek een specifieke kaart voor geautomatiseerde gevoeligheidsbepaling bij stafylokokken en enterokokken in alle gevallen een R voor rifampicine uit te slaan door een foutieve breekpuntinstelling. Daarnaast bleken een aantal MMLs salmonella-isolaten die volgens EUCAST-breekpunten als gevoelig geïnterpreteerd dienden te worden, als resistent uitgeslagen te worden doordat CLSI-expertregels werden gehanteerd in combinatie met EUCAST-breekpunten.

Platform voor harmonisatie van methoden

Het netwerk van ISIS-AR laboratoria biedt een platform voor een verdergaande harmonisatie van methoden die standaardisatie van gevoeligheidsbepalingen en gegevens verzameling voor surveillance ten goede komen. Deelname aan ISIS-AR stimuleert standaardisatie en maakt het nut daarvan tastbaar omdat het de vergelijkbaarheid van lokale gegevens met landelijke gegevens voor ziekenhuisbeleid ten goede komt. Standardisatie wordt bereikt door toepassing van door de NVMM gekozen standaarden; zoals EUCAST-breekpunten, WIP-BRMO-definities en NVMM-screeningsbreekpunten voor carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae.

Om de vergelijkbaarheid van antibioticagevoeligheidsbepalingen voor micro-organismen die vooral met diskdiffusie worden bepaald te vergroten, is er met onder-

steuning van het ISIS-AR-netwerk tijdens een ISIS-AR-deelnemersbijeenkomst een voorstel voor uniforme testpanels voor diskdiffusie ontwikkeld. Dit uniforme testpanel bestaat uit een aantal indicatorantibiotica die minimaal getest zouden moeten worden voor maximaal inzicht voor zowel surveillance als klinische doeleinden. Dit voorstel ligt nu ter toetsing bij de SWAB.

ISIS-AR gegevens voor wetenschappelijk onderzoek naar epidemiologie van antibioticaresistentie in Nederland en surveillance van antibioticaresistentie in Europa

Naast informatie voor surveillance- en beleidsdoeleinden biedt ISIS-AR een schat aan gegevens voor wetenschappelijk onderzoek dat een impact op kwaliteit van zorg kan hebben. Voorbeelden van recent uitgevoerd onderzoek zijn studies naar de impact van de implementatie van EUCAST-breekpunten in Nederlandse laboratoria op surveillance,^{12,13} de epidemiologie van vancomycine resistente enterokokken, een evaluatie van de behandeling van urineweginfecties bij opgenomen patiënten en een trendanalyse naar resistentie in ziekenhuizen met gebruik van selectieve orofaryngeale of darmdecontaminatie (SOD/SDD) versus geen gebruik van SOD of SDD.^{14,15}

ISIS-AR draagt ook bij aan de surveillance van antibioticaresistentie in Europa door jaarlijks een subset van de gegevens bij te dragen aan EARS-Net. EARS-Net is het antibioticaresistentiesurveillancenetwerk van de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) dat inzicht geeft in de verspreiding van antibioticaresistentie in Europa. EARS-Net verzamelt gegevens over antibioticagevoeligheid van invasieve isolaten van zevenindicatororganismen bij de nationale surveillance systemen van de 28 EU lidstaten plus IJsland en Noorwegen.

ISIS-AR toekomst

Landelijk dekkend netwerk

Voor surveillancedoeleinden, het in kaart brengen van trends en (nieuwe) risicofactoren naar tijd, plaats en persoon, is het niet *per se* noodzakelijk om landelijk dekkend te zijn. Een representatieve steekproef van MMLs is voldoende. Echter, vanwege het kwaliteitbevorderende aspect is er vanuit de beroepsgroep een sterke wens om alle laboratoria in Nederland aan te sluiten op ISIS-AR. Daarnaast is er sinds de uitbraak met de OXA-48 *Klebsiella pneumoniae* een toenemende druk vanuit politiek en zorgverzekeraars om ISIS-AR landelijk dekkend te maken. Op deze manier hoopt men een instrument te hebben voor kwaliteitsbevordering en voor het detecteren van (multi)-institutionele uitbraken. Voor 2014-2015 zijn aanvullende financiële middelen beschikbaar gesteld om de bestaande wachtlijst voor aansluiting op ISIS-AR zo veel mogelijk in te lopen. Het tempo waarop nieuwe laboratoria kunnen worden aangesloten, wordt naast de beschikbare datamanagementcapaciteit bij RIVM en MMLs voor een

belangrijk deel bepaald door de mate van compatibiliteit van het gebruikte coderingssysteem door het betreffende MML met de ISIS-AR standaard. Met name de inrichting van de maandelijkse gegevensaanlevering en de vertaling van de gegevens is arbeidsintensief. Na aansluiting van alle MMLs blijft structureel extra capaciteit voor onderhoud en beheer van ISIS-AR noodzakelijk om wijzigingen en aanvullingen in de lokale LIMS bij te kunnen houden. Voor de langetermijn is het noodzakelijk dat er samen met de belanghebbenden afspraken worden gemaakt voor een structurele financiering van de landelijke dekking van ISIS-AR.

Detectie multi-institutionele verheffingen

BRMO verspreiden zich via verwijksnetwerken tussen ziekenhuizen en andere zorginstellingen.^{16,17,18} Door bij te dragen aan nieuwe inzichten in de dynamiek van verspreiding van BRMO tussen ziekenhuizen kan ISIS-AR bijdragen aan maatregelen om verspreiding terug te dringen. Het detecteren van multi-institutionele verheffingen is een van de operationele doelstellingen van ISIS-AR. Momenteel is ISIS-AR procedures aan het ontwikkelen om multi-institutionele verheffingen van BRMO te detecteren. Hierbij wordt gebruikgemaakt van statistische technieken voor het detecteren van fenotypische clustering van isolaten in ruimte en tijd. Door gerichte selectie en genotypering van isolaten binnen fenotypische clusters kunnen kruisverbanden worden gelegd, waardoor transmissie waarschijnlijk wordt gemaakt. Voor maximaal inzicht in actuele antibioticaresistentieproblematiek moeten de mogelijkheden voor integratie van fenotypische en genotypische surveillancegegevens in één surveillancestelsel worden onderzocht. De grote meerwaarde van ISIS-AR ligt bij de detectie van opkomende multi-institutionele verheffingen die op lokaal niveau (nog) niet zijn gedetecteerd of niet blijven gedetecteerd. Implementatie van een systeem voor detectie van verheffingen zal in goed overleg met het veld moeten plaatsvinden om de verantwoordelijkheden goed te definiëren. Leidend uitgangspunt blijft dat individuele MMLs eindverantwoordelijk zijn voor lokale uitbraakdetectie en de beheersing daarvan en dat ISIS-AR daarin ondersteunend kan zijn. Daarnaast moet de samenhang met het Signaleringsoverleg Ziekenhuis Infecties en Antimicrobiële Resistentie goed zijn geborgd.¹⁹

'Near real-time' gegevensuitwisseling

Op dit moment duurt het in het gunstigste geval twee tot drie maanden voordat gegevens van een lab in de ISIS-AR database zijn opgenomen en beschikbaar zijn voor rapportagedoeleinden. Een belangrijk knelpunt is de beperkte standaardisatie van gegevensopslag in het LIMS en afwezigheid van een standaard voor gegevensverkeer. De standaardisatie van binnengekomen gegevens vergt handmatig werk en dat kost veel tijd. De NVMM heeft in 2013 een Eenheid van Taal (EvT) en een daaraan

gekoppelde standaard voor lab-tot-lab en aanvrager-lab-aanvrager berichtenverkeer (ELab) opgeleverd.²⁰ EvT en ELab zijn gebaseerd op een Nederlandse subset van bestaande internationale standaarden SNOMED CT, LOINC en HL-7. SNOMED CT is een internationaal, medisch terminologiestelsel en bevat een grote verzameling standaardtermen voor het vastleggen van onder andere anatomische locaties en diagnoses. LOINC is een internationaal codestelsel voor het standaardiseren van laboratoriumtests, -aanvragen en -uitslagen. HL-7 is een internationale standaard voor het opstellen van medische berichten. Een brede implementatie van EvT en daarmee standaardisatie bij de bron, ofwel bij het vastleggen van gegevens in LIMS, en toepassen van ELab berichtenverkeer zou een aanzienlijke tijdswinst kunnen betekenen. Hierdoor kunnen MMLs via ISIS-AR beschikken over actuele overzichten van BRMO (ongeveer 1 week na afronden diagnostiek) en actuele antibioticagevoeligheid die van belang zijn voor vroegtijdige detectie van uitbraken binnen het eigen ziekenhuis. Op dit moment loopt er met een aantal MMLs een pilot waarbij de methodiek om ISIS-AR gegevens volgens SNOMED en LOINC te coderen en via de ELab-berichten standaard te versturen wordt uitgewerkt.

Uitbreiding gegevensset

Een bijkomend voordeel van een brede implementatie van EvT is dat de gegevensset die nu door ISIS-AR wordt verzameld eenvoudig kan worden uitgebreid en de gestandaardiseerde rapportagemogelijkheden breder kunnen worden toegepast. Te denken valt aan aanvullende micro-organismen waarbij PCR-technieken worden gebruikt, zoals *Clostridium difficile* en Influenzavirus. Ook wordt het hierdoor makkelijker om de continu veranderende diagnostische opties toe te voegen in de ISIS-AR-database, zoals massaspectrometrie en uitslagen die op sequentie-analyse rusten.

Conclusie

Sinds 2008 heeft ISIS-AR zich ontwikkeld tot een belangrijk systeem voor antibioticaresistentiesurveillance ter behoeve van beleid en bestrijding. ISIS-AR data wordt regelmatig gebruikt bij richtlijnontwikkeling en draagt bij aan inzichten in de epidemiologie van antibioticaresistentie. Belangrijk hierbij was de betrokkenheid van en intensieve samenwerking met de deelnemende laboratoria en de beroepsgroep. Daarnaast speelt ISIS-AR door de structurele controle op de data een rol bij de kwaliteitsverbetering van gevoeligheidsbepalingen binnen laboratoria. Het is aannemelijk dat ISIS-AR in de toekomst een integrale ondersteunende rol zal blijven spelen in meerdere kwaliteitsprocessen van de arts-microbioloog, onder andere door het genereren van gestandaardiseerde overzichten van BRMO en lokale, regionale en nationale antibioticagevoeligheidsgegevens, ondersteuning bij

verdergaande standaardisatie van methoden en definities, en inzicht geven in dynamiek van verspreiding van antibioticaresistentie en BRMO in Nederland.

Dankbetuiging

Met dank aan de laboratoria die deelnemen aan ISIS-AR en het ISIS-AR team.

Referenties

1. O'Brien TF, Stelling J. Integrated multilevel surveillance of the world's infecting microbes and their resistance to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24: 281-95.
2. Jones RN, Masterton R. Determining the value of antimicrobial surveillance programs. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;41:171-5.
3. Handleiding ISIS-AR – <https://www.isis-web.nl/documentatie-labs/handleiding>.
4. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:141-60.
5. NethMap 2013 www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:251953&type=org&disposition=inline.
6. CLSI subcommittee on antibiotic susceptibility testing – <http://clsi.org/standards/micro/sub-ast/>
7. WIP-richtlijn BRMO – http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/WIP_Richtlijnen/Actuele_WIP_Richtlijnen/Ziekenhuizen/WIP_richtlijn_BRMO_Bijzonder_Resistente_Micro_Organismen_ZKH
8. NVMM Guideline: Laboratory detection of highly resistant microorganisms (HRMO) - <http://www.nvmm.nl/richtlijnen/hrmo-laboratory-detection-highly-resistant-microorganisms>
9. EUCAST clinical breakpoints – http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M39-A4
11. Shannon KP, French GL. Antibiotic resistance: effect of different criteria for classifying isolates as duplicates on apparent resistance frequencies. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:201-4. PubMed PMID: 11751790
12. Leverstein-van Hall MA, Waar K, Muilwijk J, Cohen Stuart J; ISIS-AR Study Group. Consequences of switching from a fixed 2 : 1 ratio of amoxicillin/clavulanate (CLSI) to a fixed concentration of clavulanate (EUCAST) for susceptibility testing of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2636-40.
13. van der Bij AK, van Dijk K, Muilwijk J, Thijsen SF, Notermans DW, de Greeff S, van de Sande-Bruinsma N; ISIS-AR study group. Clinical breakpoint changes and their impact on surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* causing bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E466-72.
14. Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker ME, Monen JC, Muilwijk J, de Greeff SC, Geerlings SE, van Hall MA; ISIS-AR Study Group. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS One.* 2014;9:e86634.
15. Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, Monen JC, Bonten MJ, van der Bij AK; ISIS-AR Study Group. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:797-804.
16. Donker T, Wallinga J, Slack R, Grundmann H. Hospital networks and the dispersal of hospital-acquired pathogens by patient transfer. *PLoS One.* 2012;7:e35002.
17. Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Patient referral patterns and the spread of hospital-acquired infections through national health care networks. *PLoS Comput Biol.* 2010;19;6:e1000715.
18. Ciccolini M, Donker T, Köck R, Mielke M, Hendrix R, Jurke A, et al. Infection prevention in a connected world: the case for a regional approach. *Int J Med Microbiol.* 2013;303:380-7.
19. Signaleringsoverleg ziekenhuisinfecties en antimicrobiële resistentie – http://www.rivm.nl/Onderwerpen/S/Signaleringsoverleg_uitbraken_van_ziekenhuisinfecties
20. ELab en EvT – http://www.nvmm.nl/ict/vereniging/werkgroepen_commissies/elab-en-evt

CURSUSAANKONDIGING NSPOH

Outbreak onderzoek

Outbreaks komen altijd onverwacht. Volg deze module om inzicht te krijgen in de epidemiologische en operationele stappen in een outbreakonderzoek en breng deze vaardigheden in de praktijk.

Data: dinsdag 7, 14, 21 en 28 april 2015

Voor wie: artsen infectieziektebestrijding, bedrijfsartsen, huisartsen, dierenartsen en medisch microbiologen die in de praktijk te maken (kunnen) hebben met infectieziektebestrijding of die hun kennis op dat gebied willen vergroten.

Kosten: € 1540

Link: www.nspoh.nl/scholing.php?t=outbreak-onderzoek&action=view&Scholing_Id=288&Uitvoering_Id=5131&Module_Id=932&Opleiding_Id=65

Inlichtingen: tel: 030-8100500, e-mail info@nspoh.nl

Globalisering van de infectieziektebestrijding

Infectieziekten kennen geen grenzen. Daarom is infectieziektebestrijding een internationale aangelegenheid.

Wat is het effect daarvan op de Nederlandse aanpak?

Data: dinsdag 16 en 23 juni 2015

Voor wie: professionals werkzaam in infectieziektebestrijding zoals artsen Maatschappij & Gezondheid, jeugdartsen, bedrijfsartsen, huisartsen, medisch microbiologen en sociaal verpleegkundigen.

Kosten: € 790

Link: www.nspoh.nl/scholing.php?t=globalisering-van-de-infectieziektebestrijding&action=view&Scholing_Id=287&Uitvoering_Id=5127&Module_Id=653&Opleiding_Id=64

Inlichtingen: tel: 030-8100500, e-mail info@nspoh.nl

Het ontwikkelen van normen voor de Algemene Visitatie Commissie

K. Verduin, T. van Zwet

Nadat in 1994 de eerste visitaties werden verricht, is er veel veranderd. De tijd van de rijtoer door het plaatsje en het ouderwetse diner na afloop van de visitatie, waaraan in een eerder artikel in dit tijdschrift werd gerefereerd,¹ ligt inmiddels ver achter ons. De ontwikkelingen binnen ons vak en ook die van het visitatie-instrument gaan snel. 20 jaar geleden was de eerste doelstelling kwaliteitsverbetering. Dat is nu nog steeds zo, maar ook is beoordelen en het stellen van een minimumnorm belangrijk geworden. Met enige regelmaat worden nu her-visitaties uitgevoerd, waarmee de visitatiecommissie aangeeft tenminste twijfel te hebben over de geleverde zorg en diensten door de gevisiteerde vakgroep. Dit aspect van beoordelen legt een extra druk op de visitatiecommissie, waarbij betrouwbaarheid van het 'oordeel' van groot belang is. Overigens zijn er ook regelmatig externe oorzaken die een goed functioneren van vakgroepen hinderen, denk daarbij aan ontbrekende faciliteiten, of onvoldoende beleid of prioriteit binnen instellingen. Met name dit beoordelingsproces leidt tot extra druk en extra werkzaamheden voor de Algemene Visitatie Commissie (AVC), waardoor het nu soms moeilijk is om alle geplande visitaties tijdig af te handelen. Sinds enige jaren worden visitatierapporten waarbij het oordeel onvoldoende is – uiteraard vertrouwelijk – besproken met de voorzitter van onze vereniging.

De OMS heeft recent een richtlijn gemaakt om te komen tot gedifferentieerde normen bij beroepsvisitaties van de wetenschappelijke verenigingen.² De bedoeling is willekeur te voorkomen door de visitatie systematisch, objectief en transparant te maken, waarbij de oordeelsvorming valt te herleiden tot heldere normen. De doelstelling blijft nog steeds verbetering van de kwaliteit van zorg, en wel door het voorhouden van een spiegel aan de bezochte vakgroep door beroepsgenoten. Als de minimumnormen niet worden gehaald, dan wordt een krachtige verbeterimpuls gegeven, indien nodig met medewerking van de Raad van Bestuur en stafbestuur van het betrokken ziekenhuis of de ziekenhuizen. Dit werken met gedifferentieerde, expliciete normen betekent een belangrijke en ingrijpende stap voor de NVMM, want

de vereniging heeft eigenlijk steeds aangegeven vooral het beroepsprofiel arts-microbioloog als kader te zien. In de praktijk gebruikt de visitatiecommissie nu naast het beroepsprofiel vooral min of meer impliciete normen: datgene wat afwijkt van het gebruikelijke wordt tegen het licht gehouden en indien de leden van de AVC het te veel van het gangbare vinden afwijken en het belangrijk is voor de uitoefening van het vak, worden er opmerkingen geformuleerd, de zogenaamde aanbevelingen. Over het algemeen werkt dit goed, maar soms is er veel discussie binnen de AVC over het wat en hoe en de juiste weging van gevonden afwijkingen. Ook daarbij komt met regelmaat de wens naar boven om meer expliciete normen te formuleren. Uiteraard kunnen expliciete normen niet alle waarnemingen die worden gedaan door de visitatiecommissie vervangen. Niet alles is te baseren op een expliciete norm, daarvoor is het vak te ingewikkeld en de veelheid van taken te groot. De OMS is daarbij van mening dat de visitatiecommissie niet verder kan gaan dan aanbevelingen als er geen expliciete normen zijn geformuleerd. Als de normen vooraf helder zijn, dan wordt in de richtlijn van de OMS een waarderingsystematiek gebruikt die uitgaat van een 5-puntsschaal met respectievelijk de *streefnorm*, *basisnorm*, *aanbeveling*, *zwaarwegend advies* en *ten slotte*, de *voorwaarde*. Aanbevelingen moeten binnen 5 jaar zijn uitgevoerd, zwaarwegende adviezen binnen 2 jaar en voorwaarden binnen maximaal 6 maanden. In het document van de Orde worden meerdere voorbeelden van het gebruik van de 5-puntsschaal getoond.

In het kader op de volgende pagina staat een voorbeeld over dossiervorming dat op de microbiologie van toepassing zou kunnen zijn.

Kees Verduin was van 2009 tot 2013 voorzitter van de Algemene Visitatie Commissie, Ton van Zwet is de huidige voorzitter.
Correspondentieadres: e-mail: VerduiC@amphia.nl.

Dossiervorming

Er wordt een dossier bijgehouden, de informatie is volledig en leesbaar en wordt (indien gewenst door AM) opgenomen in het EPD/ZIS: **STREEFNORM**

De informatie is volledig en leesbaar, elektronisch beschikbaar in het LIS en toegankelijk voor alle AM: **NORM**

De informatie vertoont nog incidenteel tekortkomingen: **AANBEVELING**

Bijvoorbeeld: het systeem wordt niet gestructureerd gebruikt. Met regelmaat is er geen informatie beschikbaar, terwijl die er wel zou moeten zijn (bijvoorbeeld: diagnose en therapie wordt onvoldoende omschreven)

Er is geen structurele aanpak, consulten zijn niet elektronisch beschikbaar, maar uitsluitend op papier. **ZWAARWEGEND ADVIES**

Er is geen consultsysteem. **VOORWAARDE**

Verschillende wetenschappelijke verenigingen hebben al een normendocument opgesteld. Het opstellen van een normendocument voor de medische microbiologie zal de komende tijd vorm gaan krijgen. De AVC speelt daarbij zeker een rol, maar ziet het opstellen van normen vooral als een taak voor de vereniging, met daarbij als trekker de commissie kwaliteit, ondersteund door de AVC. De normen en richtlijnen moeten worden vastgesteld door de vereniging in de ledenvergadering. Daarbij is van belang dat we met elkaar scherp letten op de inhoud van dit document, want ook andere partijen kunnen dit document gebruiken om eisen te stellen aan de manier waarop wij ons specialisme uitoefenen.

De afgelopen jaren is ook veel gesproken over de belasting die het auditen en visiteren met zich meebrengt voor de betrokken vakgroepen. Er is onderzocht of een nauwere samenwerking met de CCKL mogelijk is. De AVC is tot de conclusie gekomen dat dit weliswaar tot enige tijdsbesparing leidt, maar verder het visitatieproces nadelig beïnvloedt. Een integratie met de KRIZ-visitatie wordt tot op heden als minder wenselijk gezien, waarbij ook weer de verstoring van het proces de belangrijkste reden is.

Waar liggen de uitdagingen bij het visiteren? Het belangrijkste is dat de ontwikkelingen binnen ons vakgebied goed worden gevolgd. Daarbij kan de visitatiecommissie niet te snel gaan, maar wel een enigszins sturende rol vervullen. Enkele voorbeelden: Een actueel antibioticum-formularium, online beschikbaar, zal binnen enkele jaren de norm worden. Toenemende aandacht voor de invulling van de rol op het gebied van de infectiepreventie door de artsen-microbioloog. Hetzelfde geldt voor antibiotica-resistentie en het goed gebruik van antibiotica. De aandacht voor het laboratoriumdeel is juist afgenomen, nu (vrijwel) alle laboratoria CCKL/RvA-geaccrediteerd zijn. Sommige vakgroepen vervullen slechts een deel van het takenpakket zoals beschreven in het beroepsprofiel, goede voorbeelden daarvan zijn de laboratoria die uitsluitend zorg verlenen voor huisartsen, maar ook microbiologen die werken op specialistische laboratoria, zoals bijvoorbeeld het RIVM. Ook valt op dat kleinere vakgroepen met steeds meer moeite alle diensten kunnen verlenen en de ontwikkelingen die er zijn binnen de diagnostiek kunnen bijhouden. Daar zijn uiteraard oplossingen voor, maar niet altijd worden die met voldoende snelheid en kwaliteit geïmplementeerd. Uiteraard spelen daarbij ook kosten een grote rol. Daarbij is overigens niet gezegd dat grote vakgroepen niet zo hun eigen problemen hebben, die soms leiden tot aanbevelingen. Deze problemen liggen dan vaker op het terrein van goed samenwerken, en een gemeenschappelijke visie en beleid.

Naast bovenstaande, niet complete lijst van uitdagingen, is er ook nog een andere uitdaging, namelijk het verder digitaliseren van het visitatieproces. Na een aantal proef-visitaties met een web-based software, en de verwijdering van een aantal bugs uit de software, gaan binnenkort de eerste visitaties echt digitaal plaatsvinden. Een verlichting van de werkzaamheden voor zowel de visitatiecommissie als de te visiteren vakgroepen en maatschappen.

Referenties

1. Buiting AGM, Lampe AS, Verduin CM. Visitatie: "a work in progress"; geschiedenis van de Algemene Visitatiecommissie van de Nederlandse vereniging voor Medische microbiologie van 1994 tot 2009. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2013;21:1:17-23.
2. OMS: waarderingsystematiek voor de kwaliteitsvisitaties, juni 2012 (te downloaden op de website van de orde).

Diagnostiek van *Dientamoeba fragilis*: duidelijkheid of verwarring?

B. Mulder, T. Mank

Trefwoorden

Dientamoeba fragilis

Inleiding

Sinds de introductie van moleculaire diagnostiek (PCR) binnen het parasitologisch fecesonderzoek wordt *Dientamoeba fragilis* (*D. fragilis*) veel vaker aangetoond dan voorheen met microscopisch onderzoek. Veel laboratoria gebruiken uitsluitend (of tevens) moleculaire technieken bij de diagnostiek, terwijl de klinische betekenis van een positieve PCR-uitslag ten opzichte van microscopie niet duidelijk is.

In dit artikel wordt ingegaan op de actuele stand van zaken rondom microbiologie, pathogeniciteit, epidemiologie, kliniek en diagnostiek van *D. fragilis*. Verder worden recente patiënt-controleonderzoeken besproken en een toekomstvisie gegeven.

Microbiologie en transmissie

Hoewel de naam *D. fragilis* onterecht verwijst naar een aanvankelijke indeling bij de amoeben, moet *D. fragilis* worden ingedeeld bij de flagellaten, zoals *Trichomonas* en *Giardia*. Van *D. fragilis* was tot voor kort enkel een trofozoïetenstadium bekend. Recentelijk zijn de resultaten van studies gepubliceerd waarin bewijs wordt gepresenteerd voor de aanwezigheid van een cystestadium voor *D. fragilis*.^{1,2} Behalve de vondst van een cystestadium, is er ook DNA van *D. fragilis* aangetoond in eieren van *Enterobius vermicularis* en bestaat er een associatie tussen infecties met *E. vermicularis* en *D. fragilis*.^{3,4} Hoewel het geen twijfel leidt dat *D. fragilis* fecaal-oraal wordt overgedragen, is nog weinig duidelijk over de transmissieroutes en overleving buiten de gastheer. Ten aanzien van de waarde en interpretatie van deze studies bestaat nog veel discussie, waardoor geen transmissieroute voor *D. fragilis* algemeen geaccepteerd is. Een studie in Australië toonde dat huisgenoten van *D. fragilis*-positieve patiënten in 30 procent van de gevallen ook waren geïnfecteerd en dat geen *D. fragilis* werd gevonden bij huisdieren of op voorwerpen in de omgeving.⁵ De onderzoekers concluderen dat omgevingstransmissie onwaarschijnlijk is en dat huisdieren geen rol spelen in de transmissie. Directe

transmissie van mens tot mens is de meest waarschijnlijke transmissieroute voor *D. fragilis*.

Pathogeniciteit

D. fragilis werd lange tijd beschouwd als onschuldige commensaal. Pas de laatste decennia nam geleidelijk het besef toe dat *D. fragilis* wel degelijk symptomatische infecties zou kunnen veroorzaken, zowel bij kinderen als volwassenen.^{6,7,8,9,10} Net als bij de andere protozoaire species verloopt de infectie vaak asymptomatisch; bij *D. fragilis* veel vaker dan bij bijvoorbeeld *Giardia lamblia*.

De controverse over de klinische betekenis en plaats binnen de diagnostiek van *D. fragilis* is nog lang niet beslecht. De klinische controverse spitst zich toe op de vraag of *D. fragilis* eigenlijk wel acute gastro-enteritis veroorzaakt of toch vooral een veroorzaker is van chronische buikpijn bij kinderen. Recent onderzoek roept vragen op over de pathogeniciteit van *D. fragilis*.

Ten slotte zijn er aanwijzingen voor verschillende genetische varianten; onduidelijk is echter of deze een verklaring kunnen vormen voor verschillen in pathogeniciteit.¹¹

Kliniek en epidemiologie

Buikpijn is in de meeste studies naar de klinische verschijnselen van *D. fragilis* het meest voorkomende symptoom, voornamelijk bij kinderen. Een recente review naar de klinische presentatie van *D. fragilis* vond bij ongeveer 80 procent van de patiënten zowel buikpijn als diarree als symptoom, waarbij de verschijnselen op het moment van parasitologisch onderzoek gewoonlijk al langer dan twee weken bestonden.⁷ Recente patiënt-controleonderzoeken lijken echter tegen te spreken dat *D. fragilis* verantwoordelijk kan worden gesteld voor verschijnselen van diarree en buikpijn.^{12,13}

T. Mank, parasitoloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem. Correspondentieadres: B. Mulder, arts microbioloog, Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo, e-mail: b.mulder@labmicta.nl.

De in Nederland beschreven prevalentie van *D. fragilis* is 8 procent bij patiënten die langer dan een week diarree hebben.¹⁴ In de routinepraktijk rapporteren laboratoria hogere microscopische percentages: rond 16 procent. Door het routinematig beschikbaar komen van nog gevoeliger diagnostische technieken als de PCR, worden tegenwoordig veel hogere percentages positieven gevonden. Een recente studie uit Hilversum beschreef na de overgang naar de PCR een stijging onder patiënten van 16 procent naar 25 procent.¹⁵

Diagnostiek

D. fragilis kan microscopisch alleen betrouwbaar worden gediagnosticeerd met behulp van parasitologisch onderzoek van gefixeerde en vervolgens gekleurde fecesmonsters. In verse feces desintegreert *D. fragilis* en wordt de diagnose microscopisch gemist. Voor het verzamelen en fixeren van de feces wordt veelal de Triple Feces Test (TFT) set gebruikt.

Naast de microscopische detectiemethoden is in veel Nederlandse laboratoria de PCR-techniek beschikbaar gekomen.¹⁶ In de praktijk worden nu verschillende diagnostische strategieën gehanteerd: alleen PCR of voorscreening met PCR en confirmatie van PCR-positieve monsters met microscopie. Het is onduidelijk wat de klinische meerwaarde van de aanzienlijke extra hoeveelheid gediagnosticeerde maar niet microscopisch waarneembare *D. fragilis* is. Binnen onze laboratoria wordt bij het routine parasitologisch fecesonderzoek momenteel gebruikgemaakt van de onlangs geïntroduceerde Dual Feces Test (DFT). De DFT is gebaseerd op een enkel fecesmonster dat wordt overgebracht in een lege en een met het SAF-fixatief gevulde opvangbuis. Hiermee kunnen zowel moleculaire diagnostiek als betrouwbaar microscopisch onderzoek worden verricht. Enerzijds is deze methode geschikt voor confirmatie en eventueel onderscheid tussen cysten en trofozoïeten bij positieve PCR-bevindingen, anderzijds voor het onderzoeken van het sediment na Ridley-concentratie na reis of verblijf in tropische gebieden en bij screening van adoptiekinderen of asielzoekers.

Patiënt-controleonderzoeken

In 2001 werd bij een patiënt-controleonderzoek met microscopisch onderzoek bij patiënten met acute gastro-enteritis bij 10 procent *D. fragilis* gevonden tegen 14 procent in de controlegroep.¹⁷ Bij de symptomatische kinderen binnen de studiepopulatie was de prevalentie van *D. fragilis* echter hoger dan die bij de voor leeftijd gepaarde controles. Eerder vond Mank bij zowel patiënten met chronische buikklachten als bij patiënten met acute buikklachten een hogere prevalentie dan bij de asymptomatische controles (8,2 procent vs. 10,7 vs. 4,4 procent).¹⁴

Recentelijk werden tijdens de ECCMID in Barcelona de resultaten gepresenteerd van een Nederlands patiënt-controleonderzoek naar de verwekkers van gastro-enteritis waarbij de PCR werd geëvalueerd.¹² De cases presenterden zich bij hun huisarts met acute of chronische gastro-enteritisklachten waarvoor de huisarts diagnostiek verrichtte. De studie betrof 1542 cases en 1203 controles waarvan de feces met PCR werd onderzocht.¹⁸ Bij de cases werd het herkenbare percentage van 25 procent positieven gevonden, in de controlegroep lag dit percentage met 37 procent significant hoger. Hoe dit hoge aandeel van *D. fragilis*-infecties in de controlegroep kan worden verklaard, moet nadere analyse leren. Binnen de symptomatische patiëntengroep was er nog een opvallende bevinding: zowel in de totale casegroep als na exclusie van menginfecties bleek diarree voor te komen bij 60 procent van de patiënten met *D. fragilis*, terwijl dit percentage bij mensen zonder *D. fragilis* 80 procent was. Voor buikkrampen werd dit verschil niet gevonden maar een recent patiënt-controleonderzoek door kinderartsen in Den Bosch suggereert dat er geen verband is tussen een positieve *D. fragilis*-PCR en chronische buikpijn bij kinderen.¹³ Terughoudendheid met de klinische interpretatie van een positief PCR-resultaat lijkt op zijn plaats.¹⁹

Conclusie

D. fragilis wordt door de invoering van moleculaire fecesdiagnostiek in toenemende mate gediagnosticeerd. Onduidelijk is wat de klinische betekenis en daarmee de meerwaarde is van de grote hoeveelheid extra diagnoses die hierdoor in vergelijking tot conventioneel microscopisch onderzoek worden gesteld.

Doordat asymptomatisch dragerschap van met name *D. fragilis* veelvuldig wordt gezien, is de positief voorspellende waarde van de bevinding *D. fragilis* bij conventioneel parasitologisch onderzoek als oorzaak van intestinale ziekte, zoals diarree, vrij laag; mede daardoor is volgens de SWAB-richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree uit 2013 om antibiotische behandeling van een *D. fragilis*-infectie slechts te overwegen bij langdurige klachten en bij uitsluiting van andere oorzaken. Door bij de diagnostiek uitsluitend gebruik te maken van moleculaire technieken zonder confirmatie met microscopische technieken, wordt de positief voorspellende waarde van de bevinding *D. fragilis* nadelig beïnvloed. Anderzijds is de negatief voorspellende waarde van de *D. fragilis*-PCR zeer hoog. Om de hoeveelheid gediagnosticeerde *D. fragilis* met onduidelijke klinische betekenis te reduceren, besluiten steeds meer laboratoria om *D. fragilis* uit het moleculair diagnostische panel bij acute gastro-enteritis te schrappen. Diagnostiek van *D. fragilis* vindt dan uitsluitend plaats door middel van een gerichte aanvraag van de behandelend (kinder)arts door een DFT- of TFT-onderzoek.

Anderen daarentegen hanteren routinematig de DFT-set bij het parasitologisch fecesonderzoek en rapporteren zowel het resultaat van het moleculair diagnostisch panel (inclusief *D. fragilis*), als het verrichte microscopisch onderzoek (als confirmatieonderzoek bij positieve PCR-targets en het sediment na Ridley-concentratie bij tropenbezoek).

Om meer inzicht te krijgen in de klinische betekenis van *D. fragilis* is verder onderzoek nodig. Dit onderzoek zal zich moeten richten op de vergelijking van PCR en microscopie bij patiënten en controles, het natuurlijk beloop van de infectie met een longitudinale cohortstudie en, last but not least, het verder onderzoeken van het voorkomen van verschillende genotypes bij cases en controles. Pas dan zal een definitieve uitspraak kunnen worden gedaan over de pathogeniciteit van *D. fragilis* en de rol van PCR en microscopie in de diagnostiek.

Toekomst parasitologische expertise

De introductie van moleculaire technieken bij de diagnostiek van protozoaire darminfecties heeft verstrekkende gevolgen voor de wijze waarop men in Nederland gewend was het parasitologisch fecesonderzoek uit te voeren. Berustte het routine parasitologisch onderzoek van de feces voornamelijk op microscopische technieken (hetgeen de simultane detectie van zowel wormeieren, larven als protozoaire levensvormen mogelijk maakt), momenteel bieden diverse laboratoria de mogelijkheid om enkel een moleculaire screening op darmprotozoa aan te vragen.

Naast het missen van parasieten die niet in het moleculair panel zitten, heeft deze aanpak overduidelijk negatieve gevolgen voor de microscopische expertise van parasitologisch geschoold laboratoriumpersoneel. Immers, indien uitsluitend wordt afgegaan op het resultaat van de PCR en er geen microscopische confirmatie plaatsvindt, zal de analist bij uitzondering nog een *Giardia*-cyste, *D. fragilis*-trofozoïet, *E. coli*-cyste of *E. histolytica* zien, laat staan kunnen herkennen.

Kennis en kunde van de morfologische kenmerken van de diverse stadia van parasitaire darmparasieten is vooral van belang, zo niet noodzakelijk, voor fecesdiagnostiek bij bijvoorbeeld diarree na tropische reizen waarbij naast een moleculaire screening een conventioneel microscopisch onderzoek dient te worden verricht; het betreft hier immers niet alleen wormeieren maar ook meerdere gastro-intestinale protozoa als *Cyclospora cayentanensis*, *Cystoisospora belli* en *Sarcocystis* spp die niet in de standaard PCR-panelen zijn opgenomen.

Moleculaire technieken hebben bij het parasitologisch fecesonderzoek een niet meer weg te denken plek verworven. Ze hebben een grote meerwaarde, maar zullen het conventionele microscopisch onderzoek nimmer geheel kunnen vervangen. Het is wellicht tijd om naar

analogie met de richtlijn voor de diagnostiek van malaria voor laboratoria ook een richtlijn voor de parasitologische fecesdiagnostiek op te stellen. Aandachtspunt hierbij zou moeten zijn hoe het verlies aan microscopische expertise van parasitologisch geschoold personeel zoals momenteel werkzaam binnen de medisch microbiologische laboratoria op te vangen.

Referenties

1. Stark D, et al. Description of *Dientamoeba fragilis* cyst and precystic forms from human samples. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2680-3.
2. Munasinghe VS, et al. Cyst formation and faecal-oral transmission of *Dientamoeba fragilis*-the missing link in the life cycle of an emerging pathogen. *Int J Parasitol.* 2013;43:879-83.
3. Röser D, et al. DNA of *Dientamoeba fragilis* detected within surface-sterilized eggs of *Enterobius vermicularis*. *Exp Parasitol.* 2013;133:57-61.
4. Clark CG, et al. Transmission of *Dientamoeba fragilis*: pinworm or cysts? *Trends Parasitol.* 2014;30:136-40.
5. Stark D, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis JT. Detection and Transmission of *Dientamoeba fragilis* from Environmental and Household Samples. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:233-6.
6. Johnson EH, Windsor JJ, Clark C. Emerging from Obscurity: Biological, Clinical, and Diagnostic Aspects of *Dientamoeba fragilis*. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:553-70.
7. Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A Review of the Clinical Presentation on *Dientamoebiasis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:614-9.
8. Banik GR, Barratt J, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. A case-controlled study of *Dientamoeba fragilis* infections in children. *Parasitology.* 2001;138:819-23.
9. Barratt J, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. A review of *Dientamoeba fragilis* carriage in humans: several reasons why this organism should be considered in the diagnosis of gastrointestinal illness. *Gut Microbes.* 2011;2:3-12.
10. Nagata N, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. 2012 Current treatment options for *Dientamoeba fragilis* infections. *Int J Parasitol: Drugs and Drug Resistance.* 2012;204-15.
11. Johnson J, Clark C. Cryptic genetic diversity in *Dientamoeba fragilis* *J Clin Microbiol.* 2000;38:4653-4.
12. De Boer M, Van der Zanden A, Bruijnestein L, Schuurs T, Mank T, Ruijs G, Mulder B. Significantly more *Dientamoeba fragilis* in healthy controls than in gastroenteritis cases by molecular detection in the Netherlands. Oral Presentation ECCMID 2014 Barcelona. http://eccmid.meetingxpert.net/ECCMID_699/poster_113541/program.aspx/anchor113541
13. De Jong MJ, Kortcerink JJ, Benninga MA, et al. *Dientamoeba fragilis* and chronic abdominal pain in children: a case-control study. *Arch Dis Child.* 2014;99:1109-13.
14. Mank TG. Intestinal protozoa and diarrhoea in General Practice. Academisch proefschrift 1997; VUMC te Amsterdam.
15. Svraka-Latifovic S, Bouter S, Naus H, Bakker LJ, Timmerman CP, Dorigo-Zetsma JW. Impact of transition from microscopy to molecular screening for detection of intestinal protozoa in Dutch patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:0969-71.
16. Verweij JJ, Mulder B, van Middelkoop D, Brienen EAT, van Lieshout L. Real-time PCR for the detection of *Dientamoeba fragilis* in fecal samples. *Molecular and Cellular Probes.* 2007;21:400-4.
17. De Wit MAS, Koopmans MPG, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YTHP. Etiology of Gastroenteritis in Sentinel General Practices in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2001;33:280-8.
18. Bruijnesteijn van Coppenraet L, Dullaert-de Boer M, Ruijs, et al. Case-Control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin Microbiol Infect.* 2015. In press.
19. SWAB Richtlijn 2013: antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree.

Dutch Mobile Ebola labs in West Afrika

Achtergronden

C. Reusken, S. Pas, B. Haagmans, M. Koopmans

Eind maart 2014 werd vastgesteld dat Zaïre Ebola-virus (EBOV) was opgedoken in West-Afrika in de landen Guinee, Liberia en Sierra Leone.¹ In de maanden daarna werd duidelijk dat de uitbraak al een aantal maanden geleden was begonnen en het virus daardoor al wijdverspreid was.² In augustus 2014 verviervoudigde in één maand tijd het aantal nieuw gemelde gevallen van EBOV-infectie; daarop volgde een grootscheepse internationale response. Ebola kan in principe eenvoudig worden bestreden door geïnfecteerde personen zo vroeg mogelijk na het ontstaan van symptomen te isoleren (WHO: binnen twee dagen), de contacten van deze personen gedurende drie weken te volgen en bij het ontstaan van symptomen eveneens te isoleren (streven van WHO: 100 procent van nieuw gemelde gevallen is gerelateerd aan bekende patiënten).³ Snelle en betrouwbare laboratoriumdiagnostiek is hiervoor één van de belangrijkste pijlers. De internationale actie bestond dan ook mede uit het opzetten van lokale EBOV-laboratoriumcapaciteit. Half februari 2015 waren er 27 internationale laboratoria actief in de drie landen, waaronder drie mobiele laboratoria gefinancierd door de Nederlandse overheid en opgezet door de afdeling Viroscience van het ErasmusMC.³ Twee laboratoria zijn door de Joint Support Ship Karel Doorman naar Sierra Leone verscheept en één naar Liberia.

De laboratoria zijn vervoerd in zeecontainers die in samenspraak met experts op het gebied van biologische veiligheid van het ErasmusMC zijn gebouwd door Hospitainer, een firma gespecialiseerd in de bouw van mobiele container-ziekenhuizen. Toegang tot de laboratoria vindt plaats via een sluis met een schoon en besmet gedeelte. De laboratoriumunit heeft airconditioning, HEPA-filters, onderdruk en een BSL 3-handschoenenkabinet waar monsters van Ebola-verdachte patiënten kunnen worden uitgepakt en geïnactiveerd. Daarnaast bevat het laboratorium de benodigde apparatuur voor nucleïnezuurextractie en PCR. De apparatuur is gekozen en de protocollen zijn ontwikkeld vanuit de expertise van Viroscience als WHO-referentiecentrum voor viraal hemorrhagische koorts, die uitgebreid in Nederland zijn

getest. Naast Ebola wordt er ook op malaria getest. Ieder laboratorium wordt geleid door teams van vrijwilligers van vier tot vijf personen, afkomstig uit diverse medische en veterinaire centra en laboratoria in Nederland. Zij krijgen een theoretische en praktische training van één week in Londen en Rotterdam waarbij aspecten als EBOV-epidemiologie en -virologie, biologische veiligheid en kwaliteitscontrole, maar ook veiligheid, lokale omgangsvormen en fysiek en geestelijk welzijn aan de orde komen. De teams worden met zorg samengesteld zodat in ieder team voldoende ervaring aanwezig is met medische laboratoriumdiagnostiek, kwaliteitscontrole, moleculaire detectie via real-time RT-PCR en BSL 3-werk.⁴ Ook wordt gelet op de dynamische interactie in het team. De rijksdienst voor ondernemend Nederland (RVO) draagt zorg voor de personeelszaken rondom de uitzending.

Het eerste laboratorium werd eind december onder de hoede van de niet-gouvernementele organisatie (NGO) "Partners In Health" (PIH) geplaatst in Koidu (Kono) in Sierra Leone. In deze regio dook begin december een nieuwe Ebola-haard op; de doorlooptijd van de testen voor het Ebola-behandelcentrum (ETC) was minimaal drie dagen, te lang om de epidemie effectief te bestrijden. Het tweede laboratorium werd half januari geplaatst in Sinje (Grand Cape Mountain), Liberia bij een ETC, ook hier vanwege te lange doorlooptijden en nog volop circulerend EBOV. Het laboratorium en het team zijn in Sinje ingebed bij de NGO "International Organization for Migration" (IOM). Het derde laboratorium is begin februari geplaatst via PIH op het terrein van het "Princess Christian Maternity Hospital" (PCMH) in Freetown, Sierra Leone. Personen die zich hier melden worden op grond van hun temperatuur en klachten beoordeeld en bij verdenking

C. Reusken, S. Pas, B. Haagmans, M. Koopmans, afdeling Viroscience, ErasmusMC, Rotterdam. Correspondentieadres: c.reusken@erasmusmc.nl.

Figuur 1. Opbouw van het lab in Koidu (Kono district).

A. De labcontainer wordt op z'n plek gereden. B. Het frame voor de omheining wordt gebouwd. C. Het dak zit erop en er is een reserve-aggregaat geplaatst. D. Aannameluik in de omheining, met het chloorbad.



van Ebola in quarantaine geplaatst op een speciale afdeling in afwachting van de uitslag van de Ebolatest. Zolang ze in afwachting zijn van een Ebola-vrij-verklaring krijgen ze geen optimale zorg en bestaat bovendien de kans dat ze door medepatiënten worden geïnfecteerd. Zo worden er geen (spoed)-keizersneden uitgevoerd en sterven vrouwen nodeloos aan niet-EBOV-gerelateerde complicaties omdat de uitslag van de Ebolatest te lang op zich laat wachten. Met de komst van het mobiele laboratorium moet de doorlooptijd van minimaal drie dagen teruggebracht worden naar zes uur.

Begin 2015 lijkt er een voorzichtige kentering in de epidemie op te treden, met op 8 februari 22.894 gevallen van wie 9.177 patiënten zijn overleden. Daarmee breekt een nieuwe fase aan in de Ebolabestrijding, waarbij de laboratoria de transitie gaan maken van noodhulp naar een bredere surveillancestrategie om de allerlaatste EBOV-casus te vinden en de juiste differentiaal-diagnostiek te bieden. Er vinden discussies plaats over de mogelijkheid om de laboratoria te gebruiken bij de opbouw van een duurzaam laboratoriumnetwerk in West-Afrika ter onder-

steuning van individuele patiëntendiagnostiek, surveillance en adequate opvang van toekomstige uitbraken van onder andere Ebola. EBOV zal zich ophouden bij in het wild levende dieren in het grensgebied van de drie landen, waardoor de kans op herintroductie aanwezig is. Het is te hopen dat een nieuwe uitbraak snel kan worden beheerst, met inzet van de dan lokaal geïntegreerde Nederlandse mobiele laboratoria. Maar voorlopig is de uitbraak nog niet onder controle en worden nog teamleiders gezocht met ervaring in medische moleculaire diagnostiek die bereid zijn een maand in één van de laboratoria te werken.

Als iemand belangstelling heeft om als vrijwilliger te werken in een van de Dutch Mobile Ebola Labs, kijk op: www.dutchebolalabs.nl.

Bericht uit het veld; BSL 3 in the bush

E.A. Kooi, M.B.B. McCall

Aankomst

Eind december 2014 vlogen wij naar Freetown, de hoofdstad van Sierra Leone. Lokaal transport, verblijf en maaltijden werden voor ons geheel verzorgd door PIH. Voor de locatie van ons laboratorium was gekozen voor Koidu, hoofdstad van het Kono-district in het afgelegen oosten van Sierra Leone, waar begin december een zeer verontrustende nieuwe hotspot van Ebola-transmissie was geconstateerd. Kono is overigens ook het centrum van het gebied waar diamant wordt gewonnen en daardoor het voormalig centrum van de burgeroorlog in dit land. Wij bereikten Koidu enkele dagen na aankomst in Freetown aan boord van een helikopter van de Verenigde Naties, die onderweg een paar keer een tussenlanding maakte in andere steden om werknemers af te zetten of om monsters op te halen. In Koidu zelf waren er opvallend weinig tekenen van een epidemie te bespeuren: het dagelijkse leven gaat gewoon door, hoewel mensen elkaar misschien minder aanraken en veel gebouwen een chlooremmer voor de ingang hebben staan.

Naar de komst van het laboratorium werd uitgekeken. Tot dan toe moesten monsters om de dag per helikopter naar het CDC-laboratorium in de stad Bo worden gevlogen, waardoor de uitslagen tot drie dagen op zich lieten wachten. Met de ingebruikname van het eigen laboratorium is dat teruggebracht tot zo'n zes uur. Alle andere Ebolabestrijdingsactiviteiten in het district (ambulance-dienst, klinische zorg, begrafenisteam, quarantaine-teams, contactopsporing, enzovoort) zijn afhankelijk van deze uitslagen, dus elk gewonnen uur telt! De hele Ebolabestrijdingsoperatie in het district wordt als een gecoördineerde militaire campagne gevoerd, onder leiding van een Britse majoor in het District Ebola Response Centre (DERC).

Het laboratorium

De ruim 12 meter grote 'labtainer' bleek de zware twee dagen-durende landroute met vlag en wimpel te hebben doorstaan en stond al veilig geparkeerd achter een klein kliniekje van de Wellbody Alliance, gelieerd aan PIH, op 200 meter van het zojuist gebouwde Koidu ETC. Alle belangrijke apparatuur bleek in orde en de eerste proeftesten zagen er goed uit. Lokale infrastructurele en logistieke ondersteuning wordt wederom uitstekend verzorgd door PIH; zo is er een omheining om de trailer gebouwd om geiten, honden en kinderen buiten te houden.

Figuur 2. Een kijkje in de labcontainer.

A. Het BSL-2 laboratorium met het BSL 3-handschoenenkabinet, de automatische RNA-extractor en de real-time PCR. B. Opslagruimten en kantoor.



De trailer is opgebouwd uit een centrale keuken met sluis met aan één zijde een opslagruimte/kantoor en aan de andere een BSL 2-laboratorium met daarin een BSL 3-handschoenenkabinet, een geautomatiseerde RNA-extractor en een real-time PCR-apparaat. De monsters worden aangeleverd in dubbele, met geconcentreerd chloor afgespoten safetybags en vervoerd in transportcontainers. Deze worden door de koerier via een raam in de omheining gedeponeerd in een chloorbad. Aanvraagformulieren

E.A. Kooi, Biosafety Officer, Centraal Veterinair Instituut, Lelystad, M.B.B. McCall, AIOS Medische Microbiologie, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentieadres: m.mccall@erasmusmc.nl.

worden gefotografeerd zodat vanaf dan papierloos kan worden gewerkt. De containers worden via een sluisje ingevoerd in het kabinet alvorens te worden opengemaakt: het gehele biologische veiligheidsregime vindt hierbinnen plaats, in lijn met de training in Rotterdam. Bloed of virus-transportmedium wordt in het kabinet overgepipetteerd in microbuisjes met lysisbuffer, dat potentieel aanwezig virus inactieveert. Bij het onderzoek van bloedmonsters wordt ook een malariasneltest verricht. De microbuisjes met het gelyseerd monstermateriaal, evenals de drievoudig-verpakte afvalzakken, worden via een chloorbad en de sluis uit het kabinet afgevoerd om ook de buitenkant volledig te decontamineren. Vervolgens kan RNA-extractie en PCR plaatsvinden onder standaard BSL 2-omstandigheden.

Aan de slag

De eerste week kwartiermaken bestond vooral uit het inrichten van het laboratorium en het doorlopen en oefenen van de veiligheidsprocedures. Voordat het laboratorium 'live' mocht gaan, moest er tenslotte met succes een internationaal kwaliteitscontrolepanel worden doorlopen. Op 13 januari 2015 ontvingen wij de eerste vijf bloedmonsters van het naastgelegen ETC. Het was meteen raak: drie patiënten positief voor Ebola. Eén van hen is helaas diezelfde nacht al overleden. Vervolgens ontvingen we ook de eerste bloedmonsters vanuit de door PIH opgerichte Community Care Centers verspreid door het district. Daarvan was gelukkig een lager percentage positief; dat is belangrijk om snel te weten, want dan kunnen die mensen snel worden ontslagen voordat ze alsnog geïnfecteerd raken. Tenslotte wordt van iedere overledene in het district een mondwat onderzocht. Pas als die uitslag negatief is, mag het stoffelijk overschot door de familie op traditionele wijze worden begraven. De quarantainemaatregelen voor huisgenoten kunnen tegelijkertijd worden opgeheven, reden waarom deze uitslagen voor de gemeenschap belangrijk zijn.

In de loop van januari is de incidentie van nieuwe Ebolagevallen in het district door het gecoördineerde bestrijdingsprogramma sterk gedaald. Eind januari droegen wij het laboratorium over aan het volgende team dat het werk zal voortzetten. Helaas lijken de meest recente WHO-rapporten uit de regio te wijzen op weer een kleine toename in incidentie, mogelijk vanwege het opheffen van

Figuur 3. Dagelijkse werkzaamheden.

A. Aanlevering monster. B. Aanneem monster. C. Transport-container met samples wordt uitwendig gedecontamineerd in sterk chloor. D. Werken in de BSL-3 glovebox.



de vervoersrestricties in Sierra Leone, dus het werk zoals hier beschreven zal zeker nog de komende maanden heel hard nodig zijn!

Dankbetuiging

Zeer velen droegen bij aan dit project. Dank aan de geweldige teamgenoten van team Kono-1: Heleen Klos en Eline Verheij. Van Erasmus MC: Jolanda Maaskant, Judith Guldemeester, Chantal Burghoorn-Maas, Anouk Gideonse, Hans Kruining, Saskia Smits, Rogier Bodewes, Carolien van de Sandt, Robin Huisman, Joep Galema, Gerda Noordhoek, Edo Schraa, Martje Fentener van Vlissingen, Jaap van Hellemond voor opzet, coördinatie, operationele ondersteuning en training. Rolof Mulder, Simon Postma en overige medewerkers van Hospitainer. Tenslotte Derk de Haan (RVO), PIH en IOM voor alle logistieke ondersteuning en SAVE the Children voor training.

Referenties

1. Global Alert and Response (GAR). Disease outbreak news; Ebola virus disease in Guinea – update. WHO, 2014. (http://www.who.int/csr/don/2014_03_27_ebola/en)
2. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2014;371:1418-25.
3. WHO: Ebola Response Roadmap Situation Report. 11 February 2015. 2015. (<http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-report/situation-reports/ebola-situation-report-11-february-2015/>)
4. Reusken C, Niedrig M, Pas S, et al. Identification of essential outstanding questions for an adequate European laboratory response to Ebolavirus Zaire West Africa 2014. *J Clin Virol.* 2015;62:124-34.

Stinkende sokken en wereldwijde doorbraken

T. Bousema

‘Toevalsbevinding betekent doorbraak in de wereldwijde strijd tegen malaria’, kopte een krant. Eén journalist suggereerde zelfs analogie met de beroemde mislukte experimenten in het laboratorium van Louis Pasteur die aanleiding gaven tot nieuwe inzichten in immunisatie. Het hele proces, van ontdekking tot media-aandacht, illustreerde zowel serendipiteit als de uitdaging om wetenschappelijke nuance te vertalen naar een breed publiek.

Het begon met een mislukt experiment met een diermodel voor malaria. De muggen die besmet moesten raken met malaria, stierven massaal. De enige aannemelijke verklaring was het feit dat de proefdieren een dag eerder waren ontwormd met ivermectine. Deze ontdekking deed in eerste instantie weinig stof opwaaien. Het werd gepresenteerd op een klein Nederlands congres maar de data verdwenen in een lade in een Nijmeegs bureau. Totdat ik aan de koffietafel vertelde dat mijn Keniaanse malariapatiënten zelfs na effectieve behandeling nog dagenlang in staat bleken hun infectie aan muggen door te geven. ‘Kunnen we geen middel ontwikkelen dat muggen doodt totdat malariapatiënten niet meer besmettelijk zijn?’, verzuchtte ik. Het verslagje van het mislukte dierexperiment kwam tevoorschijn. De matrixprint en het kettingpapier deden even de jaren tachtig herleven op het lab en vormden het startpunt voor een nieuwe strategie tegen malaria.

Om sluitend bewijs te leveren over de werking en veiligheid van ivermectine in combinatie met malaria-middelen ontwierpen we een klinische studie in Burkina Faso. Gedetailleerd en degelijk, al fronste de monitor wel even bij het zien van onze muggenexperimenten. Terwijl de moleculaire en klinische laboratoria brandschoon waren en alle handelingen streng geprotocolleerd, oogden de muggenexperimenten in Ouagadougou voor een buitenstaander onwaarschijnlijk rommelig. Schoonmaakmiddelen en kraanwater waren uit den boze. We gebruikten water uit een lokale put in combinatie met visvoer en kattenbrokken om onze muggenlarven te kweken. In de ietwat smoezelige kweekruimtes waren de muggen de werkelijke monitors die we tevreden wilden houden. Op drie momenten na behandeling gaven we een kleine hoeveelheid veneus bloed van de studiedeelnemers aan muggen via een membraanopstelling. Om de muggen

te stimuleren om een bloedmaal te nemen, voegden we een bron van menselijke geur toe. Dat klinkt wetenschappelijk maar kwam feitelijk neer op mijn sokken. Na een uur hardlopen waren mijn sokken gênant aantrekkelijk voor muggen. Mijn sokken en onze aanpak bleken te werken: ivermectine was veilig te combineren met malariamedicijnen en maakte het bloed van proefpersonen gedurende enkele dagen na ivermectine levensgevaarlijk voor onze 25.187 gekweekte muggen. Een elegante, nieuwe en mediagenieke manier om de verspreiding van malaria terug te dringen! Toch voelde ik mij uiterst ongemakkelijk met de bestempeling ‘doorbraak in de wereldwijde strijd tegen malaria’. Een enkele krant suggereerde zelfs dat onze bevinding ‘honderdduizenden mensen het leven kan redden’. De waarheid is oneindig veel genuanceerder. Onze bevinding is geenszins een *magic bullet* die in zijn eentje de wereld gaat veranderen. *Magic bullets* bestaan niet voor malaria en iedereen die dat claimt houdt zichzelf en de maatschappij voor de gek. Het is me geregeld overkomen dat iemand mij vraagt of malaria inmiddels is opgelost, verwijzend naar een of ander artikel uit de krant waarin een wetenschappelijke doorbraak wordt geclaimd. Door de media-aandacht voor onze studie heb ik zelf nu ook bijgedragen aan deze verwarring. Te optimistische berichtgeving is schadelijk voor het publieke vertrouwen in de wetenschap. Met een mogelijke toename van het algemeen publiek bij prioritering binnen de wetenschap moeten onderzoekers nog meer zelfbeheersing tonen en journalisten oog en oor hebben voor nuance. Wat zou het heerlijk zijn als de media enthousiast zou schrijven over het wetenschappelijk proces zonder zich blind te staren op spectaculaire uitkomsten. Het mislukken van experimenten, de inspirerende koffiepauzes en de stinkende sokken van onderzoekers: daar zit toch voldoende verhaal in?

Correspondentieadres: T. Bousema, epidemioloog, Radboudumc, Nijmegen, e-mail: Teun.Bousema@radboudumc.nl

Teixobactine: een nieuw antibioticum tegen grampositieve bacteriën?

W. van Schaik

De meeste antibiotica die tegenwoordig in de kliniek worden gebruikt zijn gebaseerd op natuurproducten en werden ontdekt toen een bacterie of schimmel een stof bleek te maken die de groei van omliggende micro-organismen remde. Nu resistentie tegen antibiotica een steeds belangrijker probleem wordt in de behandeling van infectieziekten, wordt de zoektocht naar nieuwe antibiotica steeds urgenter. Eén van de mogelijkheden om nog onbekende stoffen met een antibiotische werking te ontdekken is om op grote schaal een screeningsprogramma op te zetten om bacteriën en schimmels te isoleren die antimicrobiële stoffen maken. Dit is echter niet eenvoudig. Naar schatting kan slechts 1% van de micro-organismen uit de natuur in het laboratorium worden gekweekt. Blijkbaar zijn de omstandigheden waarbij deze bacteriën en schimmels kunnen groeien zo specifiek dat we dat niet goed kunnen nabootsen in het laboratorium.

In het tijdschrift *Nature* verscheen recent (22 januari 2015) echter een belangrijk artikel waarbij deze groei-barrière wordt geslecht, wat leidde tot de ontdekking van een veelbelovend nieuw antibioticum. Een team van onderzoekers, onder leiding van professor Kim Lewis (Northeastern University, Verenigde Staten), gebruikte een plastic kamer met een groot aantal kleine kanalen waarin bacteriën kunnen groeien. De kanaaltjes werden aangeënt met verdunningen van biologisch materiaal, in dit geval grond van een weiland in de staat Maine. Vervolgens werd de kamer afgesloten met een semipermeabel membraan waar kleine moleculen (suikers, aminozuren en andere voedingsstoffen) doorheen konden passeren. De bacteriën zelf konden echter niet uit hun kanaaltjes ontsnappen. De onderzoekers plaatsten de afgesloten kamer terug in de grond waarbij de bacteriën in hun natuurlijke omgeving verder konden groeien. Na een aantal dagen werd de kamer weer uit de grond verwijderd en konden de gegroeide bacteriën uit de kanaaltjes worden gehaald. Vervolgens konden de onderzoekers deze minicultuurtjes verder kweken op standaard laboratorium media.

Op deze manier kon het team van professor Lewis tienduizend isolaten kweken. Extracten van deze kweken werden vervolgens getest voor hun antimicrobiële activiteit. Dit leidde tot de ontdekking van een bacterie die een volledig nieuw antibioticum teixobactine produceerde.

Teixobactine is een vrij complex molecuul dat bestaat uit elf, deels chemisch gemodificeerde, aminozuren. Teixobactine heeft een antibacteriële werking door de biosynthese van belangrijke bestanddelen van de bacteriële celwand (peptidoglycaan en teichonzuren) te verhinderen. Teixobactine heeft een uitstekende werking tegen grampositieve 'ziekenhuisbacteriën', zoals methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycine-resistente enterokokken (VRE) en *Clostridium difficile*. De onderzoekers laten door experimenten in verschillende diermodellen zien dat teixobactine ook een goede in vivo-werking heeft in de behandeling van infecties met MRSA en *Streptococcus pneumoniae*. Teixobactine is vrijwel niet actief tegen gramnegatieve bacteriën, waarschijnlijk omdat het molecuul te groot is om de buitenmembraan van gramnegatieve bacteriën te passeren.

Eén van de opvallendste claims in het artikel is dat de onderzoekers stellen dat het lang zal duren voordat resistentie tegen teixobactine zal optreden in klinisch relevante bacteriën. De experimenten die worden beschreven om deze stelling te onderbouwen zijn echter niet bijzonder overtuigend. De onderzoekers wijzen er ook op dat het decennia heeft geduurd voordat resistentie tegen vancomycine is ontstaan, maar helaas bieden resultaten uit het verleden in dit opzicht, zoals wel vaker, geen enkele garantie voor de toekomst.

De volgende vraag is of teixobactine in de toekomst ook werkelijk in de kliniek gaat worden gebruikt. De kosten van de verdere ontwikkeling van teixobactine als een antibioticum voor gebruik in mensen worden geschat op enkele honderden miljoenen euro's. Het is zeer de vraag of de farmaceutische industrie zoveel geld in teixobactine wil steken. Mogelijk is er onvoldoende potentieel voor teixobactine omdat er al een aantal antibiotica (bijvoorbeeld linezolid en daptomycine) zijn die werkzaam zijn tegen multiresistente grampositieve bacteriën. Verder is het

Correspondentieadres: W. van Schaik, associate professor, afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht, e-mail: W.vanSchaik@umcutrecht.nl.

zeker mogelijk dat uiteindelijk zal blijken dat teixobactine ernstige bijwerkingen heeft als het antibioticum uitgebreid in proefdieren of -personen wordt getest. Helaas sneuvelen vier van de vijf potentiële antibiotica in deze fase. Eigenlijk is het grote nieuws van het artikel over teixobactine niet dat er een nieuw en potentieel interessant

antibioticum is ontdekt. Waarschijnlijk is het belangrijker om te onthouden dat er nu methoden zijn waardoor aanzienlijk meer bacteriën uit de natuur kunnen worden gekweekt. Mogelijk schuilen er nog veel meer nieuwe antibiotica in de grond, rivieren en zeeën van de wereld en staan we op het punt om deze te ontdekken.

PROMOTIES

24 november 2014 **C. Glasner**

Bacterial Fingerprints Across Europe

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk

Co-promotor: prof. dr. H.J. Grundmann

UMCG Groningen, afdeling Medische Microbiologie,
Moleculaire Microbiologie

3 december 2015 **R.A.T. Mars**

The Regulatory RNAs of *Bacillus subtilis*

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk

Co-promotor: dr. E.L. Denham

UMCG Groningen, afdeling Medische Microbiologie,
Moleculaire Microbiologie

13 januari 2015 **A.C. Teirlinck**

Immune Responses after Controlled Human Malaria Infections – Acquisition, Maintenance and Association with Protection

Promotor: prof. dr. R.W. Sauerwein

Co-promotoren: dr. A. Scholzen en dr. A.J.F. Luty

Radboud UMC Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie

14 januari 2015 **S. van den Berg**

Improving Diagnosis and Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. Experimental studies

Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh

Co-promotor: dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg

Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie
& Infectieziekten

20 januari 2015 **S. Dolatabadi**

Mucorales between Food and Infection

Promotoren: prof. dr. G.S. de Hoog en prof. dr. S.B.J. Menken
Universiteit van Amsterdam, Institute for Biodiversity
and Ecosystem Dynamics. Centraalbureau voor
Schimmelcultures (KNAW).

Universiteit van Amsterdam, Institute for Biodiversity and
Ecosystem Dynamics

11 maart 2015 **M. Sadaghian Sadabad**

Interaction between the gut and its microbiota in inflammatory bowel disease

Promotoren: prof. dr. G. Dijkstra en prof. dr. K.N. Faber

Co-promotor: dr. ir. H.J.M. Harmsen

UMCG Groningen, afdeling Medische Microbiologie,
Moleculaire Microbiologie

8 april 2015 **I.T.M.A. Overdeest**

Extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae*: diagnostics and epidemiology

Promotoren: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans en

prof. dr. P.H.M. Savelkoul

VUmc Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie
en Infectiepreventie

22 april 2015 **H. Farida**

Community-acquired pneumonia in Indonesia

Promotoren: prof. dr. H.A. Verbrugh en

prof. dr. P.J. van den Broek

Co-promotor: dr. J.A. Severin en dr. M.H. Gasem

Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie
en Infectieziekten.

LUMC Leiden, afdeling Infectieziekten

DIFICLIR[®]
fidaxomicine

Bevrijd uw patiënt van
Clostridium difficile...

NU in
SWAB
richtlijn²

NU GVS
VERGOED!

...minimaliseer recidieven met
doelgerichte therapie!¹



STEEDS MEER PATIËNTEN HEBBEN BAAT BIJ ECALTA®

Ecalta®, doeltreffend en gemakkelijk^{1,2,3}

- Effectief tegen de meeste klinisch relevante *Candida* spp.²
- Geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties.¹
- Geen dosisaanpassing in verband met gewicht, lever- en nierfunctiestoornissen.¹

Ook geïndiceerd
bij neutropene patiënten¹

 **Anti-Infectives**


Ecalta™
(anidulafungin IV)

Voor meer patiënten dan je denkt

Referenties: 1. Ecalta® Samenvatting van de productkenmerken, EMA, September 2014. 2. Ruhnke M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18:680-7. 3. Reboli AC et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. New England Journal of Medicine 2007;356(24):2472-82*.

*In deze studie werd anidulafungin-IV vergeleken met fluconazol-IV bij 245 patiënten met invasieve candidiasis. Het primaire eindpunt was globale respons (microbiologisch en klinisch) aan het eind van de IV-behandelperiode.

14.ECL.20.8. Aanmaakdatum: oktober 2014.