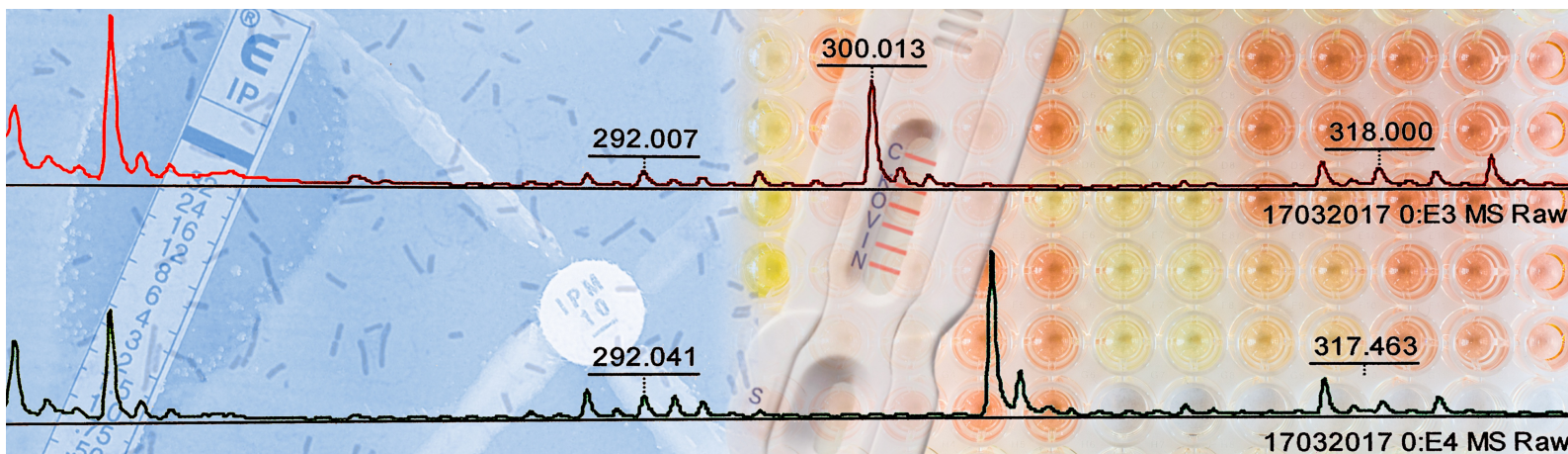


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema:
ICT in de medische microbiologie

Optimalisatie van screening op
carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae*

Verslag NVAMM-symposium 2019
Voortgangstoets: infectiologie

NVMM-secretariaat

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

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Maarten Heuvelmans, Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Gro L. Vlaspolder, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Baronie 54
2405 XG Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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 redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt 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.

Inhoud

Editorial

De keten completeren 74
Matthijs Tersmette, Jan Kaan

Thema: ICT in de medische microbiologie

ICT in de medische microbiologie: een perspectief 75
Matthijs Tersmette

Implementatie van Eenheid van Taal 81
Steven Thijsen, Roel Streefkerk

Geautomatiseerde registratie van zorginfecties 84
Maike van Mourik, Stephanie van Rooden, Annet Troelstra, Marc Bonten

Van reactief naar proactief: toepassingen van ICT-ondersteuning in de infectiepreventie 91
Wendy Bril, Saara Vainio, Matthijs Tersmette

Epidemioloog, data scientist, data-analist, ... Wat is de rol van een data-expert in het medisch-microbiologisch laboratorium? 97
Matthijs Berends, Sjoerd Euser, Erwin Hassing, Eric Hazenberg, Malou Juurlink, Yvonne Roelofs, Martijn van Rooijen, Dennis Souverein, Peter Terporten, Mark Tinga, Anne Voor in 't holt, Ingrid van Weerdenburg, Judith Fonville

Een elektronisch ondersteund surveillancesysteem voor zorginfecties 108
Hermen Roelof Andries Streefkerk

Ingezonden

Optimalisatie van screening op carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae 110
Ilse Overdevest, Martijn Nijs, Ingrid Op den Buijs, Laura van Dommelen, Judith Fonville

Toetsvragen - Opgaven

Opgaven: Infectiologie 117
Alex Wagemakers, Erik Vogelzang, aios Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc

Ingezonden

Review ESCMID-cursus 118
Saskia Kuipers

Column

Toxinebepaling van corynebacteriën – wanneer, hoe en waarom? 120
Jorrit Hofstra, Frans Reubsaet, Daan Notermans, Bettie Voordouw

Verslag NVAMM-symposium

Microbiologie in beeld: Infectieziekten vanuit een breed visueel perspectief 122
Danielle Hanssen, Maarten Heuvelmans, Maris Arcilla, Liesbeth Martens, Noortje Creemers, Rens Zonneveld

Toetsvragen - Antwoorden

Antwoorden 125

Promoties en oraties

Promoties 127

De keten completeren

Matthijs Tersmette, Jan Kaan

Geachte lezer,

Automatisering en digitalisering zijn, samen met moleculaire diagnostiek, de belangrijkste aanjagers van de transformatie die de medische microbiologie de afgelopen 30 jaar heeft ondergaan. Als gevolg van deze transformatie is allereerst het diagnostische proces verbeterd en versneld. Daarnaast worden consulten nu digitaal vastgelegd en speelt ICT ook een steeds grotere rol in de infectiepreventie en surveillance, met voeding van landelijke databases in het RIVM via gestandaardiseerde koppelingen met verwekkers en gevoeligheidsgegevens. De verregaande digitalisering van deze opeenvolgende schakels biedt onze discipline nieuwe mogelijkheden voor bewaking en optimalisering van de infectieziektenzorgketen.

In dit themanummer *ICT in de medische microbiologie* vindt u een aantal artikelen bijeengebracht die inzicht geven in de mogelijkheden die ICT biedt voor ons vakgebied en onze beroepsuitoefening en de voorwaarden waaraan moet worden voldaan om optimaal van de meerwaarde van ICT te kunnen profiteren. Allereerst geven Steven Thijsen en Roel Streefkerk een overzicht van de geschiedenis van de standaardisatie in de Nederlands microbiologie, en wat er inmiddels door stug volhouden is bereikt. Zij laten zien dat we trots mogen zijn op wat we als klein specialisme op dit gebied voor elkaar hebben gekregen, maar ook welke uitdagingen nog voor ons liggen. Maaïke van Mourik en haar medeauteurs schetsen welke mogelijkheden automatisering biedt voor de verbetering van surveillance van zorginfecties, en aan welke voorwaarden moet worden voldaan om deze mogelijkheden te realiseren. Wendy Brill en coauteurs laten zien hoe door digitalisering kan worden voorzien in de informatiebehoefte van de deskundige infectiepreventie (DI), en hoe optimale informatievoorziening en procesondersteuning de output en de

pro-activiteit van de DI kan verbeteren. Matthijs Berends en collega's geven een mooi overzicht van de zeer diverse activiteiten van een nieuwe loot aan onze professionele branche: de data-expert. Met concrete voorbeelden laten zij zien welke mogelijkheden digitalisering biedt voor data-analyse binnen ons vakgebied, welke expertise daarvoor noodzakelijk is, en hoe deze data-analyse ons helpt om toegevoegde waarde voor de gezondheidszorg te realiseren. Deze reeks van artikelen wordt voorafgegaan door een inleiding waarin deze ontwikkelingen in perspectief worden geplaatst, en nader wordt ingegaan op de mogelijkheden en uitdagingen voor ons vakgebied als gevolg van de digitale revolutie. Het thematisch blok wordt afgerond met de samenvatting van het proefschrift van Roel Streefkerk: Een elektronisch ondersteund bewakingssysteem voor zorginfecties.

Deze reeks van thematische artikelen worden gevolgd door een aantal stukken over uiteenlopende onderwerpen. Het verslag van het jaarlijkse NVAMM-symposium wordt gevolgd door een technisch stuk over de screening op carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* vanuit het PAMM-Eindhoven. Een bijdrage vanuit het RIVM biedt informatie over de toxinebepaling van corynebacteriën. Ten slotte doet Saskia Kuipers verslag van een ESCMID-cursus.

Matthijs Tersmette, gastredacteur
Jan Kaan, mede namens Esther Heikens en Bert Mulder

ICT in de medische microbiologie: een perspectief

Matthijs Tersmette

Samenvatting

ICT speelt een belangrijke rol in het medisch-microbiologisch (MM) laboratorium en de infectieziektenzorgketen. Digitalisering heeft de kwaliteit, doelmatigheid en snelheid van onze dienstverlening aanmerkelijk verbeterd. Het digitaliseringsproces zal in de toekomst alleen maar verder versnellen, en biedt grote mogelijkheden voor de optimale uitoefening van de MM-professie. De uitdaging daarbij is gevoel te houden voor de menselijke maat, en gebruik te maken van ICT om de infectieziektenzorgketen te versterken. De digitale informatie die wordt gebruikt voor beleidsverbetering moet een zo reëel mogelijke afspiegeling van de werkelijkheid zijn. Daarbij moeten data-analyses op evenwichtige wijze worden uitgevoerd, zodat resultaten niet eenzijdig worden vertekend door het relatieve gemak waarmee data in een analyse kunnen worden betrokken en de verkregen resultaten ook werkelijk relevant zijn voor verbetering van de zorg. Ondersteuning van onze professie door artificial intelligence (AI) staat nog in de kinderschoenen maar zal ongetwijfeld belangrijker worden, in ieder geval in het laboratorium, en op epidemiologisch en diagnostisch gebied. Door het relatief eclectische karakter van het werk van de arts-microbioloog - ten opzichte van andere medisch-ondersteunende specialismen - is de definitieve rol en betekenis van AI voor onze discipline nog moeilijk in te schatten.

Summary

ICT plays an important role in the microbiology laboratory and the infectious disease service line. Digitization has considerably improved the quality, efficiency and speed of our services. The process of digitization will only speed up in the future, offering great possibilities for improvement of our professional output and impact. These possibilities come with challenges: how do we avoid losing touch with human dimensions? How do we use ICT to improve the infectious disease service line? How do we create a non-distorted digitized

image of reality as a base for reliable data-analysis? How do we prevent health care policies in our field of activity being solely information-based, and skewed due to differences in attainability of relevant data? Artificial intelligence (AI) holds great promise for the near future and already has gained a firm foothold in the field of diagnostic imaging. In clinical microbiology possibilities for AI in the laboratory, and support in epidemiology and differential diagnosis are evident. However, at the moment the future impact of AI on the spectrum of our professional activities at the patient and population level is still difficult to ascertain.

Inleiding

De digitale revolutie die in de jaren 80 van de vorige eeuw is begonnen, heeft grote gevolgen voor de maatschappij en zeker ook voor de gezondheidszorg. Data worden op steeds grotere schaal vastgelegd en onafhankelijk van plaats en tijd toegankelijk gemaakt. Informatie kan steeds beter worden geaggregeerd en geanalyseerd. Data kunnen worden gepresenteerd in verschillende contexten waardoor beter overzicht wordt verkregen. Vakinhoudelijke kennis die vroeger opgeslagen lag in handboeken en bibliotheken is nu met een paar muisklikken onder handbereik. Daarnaast heeft de digitalisering ook ingrijpende gevolgen voor de wijze en intensiteit van communiceren en voor de manier waarop logistieke en productieprocessen worden ingericht en ondersteund.

Digitalisering in de medische microbiologie

In de medische microbiologie (MM), het

St. Antoniusziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie & Immunologie, Nieuwegein/Utrecht, dr. M. Tersmette, arts-microbioloog (m.tersmette@antoniuziekenhuis.nl).

ketenspecialisme bij uitstek, spelen informatie en communicatie een cruciale rol. Digitalisering heeft dan ook een grote impact op de wijze waarop ons vak wordt uitgeoefend. Het Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS) dat in de jaren 80 van de vorige eeuw zijn intrede deed, registreerde aanvankelijk alleen aanvraag en uitslag, maar ondersteunt inmiddels ook het laboratoriumproces. Onderdelen van het laboratoriumproces worden steeds vaker geautomatiseerd en gerobotiseerd, met bijvoorbeeld digitale beoordeling van kweekplaten. Kwaliteitshandboeken zijn gedigitaliseerd en standard operation procedures (SOP's) kunnen nu tijdens de werkzaamheden eenvoudig digitaal worden geraadpleegd.

Artsen-microbioloog autoriseren vanaf het scherm, met de overige resultaten van onderzoek bij de betreffende patiënt onder handbereik. Consulten worden digitaal vastgelegd, zijn onderling inzichtelijk voor de vakgroep en kunnen via koppelingen worden getoond in het EPD. Ook voor de infectiepreventie zijn er wezenlijke implicaties: informatie die vroeger alleen kon worden verkregen met noest turven en het moeizaam handmatig samenbrengen van afzonderlijke datasets, kan nu geheel geautomatiseerd worden geaggregeerd uit LIMS en EPD, en worden getoond in dashboards en andere informatieve overzichten. Ook in de infectiepreventie worden processtappen steeds beter ondersteund door algoritmen. Door de koppeling van LIMS, consultmodule en voorschrijfsystemen ontstaan mogelijkheden om antibioticumgebruik en het verband met MM-resultaten en consultatie te analyseren en terug te koppelen aan de aanvrager.

Door lokale, regionale, landelijke en internationale aggregatie van data kunnen waardevolle overzichten worden gegenereerd van overdraagbare infectieziekten en antimicrobiële resistentie. De ongekende hoeveelheid informatie die wordt verkregen uit de sequenties van complete genomen van micro-organismen kan alleen worden gehanteerd dankzij krachtige analyse-software.

Gevolgen van digitalisering voor de kwaliteit van MM dienstverlening

De digitalisering binnen de MM heeft de kwaliteit van onze dienstverlening op alle onderdelen verbeterd. Door digitale aanvragen kan meer gericht informatie worden verkregen over de precieze specificaties van het specimen, de doelstelling van de aanvrager en de klinische context. Monsterverwisselingen en het zoekraken van materiaal wordt voorkomen door tracking en tracing. Koppelingen van analyse-apparaten met het LIMS versnellen het proces en voorkomen vergissingen bij handmatig overschrijven van deelresultaten. Robotisering van de kweekprocedures reduceert handmatig werk en opent de deur naar verdere verkorting van de doorlooptijd door continue monitoring van kweken en gevoeligheidstesten. Door algoritmen kunnen standaardvervolgacties worden geïnitieerd, zoals het melden van relevante resultaten aan de afdeling Infectiepreventie of GGD.

Analisten kunnen voor hun keuzes tijdens het MM-onderzoek gemakkelijk de betreffende SOP's, de overige onderzoeken bij dezelfde patiënt, de eerdere consulten van de arts-microbioloog en zo nodig het EPD raadplegen. Dit verbetert de kwaliteit van hun werk, hun gevoel van betrokkenheid en hun alertheid om de arts-microbioloog te attenderen op relevante voorlopige resultaten. Door digitale rapportage kan de aanvrager zonder tijdsverlies worden geïnformeerd, en wordt het eenvoudiger om frequenter voorlopige uitslagen te genereren.

De digitaal vastgelegde consultatie kan intern worden gebruikt bij de opleiding en tijdens overdrachten, wat leidt tot kritische reflectie en uniformiteit in het consultatieve beleid van de vakgroep. De verkorting van de doorlooptijd als gevolg van digitalisering en de zichtbaarheid en consistentie van de consulten van de arts-microbioloog versterkt een cultuur waarin het beleid bij patiënten met infectieziekten wordt bepaald door MM-resultaten en expertise. Deskundigen infectiepreventie worden beter en sneller voorzien van relevante informatie, terwijl ze minder tijd kwijt zijn aan het verzamelen van data. Digitalisering biedt nieuwe mogelijkheden voor surveillance van nosocomiale infecties.¹ Bril et al. beschrijven [elders in dit tijdschrift](#) hoe deskundigen infectiepreventie door goede digitale

datapresentatie en procesondersteuning meer proactief kunnen opereren, meer effectief uitbraken kunnen voorkomen, en meer tijd voor hun kerntaken overhouden, zoals het verbeteren van het hygiënisch werken door het onderhouden van contacten met de werkvloer en audits.²

E-learning kan worden ingezet voor nascholing en verbeterde naleving van protocollaire afspraken door artsen en verpleegkundigen. Automatisering maakt een onderbouwd antibiotic stewardbeleid mogelijk. Regionale, landelijke en internationale aggregatie van resistentiedata leidt tot systematische monitoring van antibioticumresistentie en een vroeg zicht op de verspreiding van multiresistente stammen. Al deze door de digitale revolutie mogelijk gemaakte ontwikkelingen dragen bij aan betere behandeling en preventie van infecties, en leveren ons belangrijke wapens in de slag om het behoud van de effectiviteit van antibiotische therapie.

Gevolgen van de digitalisering voor de MM-organisatie

Naast deze vakinhoudelijke ontwikkelingen heeft digitalisering ook gevolgen voor de bedrijfsvoering en logistiek van de MM-organisatie. Door monitoring van productie en het inrichten van kostenplaatsen en -soorten kan de kostenontwikkeling van het laboratorium nauwlettend worden gevolgd en gebenchmarkt. ICT wordt gebruikt bij voorraadbeheer, inroostering en HR-overzichten voor salariering, ontwikkeling van personeelskosten, nascholing en ziekteverzuim. Automatisering en robotisering van processen kunnen worden gebruikt om medewerkers efficiënter in te zetten. Door digitale communicatie lijkt de plaats waar onderzoek wordt uitgevoerd minder relevant te worden. Onderdelen van het laboratoriumproces kunnen worden gemonitord om via de plan-do-check-actcyclus de kwaliteit ervan te verbeteren. Ook het onderhoud van het kwaliteitssysteem zelf wordt digitaal gemonitord.

Randvoorwaarden voor succesvolle digitalisering

Succesvolle digitalisering stelt hoge eisen aan mens en organisatie, nog afgezien van de beschikbaarheid van hardware, applicaties en technische ondersteuning. Het tempo van de werkzaamheden is door de digitalisering steeds verder verhoogd. Er kan en moet steeds meer informatie worden verzameld. Keuzes in het vastleggen van informatie worden niet alleen op vakinhoudelijke gronden gemaakt, maar ook vanuit doelstellingen van bestuurders, overheid en verzekeraars. Bovendien is informatie alleen van betekenis als zij op de juiste wijze is vastgelegd. Dat betekent dat vaak relatief hoge scholing noodzakelijk blijkt voor op het oog eenvoudige invoer van data. Deze ontwikkelingen hebben ongetwijfeld bijgedragen aan de veelgehoorde klachten van overbelasting en demotivatie bij werkers in de gezondheidszorg, zeker ook omdat het voor degene die de gegevens invoert vaak discutabel of onbegrijpelijk is wat voor hem of überhaupt de zin van het vastleggen van de betreffende informatie is. Omdat zal blijken dat de informatiehonger niet eenvoudig te stillen is, verdient de vereenvoudiging van invoer van gegevens ook veel aandacht, bijvoorbeeld door patiëntparticipatie, invoer via spraak en eenmalige vastlegging aan de bron.

Behalve de hoeveelheid informatie speelt daarbij ook nog een rol dat deze informatie bij voorkeur geparametriseerd moet worden aangeleverd, om goed te kunnen worden geaggregeerd en geanalyseerd. De wijze van parametriseren en de gebezigde termen moet daarvoor zijn gestandaardiseerd. De noodzaak van parametrisering dwingt om intuïtief begrepen jargon om te bouwen tot formele statements en die breed in de discipline geaccepteerd te krijgen.

In ons vakgebied is daarbij een extra complicatie dat door verschillende partijen in de infectieziektezorgketen (laboratoria, ziekenhuizen, huisartsen, RIVM) in het kader van hun automatisering de eigen informatie al eerder is geparametriseerd op grond van de eigen (deel)behoefte. Het vereist dan een aanzienlijke inspanning om partijen met op punten verschillende belangen en de leveranciers van hun ICT-applicaties zover te krijgen dat zij hun parametrisering alsnog uniformeren zodat de databases van hun ICT-systemen

op het gewenste niveau berichten met elkaar kunnen uitwisselen en ketencommunicatie tot stand komt. Voor een meer concrete bespreking van deze problematiek, zie verder het artikel van Thijsen [elders in dit NTMM-nummer](#).³ Het is interessant hun verhaal te vergelijken met de ontwikkeling van PALGA, het landelijk informatiesysteem van de Pathologie dat al in de jaren 70 van de vorige eeuw landelijk werd opgezet, nog voor het begin van de lokale automatisering in PA-laboratoria.⁴

Strategische implicaties

Naast de nieuwe vakinhoudelijke mogelijkheden die digitalisering op dit gebied schept voor de medische microbiologie zijn er ook zeker risico's voor het functioneren van de infectieziektenzorgketen. Robotisering van de werkvloer lijkt aanzienlijke doelmatigheidswinst te kunnen bieden door het opknippen van het laboratoriumproces in hoog- en laagcomplex onderdelen. Dit laatste kan op gespannen voet staan met het gevoel van eigenaarschap, het werkplezier en de klinische betrokkenheid van de microbiologisch analist. De grote investeringen die robotisering vergt, kunnen leiden tot druk op de laboratoria om te centraliseren, met vergroting van de fysieke afstand in de infectiezorgketen tot gevolg.

Uiteindelijk zijn alle inspanningen van vastleggen, aggregeren en analyseren van data bedoeld om betekenisvolle informatie te vergaren als basis voor zinvol beleid. Niet alle zaken en menselijke interacties in de zorg lenen zich echter even goed voor de boekhoudtaal van ICT. Het is lastig te voorkomen dat er een digitale wereld wordt gecreëerd die een incomplete karikatuur van de weerbarstige werkelijkheid is. Niet alle datasystemen in het ziekenhuis zijn even gemakkelijk toegankelijk. Hun beheerders worden veel bevraagd en hebben eigen prioriteiten, nog los van privacy-issues. Analyses op grond van heterogene datasets uit verschillende datasystemen (zoals LIMS/consultmodule, EPD/ERP, elektronisch voorschrijfsysteem) zijn daarom niet alleen technisch, maar ook politiek veel lastiger te realiseren dan analyses van data enkel uit het eigen LIMS. Beoogde verbetering van beleid door middel van data-analyse kan daarom gemakkelijk uitmonden in sturing op doelmatigheid en kosten van het laboratoriumproces, in plaats van op maximalisatie van de veel minder gemakkelijk te meten

toegevoegde waarde van de MM-dienstverlening.

Dergelijke analyses op deelniveau leiden vaak tot de conclusie dat de toekomst van MM-laboratoria ligt in consolidatie en ontschotting, los van de niet onverdeeld gunstige ervaringen daarmee in het buitenland. De toegevoegde waarde van de Nederlandse medische microbiologie beperkt zich echter niet tot de laboratoriumdiagnostiek maar is vooral gelegen in het integrale pakket van taken die samen bijdragen aan de optimalisering van de infectieziektenzorgketen. Daarmee ligt er een belangrijke taak voor arts-microbioloog om in deze tijd van 'value-based health care' actief en creatief kwantificeerbare eindpunten van onze dienstverlening te definiëren, en om met behulp van geïntegreerde gegevens uit LIMS, consultbestanden, EPD en financiële systemen van het ziekenhuis te onderzoeken hoe de infectieketenzorg als geheel het best kan worden ingericht, met het laboratorium als belangrijke functionele schakel van die keten. De steun van data-scientists die we steeds meer binnen onze laboratoria zien verschijnen, is daarbij onontbeerlijk (zie ook Berends et al. [elders in dit tijdschrift](#)).⁵

Medische data uit zeer verschillende databronnen zijn steeds beter toegankelijk en kunnen steeds gemakkelijker worden gecombineerd en bewerkt. Dit levert zeer waardevolle informatie op die kan bijdragen aan de verbetering van de zorg, mits de interpretatie van dergelijke analyses op deskundige wijze geschiedt, informatiegenererende partijen gemotiveerd blijven om hun bijdrage te leveren, en de privacy van betrokken patiënten wordt gerespecteerd. Het is daarom belangrijk data-aanleverende partijen volwaardig te betrekken bij voorgenomen data-analyses, en vooraf goede afspraken te maken over eigenaarschap, zeggenschap en beheer van de gebruikte datasets.

De verantwoordelijkheid voor infectiepreventie en antibiotic stewardship in instellingen ligt van oudsher bij het bestuur en de professionals van de instelling zelf, die daarbij landelijke richtlijnen volgen. De mogelijkheid om door digitalisering en standaardisering op regionaal en nationaal niveau resistentie en verspreiding van overdraagbare ziekten gedetailleerd en zo goed als real time te analyseren, en de urgentie van het mondiale resistentieprobleem kunnen leiden tot

discussies of naast strategische ook operationele beslissingen op dit gebied niet beter centraal kunnen worden genomen. Het lijkt echter riskant infectieziektenbeleid te baseren op geavanceerde data-analyse alleen, zonder de lokale context te verdisconteren waarin dit beleid zal moeten worden uitgevoerd. Alleen als beleid niet enkel zinvol maar ook begrijpelijk en uitvoerbaar is, kan worden verwacht dat gezondheidswerkers (en patiënten!) er zich aan zullen willen committeren. Op grond van zijn expertise en bekendheid met de plaatselijke verhoudingen heeft de arts-microbioloog alle recht en reden om ook in het digitale tijdperk voor dit deel van de infectieziektenzorgketen zijn verantwoordelijkheid te blijven nemen.

De toekomst: de rol van kunstmatige intelligentie in de medische microbiologie

De blijvende noodzaak van kostenbeheersing en verbetering van kwaliteit en doelmatigheid zullen ook in de toekomst aanjagers van een voortgaande digitale revolutie zijn, nog los van het ogenschijnlijke autonome karakter van het proces. Tot nu toe wordt digitalisering in de medische microbiologie ingezet voor communicatie, robotisering en het optimaal presenteren van data voor verbetering van het laboratoriumproces, en ondersteuning van de werkzaamheden van arts-microbioloog en deskundigen infectiepreventie. Daarbij zijn de interpretatie van data en het maken van beleidskeuzes nog het prerogatief van de humane expert. Wereldwijd werken commerciële partijen hard aan de opbouw van grote gestructureerde medische databases die kunnen worden benaderd met behulp van kunstmatige intelligentie (artificial intelligence, AI). Naar verwachting zullen krachtige AI-tools met zelflerend vermogen in de nabije toekomst een rol krijgen naast, of soms zelfs in plaats van de huisarts en specialist. Recente voorbeelden hiervan zijn programma's zoals Babylon AI, dat via een interactieve app onlineconsultatie voor patiënten in de eerste lijn aanbiedt, en daarbij samenwerkt met onder meer de Britse National Health Service.^{6,7}

De toepassing van AI neemt ook een hoge vlucht in medisch ondersteunende specialismen, met name de radiologie en pathologie.^{8,9,10} Het menselijk denken berust op het herkennen van patronen in sensorisch verkregen informatie en het

leggen van relaties tussen deze patronen en fenomenen in de buitenwereld die we willen doorgronden en eventueel beïnvloeden. AI maakt gebruik van dezelfde patroonherkenning waarbij de computer wordt beperkt door het feit dat hij geen eigen sensorium heeft, maar voor zijn beeld van de buitenwereld afhankelijk is van (vooralsnog) door mensen aangeboden bits en bytes. Beeldvorming is relatief gemakkelijk geschikt te maken voor interpretatie door AI-systemen omdat het hier patroonherkenning in eenduidige en homogene datasets betreft, zoals een gedigitaliseerde CT-scan of H-E-coupe. Er wordt daarbij onderscheid gemaakt tussen machine learning (het herkennen van door de mens gedefinieerde fenotypische entiteiten) en deep learning (zelflerende systemen die interpreteren op grond van zelf-achterhaalde patronen die niet per se ook voor de mens als zodanig herkenbaar zijn).

Een voordeel van AI-systemen is dat ze niet zoals de mens kwalitatief en subjectief interpreteren, maar kwantitatief en objectief, en potentieel op basis van een veel groter hoeveelheid data. De grootste beperking van de toepassing van technieken in de klinische setting is de gedigitaliseerde beschikbaarheid van voldoende grote collecties van casuïstiek waarbij de informatie uit beeldvorming betrouwbaar is gekoppeld aan een histopathologische/ klinische gouden standaard (bijvoorbeeld van een PET/CT-scan aan de definitieve typering en stadiëring van een kleincellig longcarcinoom). Het meeste onderzoek op dit gebied wordt tot nu toe gedaan in het kader van oncologie. Het is echter zeker voorstelbaar dat bijvoorbeeld de matige correlatie die nu wordt gevonden tussen de soort afwijkingen op X-thorax of CT-thorax en de aard van de verwekker van de lagere luchtweginfectie met behulp van AI sterk kan verbeteren.

Geautomatiseerde patroonherkenning begint ook binnen de medische microbiologische laboratoria ingang te vinden. Geautomatiseerde interpretatie van Grampreparaten van bloedkweken is beschreven,¹¹ evenals intelligente beeldanalyse van kweekplaten met gebruikmaking van algoritmen voor automatische detectie, kwantificering en identificatie van bacteriekolonies.¹²

Op het gebied van infectiepreventie zal het geautomatiseerd detecteren van (dreigende)

ziekenhuisverheffingen van bepaalde BRMO op basis van systematische surveillance van MM-laboratoriumuitslagen snel ingang vinden.¹³ Ook dit zijn voorbeelden van patroonherkenning in relatief eenduidige en homogene datasets. Wereldwijd komen steeds meer digitale gegevens publiek beschikbaar, bijvoorbeeld via de sociale media. Een deel van deze gegevens kan worden gebruikt als surrogaatdata om incidentie en verbreiding van overdraagbare infectieziekten beter in kaart te brengen. Hier is de uitdaging om heterogene gegevens op de juiste manier te combineren, en signaal van ruis te onderscheiden, om voldoende betrouwbaarheid te verkrijgen.¹⁴

Gaat AI ook daadwerkelijk taken van de arts-microbioloog overnemen? Softwarepakketten zoals Gideon zijn in staat infectiologische diagnoses te stellen op grond van symptomen, afwijkingen bij lichamelijk onderzoek en geografie, uitgaande van een database gevuld met tekstboekgegevens en epidemiologische informatie van de WHO.¹⁵ Deze tool is goed in staat op basis van deze informatie overdraagbare infectieziekten te herkennen of een differentiaaldiagnose te suggereren. Lastiger ligt bij de infecties met verwekkers die potentieel uit de eigen residente flora afkomstig zijn, waarvan sprake is in een groot deel van gevallen waarbij de arts-microbioloog advies geeft. De interpretatie van de betekenis van de uitkomst van (vaak incompleet) diagnostisch onderzoek voor het klinisch beeld van de patiënt is afhankelijk van factoren die per casus sterk wisselen. Daarmee laten dit soort vraagstukken zich minder eenvoudig geschikt maken voor ondersteuning door AI. Dat geldt evenzeer voor het therapeutisch beleid dat niet alleen wordt bepaald door de gevoeligheid van de verwekker en de aard van de infectie maar ook door zaken als de comorbiditeit van de patiënt en het bredere doel (curatief of palliatief) van de klinische behandeling. Nog weer complexer ligt het voor de bijdragen van de arts-microbioloog aan patiëntoverstijgend beleid: infectiepreventie, public health en antibiotic stewardship. AI met al kan met op grond van de snelle ontwikkelingen een belangrijke rol van AI ook in ons specialisme worden verwacht. Op welke onderdelen en met welke impact dit precies zal zijn, laat zich op dit moment nog lastig voorspellen.

Referenties

1. Mourik MSM, Rooden SM van, Troelstra A, Bonten MJM. Geautomatiseerde registratie van zorginfecties. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2019;27:85-91.
2. Bril WS, Vainio SJ, Tersmette M. Van reactief naar pro-actief: toepassingen van ICT-ondersteuning in de infectiepreventie. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2019;27:92-7.
3. Thijsen SFT, Streefkerk RH. Implementatie van Eenheid van Taal. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2019;27:82-4.
4. <https://www.palga.nl/>.
5. Berends MS, Euser S, Hazenberg EHLCM et al. Epidemioloog, data scientist data-analist... Wat is de rol van de data-expert in het medisch microbiologisch laboratorium? *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2019;27:98-107.
6. <https://www.babylonhealth.com/ai>.
7. Iacobucci G. GPs fear patient exodus to Babylon as CCG confirms cuts to extended hours funding. *BMJ.* 2019;364:l1418.
8. Hosney A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews Cancer.* 2018;18:500-10.
9. Saurabh JHA, Topol EJ. Adapting to artificial intelligence radiologist and pathologists as information specialists. *JAMA.* 2016;316:2353-4.
10. Ye JJ. Artificial intelligence for pathologists is not near - it is here. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:929-35.
11. Smith KP, Kang AD Kirby JE. Automated interpretation of blood culture Gram stains by use of a deep convolutional neural network. *J Clin Microbiol.* 2018;56:pii:e01521-17.
12. Croxatto A, Marcelpoil R, Orny C, Morel D, Prod'hom G, Greub G. Towards automated detection, semi-quantification and identification of microbial growth in clinical bacteriology: A proof of concept. *Biomed J.* 2017;40:317-28.
13. Tsutsui A, Yahara K, Clark A, et al. Automated detection of outbreaks of antimicrobial-resistant bacteria in Japan. *J Hosp Infect.* 2018;18:30540-1.
14. Zoie SYW, Zhou J, Zhang Q. Artificial Intelligence for infectious disease big data analytics. *Infection, Disease and Health.* 2019;24:44-8.
15. Bottieau E, Moreira J, Clerinx J, Colebunders R, Van Gompel A, Van den Ende J. Evaluation of the Gideon expert computer program for the diagnosis of imported febrile illnesses. *Med Decis Making.* 2008;28:435-42.

Implementatie van Eenheid van Taal

Steven Thijsen, Roel Streefkerk

Samenvatting

De implementatie van een semantische standaard is vele decennia een strategisch doel geweest van de NVMM. Door de discussie rondom E-lab is het mogelijk geweest om een Nederlandse Labcodeset op te leveren op basis van LOINC- en SNOMED CT-termen. Geholpen door de wens van de overheid om te komen tot real-time surveillance rondom antibioticumresistentie is de implementatie van de Eenheid van Taal (EvT) inmiddels een flink eind gevorderd. Momenteel zijn 14 laboratoria aangesloten, dan wel een heel eind op weg. Ook is het gelukt om een professionele beheerorganisatie neer te zetten. Inmiddels wordt ook duidelijk dat het pionierswerk van de NVMM zijn weerslag vindt op de implementatie van EvT in de volle breedte van de Nederlandse zorg.

Summary

Implementation of a semantic standard has been a longtime strategic goal of the NVMM. The momentum that was created for E-lab as part of the national electronic patient dossier (EPD) resulted in the development of a Dutch subset based on the international coding systems of SNOMED CT and LOINC (Eenheid van Taal (EvT)). Driven by the wish of the Dutch government to establish real-time surveillance for antibiotic resistance, implementation of EvT is currently on its way in 14 Dutch Laboratories. In this serie of events a professional management organization was created and EvT is adopted to play a role in communication in patient care in a broader sense.

Antibioticumresistentiesurveillance

Na de succesvolle afronding van een pilotproject in 2018 leveren zes medisch-microbiologische laboratoria (MML's) dagelijks hun resistentiedata aan ISIS-AR via gestandaardiseerde koppelingen. Inmiddels hebben acht volgende MML's een vliegende start kunnen maken met hun koppeling. Eenheid van Taal (EvT), een set van

gestandaardiseerde internationale codes voor laboratoriumbepalingen en uitslagen, speelt hier de verbindende hoofdrol. In dit artikel belichten we de geschiedenis van dit project en de inspanningen die namens de NVMM zijn gedaan om te komen waar we nu staan.

Semantische Standaard

In 1997 heeft de Standaardisatiecommissie van de NVMM in samenwerking met de Nederlands Vereniging voor Immunologie (NVVI) de 'Semantische Standaard Verrichtingen Medische Microbiologie en Medische Immunologie' opgeleverd.¹ De commissie zag als landelijke voorloper nadrukkelijk het strategische belang van uniforme digitale vastlegging van informatie voor de zorg. Deze Semantische Standaard werd vastgesteld door de ledenvergadering van de NVMM. De Standaardisatiecommissie van de NVMM kreeg een vervolg in de Standaardisatiecommissie II, die met de NEN een standaardbericht heeft bewerkt (NEN-nummer 75080), dat in 2004 werd gepubliceerd. Hierna raakte de standaard langzaam in onbruik door te weinig draagvlak buiten de eigen beroepsgroep, onvoldoende inbouw in (laboratoriuminformatie)systemen en het niet van de grond krijgen van het beheer.

E-lab

In 2008 wordt overleg gestart over de introductie van een landelijk elektronisch patiëntendossier (EPD). Een belangrijk onderdeel van dat landelijke EPD was het elektronisch laboratoriumdossier (E-lab). Hiervoor bleek opnieuw een semantisch eenduidige vastlegging van gegevens noodzakelijk. Gezien de ervaringen met de semantische

Diakonessenhuis Utrecht, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, S. Thijsen, arts-microbioloog. Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie, R. Streefkerk, arts-microbioloog. Correspondentieadres: S. Thijsen (stij-sen@diakhuis.nl).

standaard voor microbiologie en immunologie werd nu naar een veel breder gedragen initiatief gezocht. Naast de artsen-microbioloog kwamen nu ook klinisch chemici, huisartsen, NICTIZ en leveranciers van IT-systemen aan tafel.

Als basis van deze nieuw op te leveren semantische set werden de internationale sets LOINC en SNOMED CT gebruikt. LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes) wordt gebruikt door grote laboratoria in de Verenigde Staten, Canada en een groeiend aantal Europese landen waaronder Nederland. Een LOINC-code bestaat uit zes velden waarin de volgende zaken staan weergegeven: het onderwerp van onderzoek (kalium, hemoglobine, hepatitis C-antigeen), de eigenschap (concentratie, enzymactiviteit), tijdsaspecten van afname (tijdstip, tijdspanne), monster of lichaamsmateriaal (bloed, urine), schaal (kwantitatief, ordinaal, nominaal of vrije tekst) en (indien relevant) methode. SNOMED CT (Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms) is een internationaal co-destelsel voor medische termen dat kan specificeren om wat voor materiaal het gaat, wat de relevante klachten zijn van de patiënt, welke relevante expositie heeft plaatsgevonden, et cetera.

Uiteindelijk heeft dit initiatief geleid tot een Nederlandse Labcodeset vanuit LOINC voor het aanduiden van een onderzoek of bepaling, waar nodig aangevuld met codes uit SNOMED CT voor het coderen van overige aspecten.² Hierbij wordt de term Eenheid van Taal (EvT) geïntroduceerd. Ongeveer op het moment van oplevering van deze subset werd de stekker uit het landelijk EPD getrokken en dreigde de landelijke uitrol in het water te vallen.

SKMS-gelden

Met behulp van gelden van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) is in 2011 het merendeel van de microbiologische aanvragen en uitslagen voorzien van de juiste codes uit de genoemde stelsels (SNOMED CT en LOINC), waarmee een semantische standaard voor de medische microbiologie is opgeleverd. Om EvT effectief in Nederland te implementeren was een goede beheerorganisatie nodig waar gebruikers hun vragen kunnen stellen en bijvoorbeeld nieuwe codes konden aanvragen. In 2014 is dan ook een tweede SKMS-project gestart, om te komen tot deze beheerorganisatie. Beide projecten werden met goed resultaat opgeleverd.

Tegelijkertijd werd in deze fase de EvT met het HL-7-berichtenverkeer vastgelegd bij de NEN via de Nederlandse Technische Afspraak NTA 7508:2012.³ De implementatiefase van EvT kwam op het moment dat de overheid meer aandacht kreeg voor het belang van goede surveillance.

ABR

In het kader van de landelijke aanpak van antibioticumresistentie (ABR) startte het RIVM in samenwerking met de NVMM in 2015 een nieuw initiatief voor de invoering van EvT. In de NVMM-najaarsvergadering van dat jaar werd hiervoor het mandaat opgehaald. Deze invoering bouwt voort op de hierboven beschreven initiatieven. De directe aanleiding is de wens van de overheid om te komen tot een intensivering en versneling van de ABR-surveillance met het oog op een betere signalering en een bijna real-time surveillance en respons op zowel regionaal als landelijk niveau. Zes pilotlabs gingen aan de slag met de implementatie van de EvT (UMCU, St. Antonius Ziekenhuis, Diakonessenhuis, Saltro, Tergooi en het Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie Dordrecht). In de pilot werd onderzocht hoe met behulp van EvT berichten richting de ISIS-AR-database van het RIVM kunnen worden gestuurd zodat MRSA en CPE/CPA effectief kunnen worden gesurveilleerd. Doel hiervan is om (regionale) rapportages te genereren voor de surveillance in de zorgnetwerken. Inmiddels is het project een tweede fase ingegaan en wordt hard gewerkt om in 2019 10 koploperziekenhuizen te laten aansluiten. In de jaren hierna is het doel om tot een volledige uitrol te komen.

NICTIZ

Jarenlang heeft in de kelder van Pieter Jan Haas (een van de dragende krachten van het project) de server gestaan waar de Nederlandse Labcodeset op draaide. Inmiddels is het technische beheer overgenomen door NICTIZ. De beschrijving van de Nederlandse Labcodeset is te vinden op de landingspagina Labcodeset van de Nictiz.⁴ Hierop is ook de applicatiehandleiding te vinden voor de tool waarin de Labcodeset ter beschikking wordt gesteld.

Realisatie van beheerorganisatie

Een van de grote voorwaarden voor een landelijke implementatie van EvT was de realisatie van een professionele beheerorganisatie. De ervaring bij het onderhoud van de semantische standaard leerde dat een beheerorganisatie niet op vrijblijvendheid mag berusten. In de huidige organisatie is het technische beheer en het onderhoud van de server bij NICTIZ ondergebracht. Het inhoudelijke beheer ligt bij de redactieraad MMB. De redactieraad bestaat uit professionals met expertise in EvT. De contracten worden geregeld via de NVMM; de financiering komt vooralsnog vanuit het RIVM. De professionals zijn momenteel Roel Streefkerk, Bram Lestrade, Steven Thijsen (artsenmicrobioloog namens de NVMM) en Martin van der Wal en René Visser (applicatiebeheerder van respectievelijk het Diakonessenhuis en het RLM).

EvT in de zorg

Eind 2018 is, na consultatie, een aanvraag gedaan bij het Informatieberaad Zorg, voor het opnemen van de Nederlandse Labcodeset als bouwsteen van de basisinfrastructuur van het duurzaam informatiestelsel in de zorg.⁵ Daarmee verplichten organisaties in de zorgsector zich tot het toepassen van de standaard in de registratie en uitwisseling van laboratoriuminformatie. De Architectuurboard adviseerde het Informatieberaad reeds om de Nederlandse Labcodeset als standaard op te nemen tot de basisinfrastructuur.

Het Informatieberaad Zorg is een bestuurlijke samenwerking tussen deelnemers uit het zorgveld en het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS). Gezamenlijk werken de leden van het Informatieberaad aan een duurzaam informatiestelsel in de zorg. De secretaris-generaal van het ministerie van VWS treedt op als voorzitter van het Beraad. De directeuren-generaal van VWS en de directeur-generaal van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu treden op als portefeuillehouder informatievoorziening in de Bestuursraad (als DG VWS). Verder zijn uitgenodigd de bestuurlijke vertegenwoordigers van de koepelorganisaties en cliënten- en patiëntenfederaties zoals het NHG, NVZ, FMS, ACTIZ, KNMP, NFU, LHV, et cetera. Naar aanleiding van dit verzoek worden nu gesprekken met de NHG gevoerd over het uitschakelen van de NHG-labcodetabel waarmee tot op heden uitslagen

vanuit de laboratoriuminformatiesystemen semantisch niet eenduidig worden vertaald naar codes in de huisartsinformatiesystemen. Op termijn is de verwachting dat de deze laatste maar ook de ziekenhuis-EPD's de LOINC- en SNOMED CT-coderingen zullen overnemen.

Conclusie

Implementatie van een semantische standaard is al vele decennia een strategisch doel geweest van de NVMM. Door de discussie rondom E-lab is het mogelijk geweest om een Nederlandse subset op basis van LOINC- en SNOMED CT-termen op te leveren (de Nederlandse Labcodeset). Geholpen door de wens van overheid om te komen tot real-time surveillance rondom ABR is de implementatie inmiddels een flink eind gevorderd. Ook is het gelukt om een professionele beheerorganisatie op te tuigen. Inmiddels wordt duidelijk dat het pionier werk zoals dit is gedaan door de NVMM zijn weerslag vindt in de implementatie van EvT in de zorg. Het adagium "de aanhouder wint" lijkt op zijn plaats!

Referenties

1. Tersmette M. Automatisering en kwaliteitsverbetering van de Infectieziektenservicelij. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2004;1:17-20.
2. Thijsen SFT, Buiting C. Labtaal moet eenduidig zijn. *Website Medisch Contact*, 30 november 2011. <https://www.medisch-contact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/labtaal-moet-eenduidig-zijn.htm>.
3. Baptist JJM, Buiting-van der Zon CICM, Cornet R, et al. NTA 7508:2012. *Medische informatica - Berichtenverkeer in de zorg - Functionele basisstructuur voor ondersteunende Specialismen*. Delft, 1 oktober 2012.
4. [Http://www.labcodeset.nl](http://www.labcodeset.nl).
5. Bakkeren D, Streefkerk R, Stegwee R. *Nederlandse Labcodeset in Duurzaam Informatiestelsel Zorg*, 2018.

Geautomatiseerde registratie van zorginfecties

Maaïke van Mourik, Stephanie van Rooden, Annet Troelstra, Marc Bonten

Samenvatting

Surveillance van zorginfecties is een fundamenteel onderdeel van infectiepreventieprogramma's. Het toenemende gebruik van elektronische ziekenhuisinformatiesystemen maakt (semi-)geautomatiseerde surveillance van zorginfecties mogelijk. Dit gaat gepaard met hogere kwaliteit dankzij betere standaardisatie en gereduceerde werklust. Er zijn verschillende methoden van geautomatiseerde surveillance, waarbij de elektronische beschikbaarheid van hoogwaardige klinische gegevens en een juiste digitale infrastructuur noodzakelijk is. Het versterken van kennis over deze methoden en het vaststellen van een gezamenlijke visie op geautomatiseerde surveillance is nodig om ziekenhuizen te ondersteunen bij het ontwikkelen van kwalitatief hoogwaardige systemen, het doelmatig inzetten van beschikbare middelen en het borgen van de vergelijkbaarheid van resultaten tussen ziekenhuizen.

Summary

Surveillance of healthcare-associated infections is a cornerstone of infection prevention programs. The increasing adoption of electronic health records facilitates the development and implementation of (semi-)automated surveillance systems, hence improving standardization and reducing workload. Several methods of automated surveillance are available; in all cases high-quality clinical data and adequate data infrastructure are essential requirements. Expanding our knowledge and developing a shared agenda of automated surveillance system development is required to support hospitals in achieving high-quality surveillance systems, efficiently employing available resources and ensuring comparability of results.

Inleiding

Infecties die optreden ten gevolge van medische zorg, zogeheten zorginfecties of zorggerelateerde infecties treden op bij naar schatting 4 procent van patiënten in Nederlandse ziekenhuizen. Dit

zijn met name postoperatieve wondinfecties (POWI), lijninfecties, pneumonie- en urineweginfecties. Deze zorginfecties brengen een aanzienlijke ziektelast en bijbehorende kosten met zich mee en worden grotendeels als vermijdbare complicaties beschouwd.¹⁻³ Halvering van het aantal vermijdbare zorginfecties is dan ook een van de doelstellingen uit de landelijke 'Aanpak antibioticumresistentie'.⁴ Systematische surveillance van het optreden van zorginfecties en het terugkoppelen van de incidentiecijfers aan zorgverleners en andere betrokkenen zijn van bewezen belang voor het voorkomen van deze complicatie, en een fundamenteel onderdeel van programma's om preventiedoelstellingen te halen.⁵ Surveillance biedt inzicht in de incidentie van infecties, en daarmee handvatten voor preventie en de mogelijkheid om het effect van preventieve maatregelen te kwantificeren.

Conventionele surveillance bestaat uit handmatig retrospectief statusonderzoek van alle patiënten die in de doelgroep vallen, bijvoorbeeld omdat zij een specifieke ingreep hebben ondergaan. Hierbij wordt door deskundigen infectiepreventie of andere aangewezen professionals volgens gestandaardiseerde criteria vastgesteld of de patiënt de betreffende zorginfectie heeft ontwikkeld. Dit proces is arbeidsintensief en foutgevoelig, zoals blijkt bij nauwkeurig controleren van de

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, dr. M.S.M. van Mourik, aios medische microbiologie, dr. A. Troelstra, arts-microbioloog, prof. dr. M.J.M. Bonten, hoogleraar, arts-microbioloog. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, dr. S.M. van Rooden, epidemioloog, prof. dr. M.J.M. Bonten, hoogleraar, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. M.S.M. van Mourik (M.S.M.vanMourik-2@umcutrecht.nl).

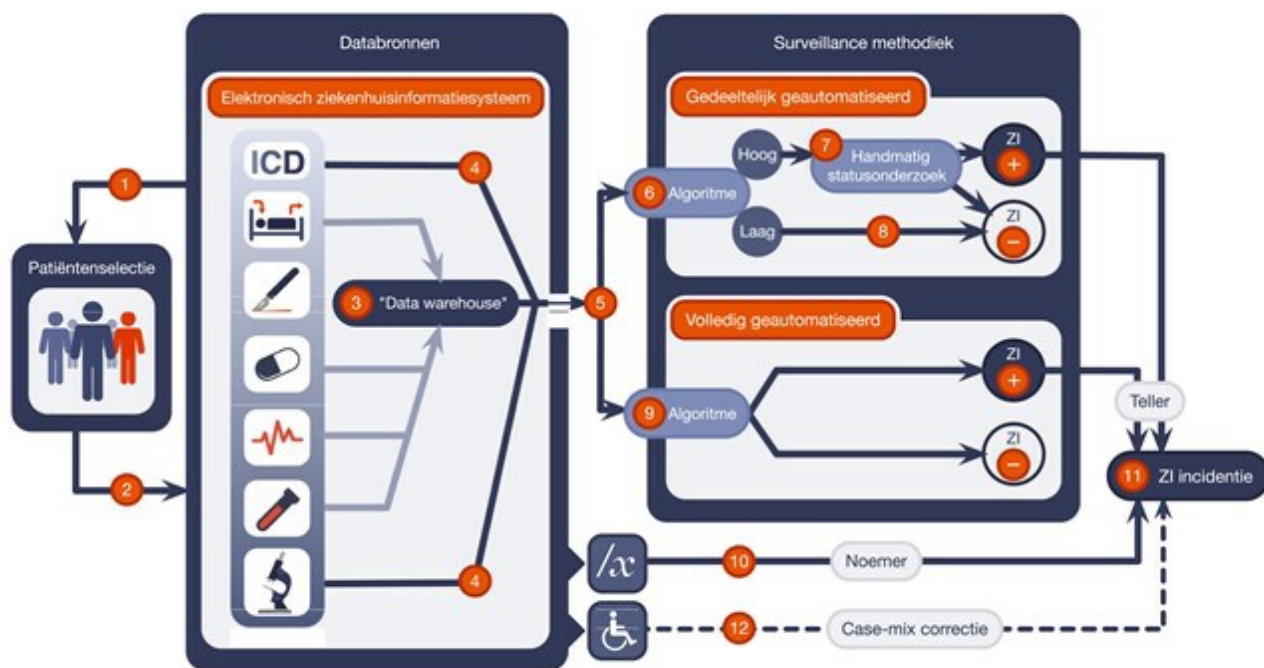
resultaten.^{6,7} Dankzij het toenemende gebruik van elektronische ziekenhuisinformatiesystemen zijn steeds meer klinische patiëntgegevens elektronisch beschikbaar en wordt het mogelijk (semi-)geautomatiseerde surveillance uit te voeren. Het gebruik van geautomatiseerde systemen gaat gepaard met hogere kwaliteit door betere standaardisatie en gereduceerde werklust.^{8,9}

Dit artikel bespreekt de verschillende mogelijkheden om (semi-)geautomatiseerde surveillance van zorginfecties vorm te geven en de daarvoor benodigde databronnen en digitale infrastructuur. Daarnaast worden enkele voorbeelden uit de praktijk besproken, alsmede hindernissen bij het inrichten van effectieve en kwalitatief hoogwaardige geautomatiseerde surveillance.

Geautomatiseerde surveillance

Geautomatiseerde surveillance van zorginfecties kan geheel of gedeeltelijk geautomatiseerd zijn (figuur 1).^{10,11} In semi-geautomatiseerde surveillance worden gegevens uit elektronische ziekenhuisinformatiesystemen door een algoritme gebruikt om patiënten te selecteren die mogelijk een zorginfectie hebben ontwikkeld (zogenoeten 'hoge kans'). Deze patiënten worden vervolgens onderworpen aan handmatig statusonderzoek om tot een definitieve conclusie te komen. Patiënten die zijn geclassificeerd als 'lage kans' op een zorginfectie worden niet verder beoordeeld en gecategoriseerd als 'geen zorginfectie'. In volledig geautomatiseerde surveillance vindt er geen handmatige beoordeling plaats, het algoritme stelt de aanwezigheid van een infectie vast.

Figuur 1. Semi- en volledig geautomatiseerde surveillance. Patiënten worden geïncordeerd in de surveillance op basis van administratieve of klinische gegevens (bijvoorbeeld opname, type ingreep) (1), en de benodigde informatie wordt uit het elektronisch ziekenhuisinformatiesysteem geëxtraheerd (2). Gegevens kunnen afkomstig zijn uit een 'clinical data warehouse' (3) of uit losse bronnen (4). Na koppeling en opschonen van de gegevens wordt het algoritme toegepast (5). In semi-geautomatiseerde surveillance worden patiënten ingedeeld in een hoge of lage kans op een zorginfectie (6), waarbij patiënten met een hoge kans handmatig statusonderzoek ondergaan (7). Van patiënten geclassificeerd als een lage kans wordt aangenomen dat zij geen zorginfectie hebben ontwikkeld (8). In volledig geautomatiseerde surveillance wordt door het algoritme bepaald of er sprake is van een zorginfectie (9). Tot slot wordt de noemer, het aantal patiënten of patiëntdagen 'at risk' (10), gecombineerd met de teller om tot een incidentie van zorginfecties te komen (11). Indien er case-mixcorrectie gewenst is worden risicofactoren ook elektronisch geëxtraheerd (12).



ZI = zorginfectie, ICD = International Classification of Disease. Figuur vertaald overgenomen uit Sips et al, 2018.

Semi- en volledige geautomatiseerde surveillance hebben elk voor- en nadelen (tabel). De handmatige beoordelingsstap in semi-geautomatiseerde surveillance betekent dat de werklast niet geheel geëlimineerd wordt, maar die stap maakt wel een genuanceerde interpretatie van gegevens mogelijk. Bij volledig geautomatiseerde surveillance is er geen ruimte voor subjectieve interpretatie, wat standaardisatie kan bevorderen. Maar om dit te bewerkstelligen moeten definities zodanig aangepast worden dat deze op gestructureerde, elektronisch beschikbare gegevens toepasbaar zijn; in de meeste gevallen worden hiertoe klinische criteria (zoals koorts, roodheid of de aanwezigheid van andere foci van infectie) uit de definitie verwijderd.¹² Dit kan het klinisch draagvlak voor de gevonden infecties verminderen, en mogelijk worden daarmee de verkregen surveillanceresultaten minder bruikbaar voor het uitvoeren van kwaliteitsprojecten. De meeste semi- en volledig geautomatiseerde surveillance systemen beperken zich tot ernstige zorginfecties, zoals diepe POWI en bacteriëmie.

De meest-gebruikte algoritmen berusten op het

gebruik van puntenscores, regressiemodellen of beslissobomen om patiënten in te delen in wel of niet een (hoge kans op een) zorginfectie.¹³⁻¹⁵ In recente jaren wordt er ook gekeken naar mogelijkheden van 'machine learning' of artificiële intelligentie voor volledig geautomatiseerde surveillance. Deze systemen zijn veelbelovend, maar complexer om te implementeren. Daarnaast moet hun meerwaarde nog onderzocht worden en is er nog weinig bekend over acceptatie van de resultaten van dergelijke surveillancesystemen in de kliniek.^{16,17}

Databronnen voor geautomatiseerde surveillance

Ongeacht de keuze voor een type geautomatiseerde registratie is het ontsluiten van de benodigde gegevens uit het elektronische ziekenhuisinformatiesysteem een voorwaarde. De meest gebruikte bronnen in huidige algoritmen zijn gegevens die opgeslagen worden in gestructureerde velden: resultaten van microbiologisch onderzoek, (her)opnames en (her)operaties, antibioticumgebruik en diagnose- of ontslagcodes. In specifieke gevallen worden ook radiologische

Tabel 1. Voor- en nadelen van semi- en volledige geautomatiseerde surveillance.

	Semi-geautomatiseerd	Volledig geautomatiseerd
Klinische data	Accurate, betrouwbare klinische gegevens	Accurate, betrouwbare klinische gegevens
Definitie	Gestandaardiseerd Niet specifiek aangepast aan automatisering	Gestandaardiseerd Specifiek aangepast aan automatisering
Beoordeling	Statusonderzoek nodig Enige ruimte voor klinische interpretatie	Geen statusonderzoek nodig Subjectieve interpretatie niet mogelijk
Eisen algoritme	Hoge sensitiviteit, hoge negatief voorspellende waarde	Hoge specificiteit, hoge positief voorspellende waarde
Eigenschappen	Klinische acceptatie Mogelijkheid tot aanpassing binnen ziekenhuizen	Mogelijk verminderd klinisch draagvlak. Gestandaardiseerd, afweging sensitiviteit en specificiteit.

Deze tabel is aangepast overgenomen uit Van Mourik et al, 2018.

interventies of klinisch-chemische bepalingen meegenomen. Naast gegevens die nodig zijn voor de identificatie van mogelijke infecties, moeten ook gegevens worden verzameld om patiënten te includeren en om exclusiecriteria toe te passen (bijvoorbeeld het onderscheid tussen primaire en niet-primaire ingreep). Waar extractie van gegevens niet mogelijk is moet de surveillance aan de beschikbaarheid van deze gegevens worden aangepast. Surveillance binnen overkoepelende kwaliteitsprogramma's, waarbij sprake is van benchmarking, vergt ook het geautomatiseerd verzamelen van gegevens over de samenstelling van de patiëntenpopulatie (case-mix). Door algoritmen zodanig te ontwikkelen dat deze uitsluitend gebruikmaken van gegevens die alle ziekenhuizen worden geregistreerd, kan de vergelijkbaarheid tussen ziekenhuizen gefaciliteerd worden.

Het routinematige (her)gebruik van gegevens uit ziekenhuisinformatiesystemen stelt eisen aan de kwaliteit en standaardisatie van de elektronisch verzamelde gegevens. Daarnaast moet de validiteit voor gebruik in automatische surveillance worden beoordeeld; de gegevens zijn immers met een ander doel vastgelegd en kunnen hierdoor een andere betekenis hebben. Diagnose- en ontslagcodes, die meestal worden vastgelegd voor epidemiologische of financiële doeleinden, zijn over het algemeen inferieur aan klinische gegevens voor het doel van surveillance.¹⁸ Daarnaast is borging van de kwaliteit van de ingevoerde gegevens en regulier onderhoud van data-extracties een voorwaarde om deze gegevens in de routinesurveillance op te nemen. Zo moeten wijzigingen in informatiesystemen ook doorgevoerd worden in de data-analyses en is periodieke controle van de volledigheid van de gegevens cruciaal om de validiteit van de resultaten te garanderen.

In de literatuur zijn ook surveillancesystemen beschreven die putten uit vrije tekstvelden zoals decursusnotities en radiologierapporten.¹⁹ De meerwaarde van dit 'tekst-mining' boven gegevens die beschikbaar zijn in gestructureerde velden is niet uitgebreid onderzocht, maar lijkt voor infectieregistratie beperkt te zijn. De complexiteit van dergelijke analyses maakt dat dit nog weinig wordt gebruikt in de dagelijkse praktijk.¹⁹

Data-infrastructuur voor geautomatiseerde surveillance

Het uitvoeren van geautomatiseerde registratie vergt daarnaast een ondersteunde digitale infrastructuur met een aantal functionaliteiten die handmatige stappen in het proces van registratie vervangen:

1. Inclusie van patiënten voor wie registratie moet worden uitgevoerd (noemer) door middel van automatische of bulkselectie, bijvoorbeeld op basis van operatiecodes of de aanwezigheid van centrale lijnen; hierbij dient rekening te worden gehouden met in- en exclusiecriteria.
2. Het creëren van een databank met gegevens uit het ziekenhuisinformatiesysteem en het hierop kunnen toepassen van een algoritme, bijvoorbeeld met een statistisch softwarepakket.
3. Een systematiek om op patiëntniveau - zonder individuele dossiers te openen - uitkomsten van het algoritme te registreren (volledig geautomatiseerd) of te beoordelen of handmatig statusonderzoek nodig is (semi-geautomatiseerd).
4. Een systematiek om voor patiënten met een (mogelijke) zorginfectie aanvullende gegevens te registreren, zoals confirmatie van de zorginfecties of risicofactoren.
5. De mogelijkheid om gegevens over geïncludeerde patiënten en geregistreerde infecties te extraheren (teller/noemer-data) alsmede gewenste gegevens voor case-mixcorrectie.

Deze digitale infrastructuur kan binnen of buiten het elektronisch ziekenhuisinformatiesysteem vormgegeven worden, bijvoorbeeld in specialistische programma's. In beide gevallen is nauwe samenwerking tussen medisch specialisten, deskundigen infectiepreventie en de beheerders van het elektronische patiëntendossier nodig, evenals regelmatig onderhoud en controle van het geheel van extractie en analyses.

Voorbeelden uit te praktijk

Semi-geautomatiseerde surveillance

Semi-geautomatiseerde surveillance van POWI is in een beperkt aantal ziekenhuizen de routine van surveillance geworden. Voor de surveillance van diepe POWI na onder andere heup- en knieprothesiologie, geïndstrumenteerde ingrepen aan de wervelkolom en openhartoperaties is semi-geautomatiseerde surveillance geïmplementeerd in het elektronisch ziekenhuisinformatiesysteem van het UMC Utrecht. Met gevalideerde algoritmen, gebaseerd op microbiologieresultaten, heroperaties, heropnames en antibioticumgebruik wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met een lage en hoge kans dat zij een POWI hebben ontwikkeld. Voor de surveillance na heup- en knieprothesiologie wordt hiermee een sensitiviteit van 100 procent ten opzichte van handmatige surveillance behaald, en een werklastreductie van 95 procent.²⁰ Met dezelfde gegevens wordt bij de cardiochirurgie een sensitiviteit gehaald van ongeveer 98 procent voor diepe POWI aan sternum én been, met een werklastreductie van 90 procent (ongepubliceerde data). Sinds de ingebruikname is de doorlooptijd van surveillance aanzienlijk verkort, en het streven is om terugkoppeling aan de klinici via een digitaal platform mogelijk te maken. Ook uit andere centra zijn er voorbeelden van semi-geautomatiseerde surveillance beschreven, zowel in de onderzoeksfase als na implementatie.^{21,22}

Volledig geautomatiseerde surveillance

In Denemarken vindt geautomatiseerde surveillance op landelijk niveau plaats binnen het HAIBA-programma.²³ Microbiologische resultaten, interventies, opnames, diagnose codes en antibioticumgebruik worden met unieke identificatienummers op landelijk niveau aan elkaar gekoppeld en op basis van algoritmes wordt een specifieke infectie vastgesteld. Hierbij wordt er geen statusonderzoek uitgevoerd en algoritmes zijn niet aangepast aan het specifieke ziekenhuis. Ter illustratie, het vaststellen van een diepe POWI na het plaatsen van een heupprothese vindt plaats op basis van een re-operatie plus ten minste twee positieve weefselkweken met hetzelfde micro-organisme. Validatie van deze algoritmes is gedaan ten opzichte van prevalentiedata (in tegenstelling tot incidentie); het is daarmee

niet geheel duidelijk hoe de gevonden incidentiecijfers zich verhouden tot de incidentie verkregen door handmatige surveillance.²⁴ Op een openbare website kan per ziekenhuis(afdeling) de incidentie van de betreffende infecties worden opgezocht. In hoeverre de rapportages binnen ziekenhuizen worden gebruikt voor kwaliteitsverbetering wordt niet beschreven.

In de Verenigde Staten wordt ook gewerkt naar volledig automatiseerbare surveillance, met de daarbij horende aanpassingen van definities.¹² Temeer omdat hier financiële consequenties worden verbonden aan de gerapporteerde incidentie van zorginfecties, wordt er veel waarde gehecht aan maximale standaardisatie. De volledige automatisering van surveillance heeft mogelijk wel negatieve consequenties voor de klinische acceptatie van de gemeten incidentie en het is gebleken dat automatisering op zichzelf geen garantie biedt voor vergelijkbaarheid van data.¹¹

Knelpunten en uitdagingen bij implementatie

Er zijn nog wel enkele omstandigheden die de grootschalige implementatie van geautomatiseerde surveillance hinderen. Gegevens uit elektronische ziekenhuisinformatiesystemen zijn niet altijd goed toegankelijk en vaak niet gestandaardiseerd; veel ziekenhuizen beschikken niet over een centrale 'clinical data warehouse' waar klinische gegevens routinematig opgevraagd kunnen worden. Informatie moet dan uit meerdere bronnen bij elkaar gezocht worden, hetgeen data-management en onderhoud bemoeilijkt. Daarnaast is binnen afdelingen infectiepreventie vaak niet de specialistische kennis aanwezig om de gegevens te verkrijgen en analyseren. Specialistische softwarepakketten kunnen afdelingen wel ondersteunen. Daarnaast bemoeilijken periodieke wijzigingen in ziekenhuisinformatiesystemen de extractie van (historische) gegevens en daarmee de validatie en implementatie van algoritmen. De toenemende aandacht voor (her)gebruik van elektronisch opgeslagen gegevens en de wens om registratielast te verminderen zal hopelijk leiden tot verbeteringen in digitale infrastructuur.²⁵ Hierbij is adequate standaardisatie, eenheid van taal en goed onderhoud van de systemen cruciaal om een duurzame omslag naar geautomatiseerde surveillance mogelijk te maken.

Bovendien kunnen mogelijkheden, afhankelijk van de opzet van grootschalige infrastructuur, worden beperkt door de nieuwe Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Ten aanzien van de inhoudelijke inrichting van geautomatiseerde surveillance zijn er nog openstaande vragen; er moet een keuze worden gemaakt in de mate van automatisering (semi- of volledig geautomatiseerd), de gebruikte databronnen, het zo nodig aanpassen van definities en de mogelijkheid tot case-mixcorrectie op basis van elektronisch verkregen gegevens. Bestaande systemen zijn veelal ontwikkeld in een enkel ziekenhuis en ze zijn daarmee divers in doelstelling en inhoud. In hoeverre systemen toepasbaar zijn in andere klinieken moet nog onderzocht worden.

Om de overstap naar geautomatiseerde surveillance te ondersteunen wordt in samenwerking met PREZIES onderzoek gedaan naar de toepasbaarheid en validiteit van het semi-geautomatiseerde surveillance model voor diepe POWI na heup- en knieprothesiologie in verschillende Nederlandse ziekenhuizen. Daarnaast loopt een Europees multicenteronderzoek naar de mogelijkheden voor prospectieve ontwikkeling van surveillance-algoritmen en naar de mogelijkheden van standaardisatie tussen ziekenhuizen.

Conclusie

Geautomatiseerde surveillance van zorginfecties op basis van routinematig opgeslagen gegevens in ziekenhuisinformatiesystemen heeft de potentie om de kwaliteit van infectieregistratie te verbeteren en de registratielast te verminderen. Hiertoe is de elektronische beschikbaarheid van hoogwaardige klinische gegevens en de juiste digitale infrastructuur noodzakelijk. Toekomstig onderzoek zal de kennis vergroten over de toepasbaarheid van geautomatiseerde surveillance op lokaal en grootschaliger niveau. Het versterken van kennis over deze methoden en het vaststellen van een gezamenlijke visie op geautomatiseerde surveillance is nodig om ziekenhuizen te ondersteunen bij het ontwikkelen van kwalitatief hoogwaardige systemen, het doelmatig inzetten van beschikbare middelen en het borgen van de vergelijkbaarheid van resultaten tussen ziekenhuizen.

Referenties

1. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med*. 2016;13:e1002150.
2. ECDC. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011 - 2012. 2013.
3. Lambert ML, Silversmit G, Savey A, et al. Preventable proportion of severe infections acquired in intensive care units: case-mix adjusted estimations from patient-based surveillance data. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:494-501.
4. Schippers EI, van Rijn RJ, Dijkema AM, Mansveld WJ. Kamerbrief 'Aanpak Antibioticaresistentie'. 2015. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2015/06/24/kamerbrief-over-aanpak-antibioticaresistentie>.
5. Geubbels EL, Nagelkerke NJ, Mintjes-De Groot AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Grobbee DE, De Boer AS. Reduced risk of surgical site infections through surveillance in a network. *Int J Qual Health Care*. 2006;18:127-33.
6. Haut ER, Pronovost PJ. Surveillance bias in outcomes reporting. *JAMA*. 2011;305:2462-3.
7. Schroder C, Behnke M, Gastmeier P, Schwab F, Geffers C. Case vignettes to evaluate the accuracy of identifying healthcare-associated infections by surveillance persons. *J Hosp Infect*. 2015;90:322-6.
8. Lin MY, Woeltje KF, Khan YM, et al. Multicenter Evaluation of Computer Automated versus Traditional Surveillance of Hospital-Acquired Bloodstream Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:1483-90.
9. Russo PL, Shaban RZ, Macbeth D, Carter A, Mitchell BG. Impact of electronic healthcare-associated infection surveillance software on infection prevention resources: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*. 2018;99:1-7.
10. Woeltje KF. Moving into the future: electronic surveillance for healthcare-associated infections. *J Hosp Infect*. 2013;84:103-5.
11. van Mourik MS, Perencevich E, Gastmeier P, Bonten MJ. Designing Surveillance of Healthcare-Associated Infections in the Era of Automation and Reporting Mandates. *Clin Infect Dis*. 2018;66:6.
12. Woeltje KF, Lin MY, Klompas M, Wright MO, Zuccotti G, Trick WE. Data requirements for electronic surveillance of healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:1083-91.
13. van Mourik MS, Groenwold RH, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Solinge WW, Troelstra A, Bonten MJ. Automated detection of external ventricular and lumbar drain-related meningitis using laboratory and microbiology results and medication data. *PLoS One*. 2011;6:e22846.
14. Streefkerk HR, Lede IO, Eriksson JL, et al. Internal and External Validation of a Computer-Assisted Surveillance System for Hospital-Acquired Infections in a 754-Bed General Hospital in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1355-60.
15. De Bruin JS, Seeling W, Schuh C. Data use and effectiveness in electronic surveillance of healthcare associated infections in the 21st century: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21:942-51.
16. Wiens J, Shenoy ES. Machine Learning for Healthcare: On the Verge of a Major Shift in Healthcare Epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2018;66:149-53.
17. Rajkomar A, Oren E, Chen K, et al. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. *Digital Medicine* 2018;1.

18. van Mourik MS, van Duijn PJ, Moons KG, Bonten MJ, Lee GM. Accuracy of administrative data for surveillance of healthcare-associated infections: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5:e008424.
19. Branch-Elliman W, Strymish J, Kudesia V, Rosen AK, Gupta K. Natural Language Processing for Real-Time Catheter-Associated Urinary Tract Infection Surveillance: Results of a Pilot Implementation Trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015:1-7.
20. Sips ME, Bonten MJM, van Mourik MSM. Semiautomated Surveillance of Deep Surgical Site Infections After Primary Total Hip or Knee Arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:732-5.
21. Pindyck T, Gupta K, Strymish J, et al. Validation of an electronic tool for flagging surgical site infections based on clinical practice patterns for triaging surveillance: Operational successes and barriers. *Am J Infect Control*. 2017.
22. Perdiz LB, Yokoe DS, Furtado GH, Medeiros EA. Impact of an Automated Surveillance to Detect Surgical-Site Infections in Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1-3.
23. Serum Statens Institute. HAIBA. <https://miba.ssi.dk/haiba>. Accessed 09-01-2019.
24. Gubbels S, Nielsen J, Voldstedlund M, et al. National Automated Surveillance of Hospital-Acquired Bacteremia in Denmark Using a Computer Algorithm. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:559-66.
25. NFU. Registratie aan de bron: visie op documentatie en gebruik van zorggegevens 2013 - 2020. 2013.

Van reactief naar proactief: toepassingen van ICT-ondersteuning in de infectiepreventie

Wendy Bril, Saara Vainio, Matthijs Tersmette

Samenvatting

Infectiepreventie in het ziekenhuis heeft als doel het voorkomen van zorggerelateerde infecties en het voorkomen van verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). In dit artikel wordt ingegaan op de informatiebehoefte en automatisering van de werkprocessen van de deskundige infectiepreventie (DI) bij het bestrijden van uitbraken en de surveillance van BRMO en andere overdraagbare pathogene micro-organismen.

Als eerste is geanalyseerd welke data nodig zijn en hoe deze data digitaal beschikbaar zijn te maken. Vervolgens is in kaart gebracht welke stappen van de verschillende werkprocessen zijn te automatiseren en hoe data gepresenteerd moeten worden. In samenwerking met een externe softwareleverancier is een nieuwe softwareapplicatie ontwikkeld voor ICT-ondersteuning van de afdeling Infectiepreventie.

Vervolgens is de softwareapplicatie geïmplementeerd, waarmee data uit verschillende bronssystemen overzichtelijk zijn samengebracht en voorheen handmatige administratieve werkzaamheden zijn geautomatiseerd. Belangrijke werkprocessen van de DI, zoals het verwerken van laboratoriumuitslagen en de uitvoering van contactonderzoeken, zijn grotendeels geautomatiseerd. Door automatisch gegeneerde meldingen is de DI in staat snel te reageren op nieuwe informatie. Naast tijdwinst worden er nog andere voordelen, ervaren zoals een goede borging van de taken en een verbeterde overdracht binnen het team van DI's.

Summary

Hospital infection control programs aim at preventing hospital-acquired infections and spreading of highly resistant micro-organisms (HRMO) or communicable diseases. Here we describe our experience in the automation of information

supply and work processes of the Infection Control Practitioners (ICP) in outbreak management and HRMO surveillance. First, we analysed which data were needed and how they could be made digitally available. Second, we evaluated the steps in the ICP work processes in terms of suitability for automation. An external software provider was engaged to build a new ICT application. In this application data from different sources are combined and displayed in a practical fashion. Many of the core tasks of the ICPs, such as processing of culture results and contact tracking have to a large extent been automated. A notification is automatically generated when new relevant results become available, allowing the ICPs to react promptly and timely. The implementation of this application has resulted not only in improved efficiency and time saving, but also in better transfer of information within the ICP team and secured execution of necessary tasks.

Inleiding

De afdeling Infectiepreventie in het ziekenhuis heeft als doel het voorkomen van zorggerelateerde infecties en het voorkomen van verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). Goede infectiepreventie is grotendeels afhankelijk van hygiënisch werken door alle zorgverleners. Kerntaken van de deskundige infectiepreventie (DI) zijn het opstellen en implementeren van hygiëneprotocollen, het (bij)scholen van alle medewerkers en het toetsen op naleving van het infectiepreventiebeleid. Een DI gaat naar de

St Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, W.S. Bril, deskundige infectiepreventie, S.J. Vainio, arts-microbioloog, M. Tersmette, arts-microbioloog. Correspondentieadres: W.S. Bril (w.bril@antoniusziekenhuis.nl).

zorgverleners toe om te kijken hoe er gehandeld wordt en hoe dit nog verder is te verbeteren. Daardoor is de DI een gesprekspartner voor verschillende disciplines en zichtbaar voor de gehele organisatie. Bij uitbraken neemt de DI samen met de arts-microbioloog het initiatief om de actuele situatie in kaart te brengen en om met interventies verdere verspreiding te stoppen.

Om een adequaat infectiepreventiebeleid op te stellen en de juiste maatregelen te implementeren heeft de DI inzicht nodig in de bronnen en verspreidingsroutes van micro-organismen, en een goed overzicht van patiënten die een verhoogd risico hebben om besmet te raken.

Maatregelen

- Registratie van zorginfecties door incidentie- of prevalentieonderzoek kan aanleiding geven tot het opstarten van verbetertrajecten om het infectiepercentage te verlagen. Patiënten die bijvoorbeeld een operatie ondergaan, hebben een verhoogd risico op het ontstaan van een wondinfectie. Door meer inzicht in de prevalentie van postoperatieve wondinfecties kunnen interventies worden gedaan om deze complicatie te voorkomen.
- Daarnaast richt het werk van de DI zich op het voorkomen van verspreiding van overdraagbare pathogene micro-organismen (bijvoorbeeld het norovirus) en het voorkomen van verspreiding van BRMO onder patiënten. Naleving van de basishygiëneprotocolen zoals handhygiëne-, kleding- en schoonmaakprotocol, wordt aangevuld met extra isolatiemaatregelen om verspreiding van schadelijke micro-organismen te voorkomen. Bij een goed isolatiebeleid hoort scholing van de zorgverleners in de verschillende isolatievormen en het correct gebruik van hulpmiddelen en gesluisde kamers. Registratie van patiënten die (mogelijk) een BRMO bij zich dragen is belangrijk om verspreiding van BRMO te voorkomen. BRMO-dragers worden gevlagd (gelabeld) in het elektronisch patiëntendossier (EPD), zodat ook bij heropname direct de juiste isolatie wordt toegepast. Bij binnenkomst in het ziekenhuis wordt met een vragenlijst het risico op BRMO-dragerschap vastgesteld bij alle patiënten. Om onnodige isolaties te voorkomen wordt het overzicht van (verdachte) BRMO-dragers en hun kweekstatus up-to-date gehouden.

- Wanneer bij een patiënt onverwacht een overdraagbaar pathogeen micro-organisme of een BRMO wordt aangetroffen, worden alle contactpatiënten in kaart gebracht om na te gaan of er overdracht heeft plaatsgevonden. Als er zich onverhoopt een uitbraak voordoet, voert de DI een bron- en contactonderzoek uit om besmettingsroutes te onderzoeken en verdere verspreiding te voorkomen. Maatregelen bij een uitbraak kunnen zich ook richten op het voorkomen van besmettingen van de medewerkers zelf (als er sprake is van bijvoorbeeld MRSA of scabiës). Ook andere zorginstellingen (andere ziekenhuizen, verpleeghuizen, GG&GD) kunnen er betrokken bij zijn.

Met de toenemende antibioticumresistentie en een groeiende belangstelling voor patiëntveiligheid, is er meer aandacht voor infectiepreventie in de zorg. Dit leidt tot een uitbreiding van het takenpakket van de DI in een tijd waarin er juist een tekort is aan opgeleide DI's in Nederland. Naast het opleiden van nieuwe DI's en het herverdelen van taken (bijvoorbeeld door inzet van Contactpersonen Infectiepreventie, Infectiepreventieverpleegkundigen of -assistenten) kan er een efficiëntieslag worden gemaakt door betere ICT-ondersteuning op het werkterrein van de DI. In dit artikel wordt ingegaan op de informatiebehoefte en automatisering van het werkproces van de DI bij surveillance van (multiresistente) micro-organismen en uitbraken. De rol van automatisering bij registratie van zorginfecties (POWI, lijnsepsis) blijft hier buiten beschouwing.

Uitgangssituatie (vóór automatisering)

Het St. Antonius Ziekenhuis is een topklinisch ziekenhuis gespecialiseerd in hart- en vaatziekten, kanker en longziekten. Het ziekenhuis bestaat uit acht locaties met 750 bedden. Er vinden 43.000 opnames per jaar plaats en er werken ruim 5500 medewerkers. Op twee hoofdlocaties vinden de klinische opnames plaats en op beide locaties is een microbiologisch laboratorium aanwezig. De afdeling Infectiepreventie is een integraal onderdeel van de afdeling Medische Microbiologie en Immunologie.

Ten tijde van het besluit om een infectiepreventiesoftware-applicatie (IP-applicatie) te ontwikkelen werden patiëntengegevens geregistreerd in het

ziekenhuisinformatiesysteem (ZIS), het elektronisch patiëntendossier (EPD) en andere specifieke deelsystemen voor onder andere het OK-complex en laboratoria. Niet alle benodigde patiëntengegevens waren echter voor de DI volledig inzichtelijk omdat niet alle gegevens digitaal waren vastgelegd en de informatie verspreid was over verschillende bronssystemen. De opnamehistorie van patiënten die verplaatst werden naar een andere kamer was bijvoorbeeld niet volledig beschikbaar en dat belemmerde de uitvoering van contactonderzoeken waarbij kamergenoten van een indexpatiënt in kaart moesten worden gebracht. Informatie over BRMO-dragers en isolaties stond in verschillende datasystemen (ZIS/EPD, LIMS), waardoor het bijhouden van een overzicht van gevlagde patiënten en actuele isolaties een bewerkelijk en handmatig proces was dat werd uitgevoerd in een aparte database. Omdat het vanuit het LIMS niet mogelijk is om een signaal af te geven wanneer bij een BRMO-drager een negatieve controlekweek wordt uitgeslagen, werd de kweekstatus van BRMO-dragers gemonitord door het herhaaldelijk nakijken van laboratoriumuitslagen.

Bij een langdurige VRE-uitbraak (2012-2013) in ons ziekenhuis bleek het veel inspanning te kosten om tijdens het verloop van de uitbraak overzicht te houden op alle contactpatiënten. Het opzoeken van contactpatiënten en het samenvoegen van meerdere ringonderzoeken werd grotendeels handmatig gedaan. Bij de uitbraak waren duizenden contactpatiënten betrokken die door extra ingehuurde medewerkers een voor een werden gevlagd in het EPD. In een Excellijst werden handmatig de uitslagen van controlekweken van alle contactpatiënten bijgehouden en een actueel overzicht ontbrak van het percentage contactpatiënten dat nog niet gecontroleerd was. Er was ook weinig informatie beschikbaar om tijdens de uitbraak besluitvorming te ondersteunen, zoals inzicht in het aantal (geplande) heropnames en polibezoeken van de betrokken patiënten. Door alle handmatige administratieve werkzaamheden, bleef er weinig tijd over voor de DI om naar zorgverleners toe te gaan voor extra scholing en audits.

Probleemstelling

In het dagelijks werk van de DI was er sprake van administratieve rompslomp en onvoldoende zicht op de actuele stand van zaken, met als risico dat een uitbraak niet tijdig werd gesignaleerd en bestreden. Informatie stond verspreid in meerdere bronssystemen en benodigde data waren incompleet. Er werd gewerkt met aparte lijsten en documenten, waardoor een goede overdracht en het afstemmen van taken binnen het team werden belemmerd. De veelheid van administratieve werkzaamheden ging ten koste van de tijd voor andere taken.

Doelstelling

Voor de surveillance van overdraagbare pathogene micro-organismen en BRMO moet de afdeling Infectiepreventie de beschikking hebben over adequate ICT-ondersteuning. Informatie over patiënten met (verhoogd risico op) dragerschap, moet snel digitaal beschikbaar zijn waarbij relevante kweekresultaten automatisch worden verwerkt en geregistreerd. Bij een contactonderzoek zou een lijst van contactpatiënten en een actueel overzicht van lopende contactonderzoeken beschikbaar moeten zijn. Alleen dan kunnen risico's op verspreiding van micro-organismen tijdig worden herkend.

Aanpak

Naar aanleiding van onze ervaringen met de VRE-uitbraak zijn wij een verbetertraject gestart in samenwerking met een externe softwareleverancier (Softmedex) en is een nieuwe applicatie ontwikkeld (MICORE, www.softmedex.com/micore). Als eerste is in kaart gebracht welke gegevens nodig zijn, uit welke bronnen die komen en hoe data zijn uit te wisselen door middel van (real-time) koppelingen. Hierbij is ook gekeken naar welke aanvullende informatie door de DI zelf wordt toegevoegd en welke gegevens door de afdeling Infectiepreventie worden gedeeld met andere systemen. Vervolgens zijn verschillende werkprocessen geanalyseerd om in kaart te brengen welke stappen geautomatiseerd zijn uit te voeren en welke data automatisch zijn te verwerken. Daarnaast is bekeken op welke wijze gegevens het beste zijn te presenteren om de werkprocessen zo goed mogelijk te ondersteunen.

Tabel 1. Data-uitwisseling met andere systemen.

Binnenkomende gegevens	Uitgaande gegevens
Patiëntidentificatie (naam, geboortedatum, geslacht)	Consult (patiëntspecifiek advies)
Opnamegegevens (afdeling/kamer/bed, verplaatsingen, opnameherkomst, ontslagbestemming)	EPD-label (standaardadvies controlekwaken en extra voorzorgsmaatregelen)
Isolatie (type, start- en stopdatum)	Isolatie (type, start- en stopdatum)
Laboratoriumuitslag (MML, KCL)	Brief (contactonderzoek)
Poli-afspraken, operatie	

Resultaten

Beschikbaarheid van data

Een nieuwe softwareapplicatie is ontwikkeld met verschillende modules om de werkprocessen voor infectiepreventie te ondersteunen en met uitwisseling van data met andere bronsystemen (*tabel 1*). In de IP-applicatie zijn gegevens uit andere bronnen te combineren en ook kan de DI zelf eigen informatie (adviezen, conclusies et cetera) toevoegen. De softwareapplicatie is het nieuwe bronsysteem voor de vlagstatus van (verdachte) BRMO-dragers inclusief hun kweekstatus. De DI beschikt nu over overzichten die automatisch worden aangevuld met nieuwe gegevens, zoals een overzicht van alle opgenomen patiënten met isolatieverpleging en een overzicht van alle BRMO-dragers, waarbij gefilterd kan worden op bijvoorbeeld patiënten met een bepaald aantal negatieve controlekwaken (afgenomen na de laatste positieve bevinding). Door gecombineerde gegevens en het gebruik van zoekfilters is eenvoudig te zien of op een bepaalde afdeling in een gestelde tijdsperiode dragers van een specifiek micro-organisme waren opgenomen. De functionaliteit 'Bron- & contactonderzoek' voorziet in een grafisch overzicht van de opnamehistorie van alle positieve patiënten en een automatisch gegenereerde lijst van alle contactpatiënten met hun laboratoriumuitslagen en hun relatie tot de positieve patiënt(en). Indien een

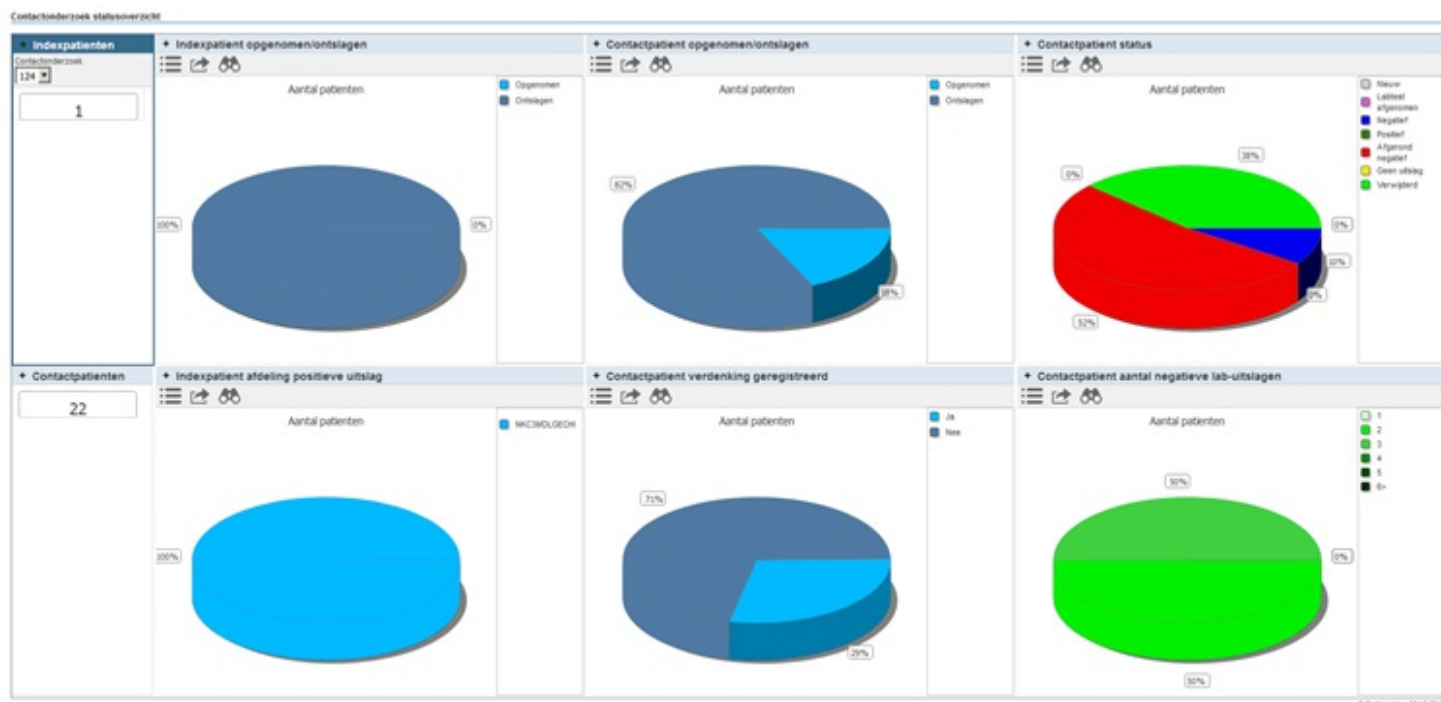
contactpatiënt positief wordt getest, wordt de lijst van contactpatiënten uit het vervolcontactonderzoek (tweede ringonderzoek) automatisch samengevoegd met de initiële contactpatiëntenlijst.

De IP-applicatie bevat een geïntegreerde Business Intelligence-module waarmee gedetailleerde analyses en dashboards kunnen worden gemaakt. Zo is een dashboard gemaakt met een meerjarenoverzicht van nieuwe BRMO-dragers en een dashboard om het jaarlijkse influenzaseizoen te volgen. Een ander dashboard toont per contactonderzoek de status van het onderzoek met onder andere het percentage gekweekte contactpatiënten (*figuur 1*). Naast vakinhoudelijke data kan uit de applicatie ook managementinformatie worden gehaald over de dienstverlening door de afdeling Infectiepreventie, bijvoorbeeld over het jaarlijks aantal contactonderzoeken en consulten.

Ondersteuning van werkprocessen

In de IP-applicatie zijn de standaardwerkprocessen zoveel mogelijk geautomatiseerd. Zo wordt een eerste BRMO-positieve laboratoriumuitslag bij een patiënt automatisch herkend en geregistreerd en leidt dit vervolgens automatisch tot een vlag in het EPD en de registratie van de bijbehorende isolatievorm. Een relevante negatieve laboratoriumuitslag kan leiden tot het automatisch afsluiten van een (preventieve) isolatie. Ook andere informatie, bijvoorbeeld een ontslagbericht of het verstrijken van een ingestelde tijdsperiode,

Figuur 1. BI-dashboard contactonderzoek.



is te gebruiken voor het automatisch beëindigen van isolaties. Wij hebben ingesteld dat bij patiënten met influenza de isolatie automatisch na vier dagen wordt beëindigd, waardoor onnodige isolatiedagen in het griepseizoen zijn te voorkomen. Grote tijdwinst wordt behaald door de automatisering van het werkproces op groepsniveau. In een contactonderzoek kan in één handeling bij een groep contactpatiënten tegelijkertijd een label worden aangebracht in het EPD of een informatiebrief worden aangemaakt.

De IP-applicatie maakt van belangrijke gebeurtenissen een melding of taak en brengt dit onder de aandacht van de DI. Het is niet meer nodig om zelf op zoek te gaan naar belangrijke informatie; informatie wordt automatisch in een overzicht gepresenteerd. De DI ontvangt een melding als bijvoorbeeld een nieuwe patiënt BRMO-positief is getest of als een bepaalde BRMO vaker dan gemiddeld in het ziekenhuis bij patiënten wordt aangetroffen. Meldingen en taken worden door de DI geregistreerd als afgehandeld en het is daardoor inzichtelijk voor de andere collega's welke werkzaamheden nog gedaan moeten worden.

Gevolgen van de implementatie van de IP-applicatie

Op de afdeling Infectiepreventie in het St Antonius Ziekenhuis is samen met een externe softwareleverancier een nieuwe IP-applicatie ontwikkeld

waarmee data uit verschillende bronssystemen overzichtelijk zijn samengebracht en voorheen handmatige administratieve werkzaamheden zijn geautomatiseerd. De DI heeft inzage gekregen in automatisch gegenereerde overzichten met actuele patiëntgegevens en kan patiëntoverstijgende analyses maken om adviezen te onderbouwen. Belangrijke werkprocessen van de DI, zoals de uitvoering van contactonderzoeken, zijn grotendeels geautomatiseerd, waardoor er meer tijd overblijft voor andere kerntaken in het ziekenhuis. Automatisch gegenereerde meldingen in de IP-applicatie zorgen ervoor dat de DI adequater en eerder kan reageren op nieuwe situaties en hierdoor bijvoorbeeld onnodige isolatiedagen kan voorkomen. Automatisering van de werkzaamheden leidde tot een meer uniforme werkwijze van de het team van DI's met een betere borging van de taken, een efficiëntere dienstoverdracht en ook een eenduidige advisering aan de zorgverleners.

In het verbeterproject is gebleken dat automatisering van infectiepreventie zeer goed mogelijk is. Belangrijke randvoorwaarden hierbij zijn de beschikbaarheid van digitale data, koppelingen met databronnen en een goede samenwerking met de ICT-afdeling voor het beheer van de koppelingen. Voor het automatische verwerken van laboratoriumuitslagen is het essentieel gebleken dat het laboratoriuminformatiesysteem rationeel is

ingericht en data kan aanleveren in gestructureerde berichten. Als microbiologische laboratoriumuitslagen worden gerapporteerd in een gestandaardiseerd (HL7) bericht met een eenduidig gebruik van termen en waarden (Eenheid van Taal), biedt dat mogelijkheden voor verfijning bij geautomatiseerde verwerking van de uitslagen. Naast beschikbaarheid van data is een gedetailleerde kennis van de dagelijkse werkprocessen van de DI belangrijk. Tijdens het project zijn verschillende functionaliteiten van de IP-applicatie getest in de dagelijkse praktijk en deze ervaringen zijn gebruikt bij de verdere ontwikkeling en verfijning van de software-applicatie.

Anderhalf jaar nadat de IP-applicatie in gebruik is genomen, werd in het St Antonius ziekenhuis een nieuw EPD geïmplementeerd. Dit nieuwe EPD verving verschillende bronsystemen in het ziekenhuis en bood meer gestructureerde datakoppelingen met onder meer een volledige opnamehistorie. Er werd besloten om de IP-applicatie naast het nieuwe EPD in stand te houden, omdat die voorziet in specifieke ICT-ondersteuning voor de afdeling Infectiepreventie voor de patiëntoverstijgende werkprocessen en de vergaande automatische verwerking van microbiologische laboratoriumuitslagen (inclusief die van niet-patiëntgebonden materialen). Naast een patiëntoverstijgende blik op infectiepreventie binnen het ziekenhuis vraagt de huidige BRMO-problematiek om een regionale aanpak over zorginstellingen heen. Het maken van afspraken over uniformering van termen voor begrippen is een belangrijke opdracht om de detectie en de bestrijding van uitbraken van BRMO het hoofd te bieden.

Dankwoord

Dank aan de heer P. Geytenbeek, Softmedex Solutions bv, voor het kritisch meedenken en de waardevolle adviezen.

Epidemioloog, data scientist, data-analist, ... Wat is de rol van een data-expert in het medisch-microbiologisch laboratorium?

Matthijs Berends, Sjoerd Euser, Erwin Hassing, Eric Hazenberg, Malou Juurlink, Yvonne Roelofs, Martijn van Rooijen, Dennis Souverein, Peter Terporten, Mark Tinga, Anne Voor in 't holt, Ingrid van Weerdenburg, Judith Fonville

Samenvatting

In medisch-microbiologische laboratoria in Nederland is in toenemende mate een vraag naar inhoudelijke data-analyse zichtbaar. Als een organisatie datagedreven wil kunnen opereren, is het nodig te beschikken over kwalitatief goede data, een juist ingerichte structuur en een data-expert met vakinhoudelijke kennis. 'Data-expert' is hier een overkoepelende term voor functies als epidemioloog, data scientist en data-analist. In dit artikel bieden wij een handreiking aan laboratoria en ziekenhuizen die een dergelijke professional willen aantrekken, zodat geen schaap-met-vijfpoten-situatie ontstaat. Complexe analyses zijn pas mogelijk wanneer er een goed personeel fundamenteel aanwezig is en de organisatie haar data op orde heeft.

Naast deze randvoorwaarden beschrijven we de impact van datagedreven medische microbiologie. Dit doen we door voorbeelden te presenteren waarin data-experts in verschillende medische microbiologie laboratoria in Nederland het mogelijk hebben gemaakt om nieuwe laboratoriumprocessen te evalueren, antibioticumresistentie te monitoren, therapiekeuze te ondersteunen, spiegelinformatie terug te koppelen, kwaliteit te waarborgen, en surveillance en infectiepreventie mogelijk te maken. Wanneer de data-expert optimaal wordt benut, als integraal onderdeel van de medische microbiologie, kan deze een grote bijdrage leveren aan verbeterde kwaliteit van zorg, lagere kosten en klantenbinding.

Summary

There is a growing need for data analysis in medical microbiological laboratories in the

Netherlands. However, an organisation can only be data-driven if supported by high-quality data, appropriate organisational and IT structures, and of course the presence of a knowledgeable data expert. 'Data expert' is an umbrella term covering the differing work packages of epidemiologists, data scientists, and data analysts. We offer guidance and expectation management for laboratories that would like to recruit such professionals, to mitigate the risk of listing impossible job profiles. After all, complex analyses are only possible with appropriate support and a good data-mindset in the organisation.

Furthermore, this article describes the impact of

Stichting Certe Medische diagnostiek & advies, Groningen, M.S. Berends, medisch data-onderzoeker, E.E.A. Hassing, medisch data-analist; Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem, dr. S.M. Euser, klinisch epidemioloog en wetenschapscoördinator, dr. D. Souverein, klinisch epidemioloog; Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, E.H.L.C.M. Hazenberg, data- en informatiemanager; Isala, Zwolle, M. Juurlink, projectcoördinator IP LMMI; Stichting Izore Centrum Infectieziekten Friesland, Leeuwarden, Y.C. Roelofs, informatieanalist; IZ/Soapolikliniek en streeklaboratorium GGD Amsterdam, Amsterdam, dr. M. van Rooijen, datamanager en onderzoeker (post-doc); Maastricht UMC+, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht, P. Terporten, stafadviseur ICT / statistisch analist; Amphia Ziekenhuis, Kenniskern Infectiepreventie, Breda, dr. M.A.G.M. Tinga, reporting specialist; Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, dr. A.F. Voor in 't holt, klinisch epidemioloog; Radboud UMC, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, I. van Weerdenburg, data scientist; Stichting PAMM, Veldhoven, dr. J.M. Fonville, biomedisch informaticus. Correspondentie-adres: dr. J.M. Fonville (j.fonville@pamm.nl).

data-driven medical microbiology. To this end, a series of examples from data experts in medical microbiology laboratories in the Netherlands is presented. These include the use of data to study new laboratory process flows, to monitor antibiotic resistance, to inform optimal therapeutic choices, to provide feedback on diagnostic practices, to guarantee quality, and to support surveillance and infection prevention efforts. If the data expert is embraced by the medical microbiology laboratory and organisation, this professional will prosper and make substantial contributions to improved quality of healthcare, lower costs, and increased customer satisfaction.

Inleiding

"Tijdens het antibiotic stewardshipoverleg kwam de vraag of we van combinatie A+B als empirische therapie over moeten stappen naar A-monotherapie." "Op een congres hoorde ik laatst dat kweken op gonokokken vaak negatief zijn, ik vroeg me af of er een relatie is tussen positiviteit van kweek en Cq-waarde van de PCR?" "Is het mogelijk om de SWAB-richtlijn die op NethMap/ECDC gebaseerd is, te vergelijken met onze daadwerkelijke regionale epidemiologie en wijken de huidige behandelrichtlijnen daar sterk van af?" "Kunnen we het respiratoire seizoen voorspellen zodat we electieve operaties kunnen uitstellen tijdens de geanticipeerde griepgolf?" "Zouden we dragers van bijzonder resistente micro-organismen aan de poort kunnen identificeren met artificial intelligence?" Zomaar een greep uit de vragen die bij de data-expert van een medisch-microbiologisch laboratorium terechtkomen. Begrijpelijk, omdat in het kader van kwalitatief hoogwaardige, zinnige en zuinige diagnostiek zowel de behandelaar als de manager van stuurinformatie voorzien willen worden. Het is aan de data-expert om dergelijke informatie te genereren vanuit de data die verkregen zijn.

De medische microbiologie is een datarijk vakgebied: uit onze eigen databronnen blijkt dat er in Nederland per jaar circa 55.000 tot 75.000 testen per 100.000 inwoners verricht worden. Deze data worden vervolgens verrijkt, bijvoorbeeld door het samenvoegen van gemeten, intrinsiek bekende en afgeleide antibioticumresistenties. Veel pijlers in de medische microbiologie steunen op geaggregeerde en geanalyseerde laboratoriumgegevens, bijvoorbeeld: infectiepreventie(maatregelen),¹ de implementatie van regionale

zorgnetwerken,² antimicrobieel stewardship en diagnostisch steward-ship.³ Een laboratorium dat in plaats van een 'uitslagenfabriek' een betrouwbare partner in de zorgketen is, heeft kennis van zaken, is beschikbaar voor overleg en duiding, en denkt mee met de wensen van aanvragers op basis van datagestuurde informatie en expertise. Data-experts zijn hierin onmisbare partners die helpen om deze strategische visie op de rol en essentie van een microbiologisch laboratorium te kunnen realiseren, of dit lab zich nu binnen of buiten een ziekenhuis bevindt.

De vraag naar expertise om dergelijke analyses uit te kunnen voeren en de resultaten te kunnen interpreteren neemt sterk toe. We zien steeds meer laboratoria overgaan tot het werven en inzetten van een toegewijde data-expert. In dit manuscript illustreren we de inhoud en reikwijdte van deze nieuwe rol met een aantal voorbeelden. Tevens doen we een handreiking aan laboratoria die een data-expert willen aantrekken, door verschillende data-expertfuncties en randvoorwaarden te beschrijven.

Randvoorwaarden: data in het laboratorium

Complexe data-analyse is pas mogelijk wanneer aan de randvoorwaarden is voldaan, te weten: 1) de beschikbaarheid van kwalitatief goede data; 2) een data-minded organisatie en structuur; 3) een professional met de benodigde vakinhoudelijke kennis. In dit artikel hanteren we de overkoepelende term data-expert (zie *Kadertekst 1*).

1 .Kwalitatief goede data in het medisch-microbiologisch laboratorium

Kwalitatief goede data zijn ten minste gevalideerd en gestructureerd in een relationele database (zoals een datawarehouse). Een applicatiebeheerder is hierbij essentieel, omdat deze verantwoordelijk is voor de opslag en structurering van de gegevens in het laboratoriuminformatiesysteem (LIS). De datamanager zorgt vervolgens dat gegevens in een datawarehouse of vergelijkbare structuur komen, waarbij datanormalisatie is toegepast. Dit laatste houdt in dat er aparte tabellen zijn met bijvoorbeeld patiënten, aanvragers, orders en resultaten. Het is verstandig datastewardship, waarbij wordt gestuurd op de integriteit, kwaliteit en consistentie van data, expliciet als taak bij iemand te beleggen, bijvoorbeeld een ICT-architect. Gezamenlijk zorgt het team van

Kadertekst 1. Data-experts: what's in a name.

Voor dit artikel definiëren we verschillende data-expert functiena-men, met de bijbehorende vereiste competenties en werkzaamheden. Hoewel deze verschillende rollen elkaar kunnen overlappen, kan het hele wenspakket voor een data-expert van een laboratorium niet bij één persoon neergelegd worden.

Epidemioloog: een expert met vakinhoudelijke kennis over het voorkomen en verspreiden van ziekten (klinische epidemiologie) en ziekteverwekkers (microbiële epidemiologie). De epidemioloog kan studies uitvoeren en houdt zich bezig met surveillance, observaties, screening en voorspelling. Denk- en werkniveau: WO/WO+.

Data scientist (data-onderzoeker): een expert die naast analytisch modelleren kansen ziet om verschillende soorten grote complexe data te combineren en visualiseren. Een data-storyteller met vakinhoudelijke kennis die overtuigend inzichten kan delen en schakelt op alle niveaus in een organisatie. Denk- en werkniveau: WOWO+.

Data-analist: een expert die de organisatie van basisinformatie voorziet, bijvoorbeeld op het gebied van medische microbiologie en bedrijfsvoering. Deze persoon extrahert informatie uit het datawarehouse voor reguliere "tel en turf"-vragen, maakt rapportages en is de rechterhand van de business intelligence specialist, data scientist en epidemioloog. Denk- en werkniveau: HBO/HBO+.

Business intelligence specialist: een expert die de organisatie voorziet van (periodieke) stuurinformatie met een focus op bedrijfsvoering, processen en financiële aspecten. In tegenstelling tot voorgaande drie experts hoeft deze persoon minder medisch-vakinhoudelijk begrip te hebben. Denk- en werkniveau: HBO/HBO+.

Datamanager: een expert die aan de ICT-kant van de organisatie verantwoordelijk is voor de beschikbaarheid en integriteit van data, zodat deze gebruikt kunnen worden door een van bovenstaande data-experts. Deze databasebeheerder is thuis in datanormalisatie en -opslag. Denk- en werkniveau: HBO.

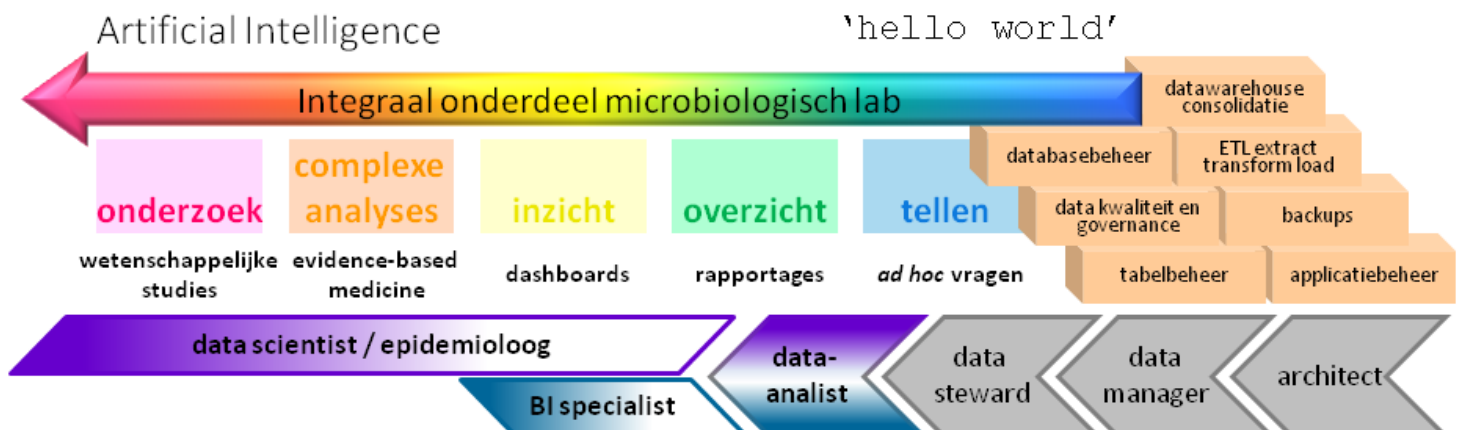
onder meer applicatiebeheerder, datamanager en architect ervoor dat data van begin af aan logisch worden vastgelegd, door het structureren van organisatieprocessen op data en door technisch beheer. Dit gebeurt in nauwe afstemming met de data-expert, als gebruiker van deze data. Pas als aan deze personele en eventuele infrastructurele (servers, software) randvoorwaarden is voldaan, kan een data-expert optimaal benut worden (figuur 1). Overigens kan het brede spectrum van alle mogelijke wensen en vraagstukken vanuit het laboratorium niet door één persoon worden opgelost: door progressieve inzet van data-analisten, business intelligence (BI) specialisten, en data scientists/epidemiologen kan een organisatie haar medisch-inhoudelijke analyses en bedrijfsinformatie naar een steeds hoger niveau tillen.

2. Dataminded organisatie en structuur

De impact van de data-expert valt en staat met de organisatie waarin deze actief is: een goede inbedding als integraal onderdeel van het laboratorium is essentieel. De data-expert schakelt namelijk met verschillende betrokken expertises om de data-analyse en implementatie van verkregen inzichten mogelijk te maken. Zo is voor medische vraagstukken een intensieve samenwerking met de artsen-microbioloog vereist, en waar nodig afstemming met de medisch-moleculair microbiologen of deskundigen infectiepreventie. En wanneer de effecten van nieuwe workflows of veranderingen in beleid op het diagnostisch proces worden bestudeerd, wordt ook samengewerkt met afdelingshoofden of een manager bedrijfsvoering.

De data-expert heeft bij voorkeur een

Figuur 1. Schematisch overzicht van de rollen en randvoorwaarden (bouwstenen) in een datagedreven medisch-microbiologische organisatie. De data-expert heeft als integraal onderdeel van het lab een nauwe samenwerking met medische staf, afdelingshoofden, en de afdeling ICT. Paars: medisch-inhoudelijk, blauw: bedrijfsinformatie, grijs: basis.



toegankelijke werkplek en vindt aansluiting door deelname aan verschillende werkoverleggen en presentaties. Een data-expert floreert namelijk wanneer enerzijds de organisatie actief meedenkt en kansen met data ziet en aangrijpt (de dataminded organisatie), en anderzijds de data-expert zodanig gepositioneerd is dat hij zelfstandig projecten kan initiëren in samenwerking met relevante partijen (de organisatiestructuur). Met dit tweerichtingsverkeer kan samen de goudmijn aan data omgezet worden naar zinnige, zuinige zorg.

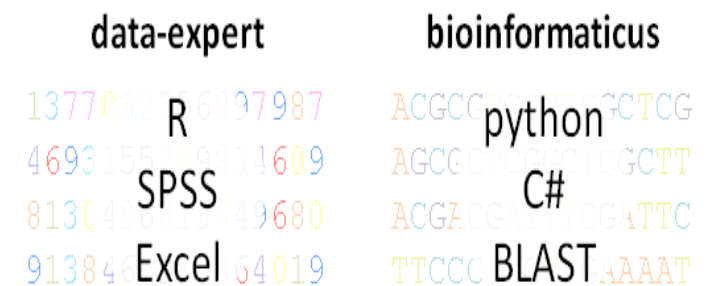
3. Data-expert met vakinhoudelijke kennis

Vakinhoudelijk kennis is essentieel voor een data-expert, zowel om te kunnen doorgronden wat de data betekenen, als om goede methodologie toe te kunnen passen. Zo is het voor analyse van empirische therapie nodig om alleen eerste isolaten van een genus/speciescombinatie per tijdperiode te includeren alvorens statistiek te bedrijven.⁴ Daarnaast moeten er regels voor intrinsieke en afgeleide resistenties worden ingezet en moet er juist omgegaan worden met isolaatkeuze op basis van bijvoorbeeld patiëntmateriaal of antibiogram. De data-expert is persoonlijk verantwoordelijk voor de analyses en rapporten die geproduceerd worden, en moet ervoor zorgen dat de bijbehorende interpretatie met nodige kanttekeningen door de relevante partijen goed wordt begrepen. De data-expert is daarom bij voorkeur sterk presentatievaardig en klantgericht. Affiniteit met statistiek en epidemiologie is onmisbaar om onjuiste (over)interpretatie van gegevens te voorkomen. Verkeerde interpretatie kan leiden tot

Kadertekst 2. De bio-informaticus.

Een bio-informaticus is een expert in de analyse en interpretatie van data die gegenereerd zijn in de moleculaire biologie en systeembio-logie. In de medische microbiologie gaat dit vooral om next generation sequencing (NGS) data, die worden gebruikt om stammen te typeren, onbekende verwekkers te identificeren en resistentiepatronen te zoeken. Voor het extraheren, bewerken, analyseren en interpreteren van genetische sequenties is bio-informatische kennis noodzakelijk^{5,6} (zie *figuur 2*). Omdat de implementatie van bio-informatica in de routinediagnostiek met vele uitdagingen gepaard gaat is er een Special Interest Group met actief forum opgericht voor NGS bio-informatici werkzaam in de Nederlandse medische microbiologie. Dit artikel richt zich verder specifiek op de data-expert.

Figuur 2. Voorbeeld van een toolbox van de data-expert (die zich vooral met getallen bezighoudt) en de bio-informaticus (die zich vooral met genetische sequenties bezighoudt). Hoewel deze professionals qua vaardigheden (zoals programmeren, analytisch denken en nauwgezet werken) op elkaar lijken, is de benodigde vakspecifieke kennis wezenlijk verschillend.



suboptimale zorg.

Naast de data-expert speelt ook de bio-informaticus een steeds grotere rol in de medische microbiologie. Hoewel deze termen ten onrechte soms door elkaar gebruikt worden, bedient deze professional een ander specialistisch domein binnen de medische microbiologie (zie *Kadertekst 2*).

Portfolio van de data-expert

Als aan de hierboven beschreven randvoorwaarden is voldaan, kan een data-expert op vele vlakken bijdragen aan de medische microbiologie. Ter illustratie volgt een aantal recente voorbeelden uit onze diagnostische laboratoria.

1. Evaluatie van de impact van een nieuwe test

De impact van een PCR-screeningsstap voor patiënten die verdacht worden van dragerschap van vancomycine-resistente enterokokken (VRE) in een ziekenhuis is onderzocht. Waar voorheen alle patiënten met het label 'VRE-verdacht' in isolatie de uitslagen van vijf opeenvolgende kweken moesten afwachten,⁷ kan nu 87 procent van de VRE-negatieve patiënten versneld uit de isolatie komen.⁸ Het reduceren van isolatiedagen is zowel gunstig voor de kwaliteit van de patiëntenzorg als voor de kosten voor het ziekenhuis. Het effect van het invoeren van deze workflow is na 16 maanden geëvalueerd in het Máxima Medisch Centrum: meer dan 650 patiënten hebben het nieuwe protocol doorlopen, waarbij ten minste 1700 isolatiedagen en bijbehorende kosten⁹ zijn

bespaard. De data-expert maakt het effect van dergelijke nieuwe of alternatieve procedures inzichtelijk.

2. Doorlooptijden en automatisering

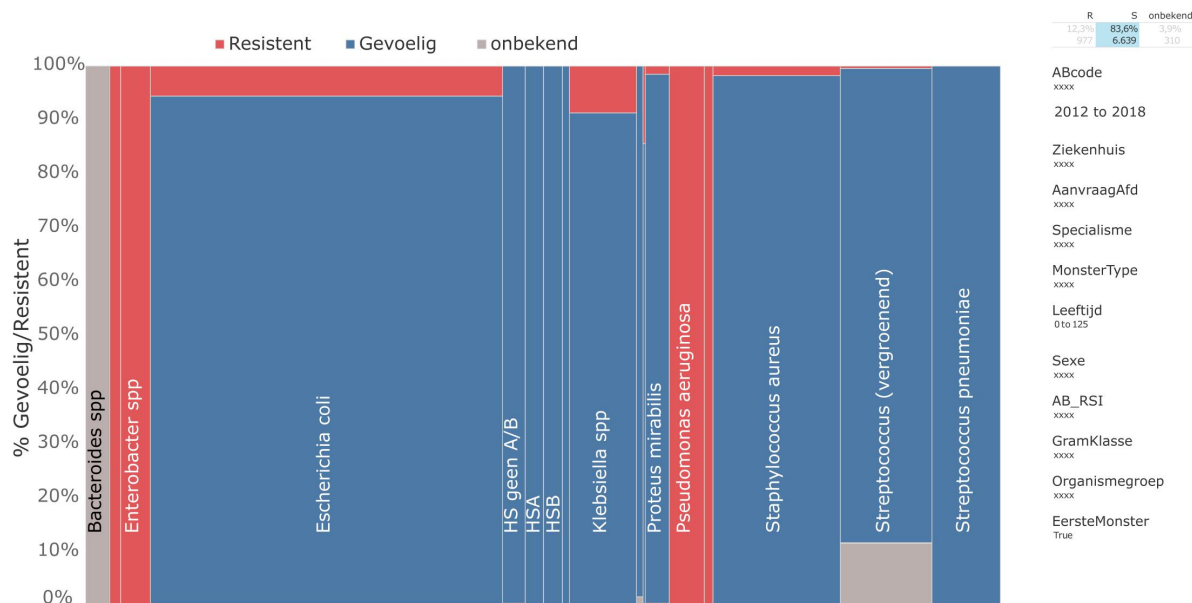
De SOA-polikliniek van de GGD Amsterdam kampt al langere tijd met een zorgvraag die de beschikbare overheidssubsidie overstijgt. Hierdoor kunnen niet alle cliënten tijdig van zorg worden voorzien. Door data slim in te zetten is hier ruimte gecreëerd: waar voorheen het testresultaat door de analist werd gecontroleerd, alle uitslagen door de arts-microbioloog werden geautoriseerd, en in de SOA-polikliniek de uitslagen nogmaals werden bekeken door een arts of verpleegkundige, is er nu een nieuwe procedure. Hierbij wordt na goedkeuring door de analist een groot deel van de negatieve uitslagen automatisch geautoriseerd. Vervolgens classificeert een algoritme in het patiëntendossier welke testuitslagen in aanmerking komen voor een automatische definitieve diagnose. Hierbij moet voldaan zijn aan de eisen dat 1) het systeem zelf berekend heeft welke laboratoriumtesten nodig zijn, 2) er geen handmatige aanpassingen hebben plaatsgevonden, 3) alle uitslagen negatief zijn, 4) geen hepatitis B- en/of C-diagnostiek aangevraagd is, en 5) dat er geen opmerkingen in het consult

geplaatst zijn. Bij ongeveer 60 procent van alle consulten met een negatieve uitslag wordt de diag-nose nu automatisch gesteld. Door het wegnemen van de tussenkomst van arts-microbioloog en SOA-polikliniek is de uitslag sneller bij de cliënt: de doorlooptijd van consult tot uitslag is voor negatieve monsters verlaagd van 66 naar 45 uur. Daarnaast wordt door het automatisch stellen van de diagnose de beschikbare capaciteit beter ingezet om aan de hoge zorgvraag te voldoen door het besparen van 1,5 werkbare uren van de verpleegkundige, waarin weer drie tot zes cliënten geholpen kunnen worden. Ten slotte is voor de 40 procent resterende negatieve diagnoses de medewerker er alert op dat niet aan bovenstaande condities voldaan is, en er dus extra overwegingen moeten worden meegenomen bij het vaststellen van de diagnose. Dit geeft ook een ongeplande kwaliteitsverbetering: afwijkingen van het protocol worden eerder opgemerkt en hersteld. Dit voorbeeld illustreert helder hoe de data-expert bijdraagt aan waardegedreven zorg.

3. Empirische therapie

Op maat verrichte antimicrobiële resistentie-analyse draagt bij aan een optimale empirische antibioticum-therapiekeuze.^{10,11} Dergelijke

Figuur 3. Voorbeeld van een interactief dashboard om empirische therapie te evalueren met selectiecriteria voor onder meer monstertype, patiëntkarakteristieken (leeftijd en geslacht), aanvragende instelling, afdeling en specialisme. Gemeten, afgeleide en intrinsieke resistenties worden meegenomen om het gewogen gemiddelde te bepalen: 83,6 procent gevoelig voor antibioticum x.



analyses door data-experts in het Jeroen Bosch Ziekenhuis en het Martini Ziekenhuis Groningen hebben geleid tot wijzigingen in het lokale empirisch beleid bij sepsis. Op dit moment wordt prospectief het effect geëvalueerd en daarnaast wordt in Groningen en Drenthe jaarlijks een bloedkweekglossy verstrekt aan alle ziekenhuizen met een overzicht van prevalentie en resistentie van gevonden verwekkers. Interactieve dashboards bij veel van onze centra faciliteren het proces door geanalyseerde resistentiedata toegankelijk en inzichtelijk te presenteren (figuur 3). De data-expert helpt ook met specifiek empirisch beleid voor een gerichte doelgroep. Zo heeft retrospectieve data-analyse recentelijk geleid tot een verandering in het empirisch beleid van de maatschap orthopedisch chirurgen van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven en Máxima Medisch Centrum bij prothese-infecties van flucloxacilline naar cefazoline, waardoor de verwachte patiëntenpopulatie die baat zou hebben gehad bij de nieuwe therapiekeuze stijgt van 65 naar 79 procent.¹²

4. Ontwikkeling van resistentie

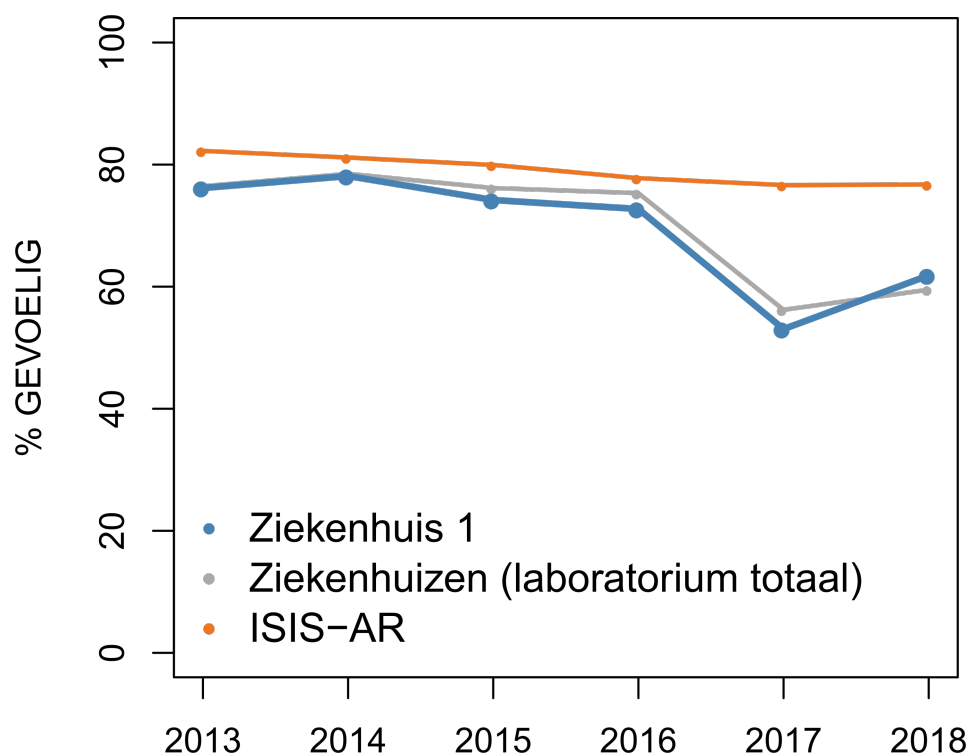
Sinds decennia is bekend dat het belangrijk is om veranderingen in antibioticumresistentie te

monitoren.^{13,14} Voor een goede duiding van dergelijke resistentiedata is (toegang tot) kennis van laboratorium-ontwikkelingen nodig, zodat de effecten van technische aanpassingen niet worden geïnterpreteerd als veranderingen in resistentiepatronen.¹⁵ In *figuur 4* worden resistentiedata getoond op zowel lokaal, regionaal als nationaal niveau. In overleg met de aanvrager worden afspraken gemaakt over de frequentie van dergelijke rapportages, en kunnen real-time de eigen resistentiedata en trendanalyse worden ingezien op dashboards. Hiervoor is een goede afstemming van definities noodzakelijk. In dit kader verwelkomt de data-expert ook toenemende standaardisering, zoals het gebruik van LOINC- en SNOMED CT-codes in het kader van het project Eenheid van Taal (zie het artikel Eenheid van Taal, [elders in dit nummer](#)).

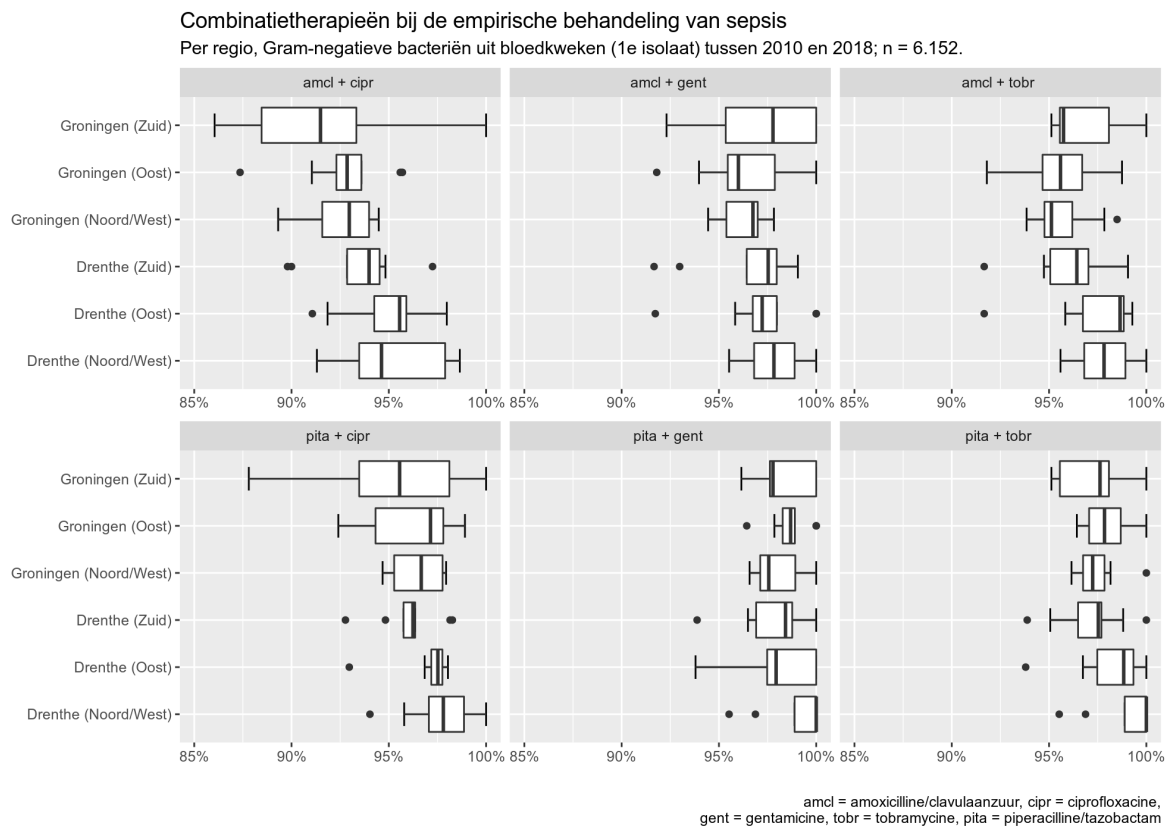
5. Evaluatie van regionale verschillen

De regionale zorgnetwerken antibioticumresistentie zijn opgericht met het doel te voorkómen dat resistente organismen zich door de zorgketen bewegen of nieuwe resistenties ontstaan, en om eventuele verspreiding te bestrijden op regionaal niveau.¹³ Naast de regionale aard van zorgketens en patiëntenstromen, kunnen ook de

Figuur 4. Percentage *Haemophilus spp.* gevoelig voor amoxicilline van 2013-2018. De correcte interpretatie van data over antibioticumresistentie vereist kennis van microbiële epidemiologie en het laboratoriumproces.



Figuur 5. Boxplot met gevoeligheid voor combinatietherapieën die empirisch gegeven worden bij sepsis. Hier zijn de antibiogrammen geanalyseerd van alle gramnegatieve bacteriën uit bloed tussen 2010 en 2018, waarbij alleen het eerste isolaat per patiënt per jaar is gerekend (n = 6152).



aanwezigheid en de resistentiepatronen van micro-organismen regionaal verschillen. Analyse van lokale laboratoriumgegevens is daarom onontbeerlijk. Zo toont *figuur 5* dat al tussen regio's die slechts 50 kilometer van elkaar liggen, grote verschillen waarneembaar zijn in gevoeligheid voor combinatietherapie bij de empirische behandeling van sepsis. Dit leidde tot therapiewijziging in een van de ziekenhuizen. Samenwerking van de data-experts met artsen-microbioloog en regionaal epidemiologisch consulenten (REC'ers) uit de zorgnetwerken is hierbij van grote toegevoegde waarde.

6. Spiegelinformatie over aanvraagdgedrag en uitkomsten van diagnostiek

Het gehele zorgveld is gebaat bij het rationeel en doelmatig aanvragen van diagnostiek. Tijdens diagnostisch toetsoverleg (DTO) wordt spiegelinformatie, door data-experts in kaart gebracht, gebruikt om verschillen in aanvraagdgedrag tussen artsen te reduceren en zinnige en zuinige zorg te stimuleren.¹⁶ Dergelijke terugkoppeling leidde in

de regio Kennemerland tot het advies om voor *Helicobacter pylori*-diagnostiek vaker de antigeentest op feces te doen in plaats van serologisch onderzoek. In het terugkerende DTO een jaar later was een duidelijk effect op het aanvraagdgedrag te zien waarbij vaker de voorkeur werd gegeven aan de antigeentest. Naast aanvragen kunnen ook uitkomsten van diagnostiek worden teruggekoppeld, en voorzien data-experts het DTO van antibioticumresistentie gegevens van de betreffende aanvragers.

Ook in de tweede lijn is spiegelinformatie onmisbaar: zo heeft het Jeroen Bosch Ziekenhuis suboptimale diagnostiek op een dashboard inzichtelijk gemaakt, waaronder gebrek aan compliance van bloedkweekafname-protocollen. Door deze gegevens inzichtelijk te maken en terug te koppelen naar afdelingen (zoals IC en Chirurgie), kunnen verwachtingen getoetst worden en interventies gestart. Overigens concludeerden we onlangs ook dat de hoeveelheid dubbeldiagnostiek, zowel in de eerste als tweede lijn, lager is dan verwacht.¹⁷

7. Antimicrobieel stewardship en A-teams

Antimicrobieel stewardship, ingesteld om het opgestelde antibioticumbeleid en voorschrijfgedrag te waarborgen, speelt in zowel verpleeghuiszorg als ziekenhuizen een belangrijke rol.^{18,19} De A-teams die dit coördineren hebben behoefte aan ondersteunende analyses, die samen met de data-expert worden ontwikkeld. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis maakte inzichtelijk dat in 11 procent van de gevallen is gestart met het gebruik van reservemiddelen zonder overleg met de arts-microbioloog. Dit bleek in 54 procent van de gevallen onterecht. Voor het Catharina Ziekenhuis Eindhoven is geanalyseerd hoe vaak er werd geacteerd op de telefonische antimicrobieel stewardshipinterventie: in 46 procent van de gevallen werd het antibioticumbeleid binnen een dag veranderd. Ook het ziekenhuisbrede en afdelingsspecifieke antibioticumgebruik werd in kaart gebracht; deze informatie en verbeterpunten op het gebied van antimicrobieel stewardship zijn direct teruggekoppeld naar de betrokken partijen. Het opvolgende jaar werd al zichtbaar dat er minder interventies nodig waren (van 20 naar 15 procent): de leercurve als gevolg van antimicrobieel stewardship is gestart.

8. Kwaliteit

"Naar aanleiding van een bijeenkomst over bezuinigingen wil ik graag weten of er op bloedkweken te besparen valt: hoeveel bloedkweken worden per patiënt afgenomen". Deze simpel ogende vraag is niet zo triviaal als het lijkt: want wat is de definitie van een sepsisepisode? Zijn dit bloedkweken die binnen een x-aantal (bijvoorbeeld 72) uur zijn afgenomen sinds het eerste monster? Of de hele serie bloedkweken waarbij een bloedweek maximaal 36 uur sinds het voorgaande monster is afgenomen? En hoe gaan we om met patiënten bij wie de afnametijd niet is ingevuld? Gebruik je dan het ontvangstmoment - en in dat geval, hoe ga je om met openingstijden en weekenden? Een data-expert moet dergelijke nuances in het vizier hebben en is hierbij afhankelijk van (toegang tot) gedegen kennis van de laboratoriumworkflow en de betrouwbaarheid en kwaliteit van data in het LIS en de bijbehorende database. De uitkomst van bovenstaande vraag was opzienbarend: de voornaamste constatering was namelijk dat er regelmatig maar één bloedweek werd afgenomen, terwijl de richtlijn aangeeft dat, bij een indicatie voor een bloedweek, er

afhankelijk van de indicatie ten minste twee moeten worden afgenomen.²⁰ Het percentage enkelvoudige bloedkweken daalde na terugkoppeling door de arts-microbioloog aan de betreffende afdeling van 44 naar 8 procent in dezelfde periode het opvolgende jaar.

9. Surveillance

Het turven op notitieblokken en handmatig bijhouden van Excelsheets is erg foutgevoelig. Toch worden op veel plekken nog dergelijke strategieën aangewend voor, onder andere, surveillance en uitbraakdetectie. Met geautomatiseerde overzichten van het vóórkomen van bijvoorbeeld soa's of BRMO's is er veel sneller en robuuster een vinger aan de pols te houden en kan er tijdig worden ingegrepen als er mogelijk sprake is van verspreiding.^{21,22} Ook bij influenzaproblematiek kan geautomatiseerde surveillance direct inzicht geven in epidemisch verloop, zodat instellingen zich beter kunnen voorbereiden, onder meer in het kader van opnamecapaciteit en personeelsplanning. De data-expert helpt verder met surveillanceactiviteiten door gedegen statistische analyse en interpretatie. Zo werd in het influenzaseizoen 2017/2018 een verhoogd aantal superbacteriële infecties bij influenzapatiënten vermoed in de kliniek. Door analyse bleek echter dat na correctie voor de epidemiegrootte het relatieve aantal superinfecties niet verschilde van voorgaande seizoenen.²³

10. Infectiepreventie

Epidemiologie kan worden beschouwd als een van de drie pijlers van de medisch-microbiologische zorg (naast de inzet van de arts-microbioloog en infectiepreventie). In het Streeklaboratorium Haarlem en het Erasmus MC bijvoorbeeld, ondersteunen de data-experts de afdeling infectiepreventie, onder meer door de meest relevante surveillancedata te extraheren uit het LIS. Vervolgens worden door epidemiologen trendanalyses uitgevoerd en gerapporteerd, bijvoorbeeld aan de afdeling Infectiepreventie en de raad van bestuur van het ziekenhuis. Bovendien evalueert de data-expert bijvoorbeeld verschillende screenings- en isolatiestrategieën voor buitenlandscreening, brengt de kosten en baten van actieve BRMO-screening in kaart, en voert case-controlstudies uit bij uitbraken.²⁴⁻²⁷

De data-expert van de afdeling Infectiepreventie

Figuur 6. Grofmazige weergave van de adherentiegebieden van de instellingen waarmee de auteurs geaffilieerd zijn. Deze 'MM-data'-groep komt regelmatig samen om vakinhoudelijk te kunnen overleggen en ervaringen uit te wisselen, te voorkomen dat het wiel onnodig opnieuw wordt uitgevonden, en om technische analyses en definities te uniformeren. Dit zichzelf vormend informeel netwerk van data-experts in de medische microbiologie verwelkomt huidige of toekomstige data-experts die nog niet zijn aangesloten.



in het Amphia Ziekenhuis (Breda) werkte samen met de afdeling Business Intelligence en Beheer Elektronisch Patiënten Dossier om tot een semi-automatische registratie van postoperatieve wondinfecties te komen. Door gevalideerde selectie hoeft nu slechts 6 procent van de operaties door een medewerker beoordeeld te worden, bovendien met beter beschikbare informatie. Door deze tijdwinst kon de registratie met meer specialisten uitgebreid worden. Belegd bij Infectiepreventie of bij het microbiologisch laboratorium, linksom of rechtsom dragen data-experts bij aan het inrichten en borgen van periodieke

surveillance van ziekenhuisinfecties,²⁸ lijnsepsis, BRMO's en elke vorm van screening.

Conclusie

Er zijn steeds meer data beschikbaar en bruikbaar in de medische microbiologie. Laboratoria in Nederland zijn zich in toenemende mate bewust van de kansen die deze ontwikkelingen bieden: data-analyses worden ingezet voor optimale zorg, spelen in op wensen van klanten en maken de meerwaarde van diagnostiek inzichtelijk. Het werk van de data-expert kan tot zowel verbeterde kwaliteit als lagere kosten leiden.²⁷

Deze bewustwording resulteert in een duidelijke groei in het aantal medisch-microbiologische laboratoria dat inzet op de waarde van data (zie *figuur 6*). Daarbij wordt de rol van data-expert steeds vaker belegd bij een daarvoor opgeleide professional. Dit heeft veel voordelen in vergelijking met de situatie waar bijvoorbeeld LIS-applicatiebeheerders data uitdraaien, niet in de laatste plaats omdat ICT-afdelingen geregeld overvraagd en onderbemand zijn. Bovenal zijn de analyses en informatie waarin voorzien kan worden breder en meer geavanceerd; een data-expert maakt (voorspellende) modellen, epidemiologische en statistische analyses, en combineert data uit verschillende bronnen. De data-expert werkt nauw samen met de arts-microbioloog en het management om tot nieuwe inzichten en implementatie hiervan te komen. Hiervoor is vakinhoudelijke kennis en sterke modelleerervaring onontbeerlijk. Maar dit is niet voldoende; zo vereisen sommige analyses samenwerking met bijvoorbeeld beheerders van elektronische patiëntendossiers of apothekerssystemen, een afhankelijkheid die niet altijd makkelijk geregeld is (zowel organisatorisch als technisch). Dit wordt verder gecompliceerd door een gebrek aan een duidelijke visie op het gebied van datakoppeling en -deling in het kader van privacy en wetgeving. Een concrete handleiding of richtlijn hiervoor zou helpen om te zorgen dat patiëntenzorg en publieke gezondheid niet worden geschaad door een begrijpelijke maar disproportionele voorzichtigheid.

De inbedding van de data-expert en een schets van de verwachtingen van de taken die deze persoon uitvoert zijn erg belangrijk voor het al dan niet laten slagen van een nieuwe rol: maak optimaal gebruik van de beschikbare expertise, stimuleer ontwikkeling, maar zorg bovenal dat aan de randvoorwaarden is voldaan. De data-expert als professional met een duidelijke rol, die wordt omarmd door het laboratorium, is een integraal onderdeel van de medische microbiologie die een grote bijdrage kan leveren aan verbeterde kwaliteit, lagere kosten en klantenbinding.

Referenties

1. Kaye KS, Anderson DJ, Cook E, et al. Guidance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology Programs: Healthcare Epidemiologist Skills and Competencies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36:369-80.
2. Tweede Kamer vergaderjaar 2015-2016. Beleidsdoelstellingen op het gebied van Volksgezondheid, Welzijn en Sport: Preventief gezondheidsbeleid. 32 620, nr. 176.
3. Dik JWH, Poelman R, Friedrich AW, et al. An integrated stewardship model: Antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID). *Future Microbiol.* 2016;11:93-102.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M39-A4 Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data, 4th Edition., 2014.
5. Carriço JA, Rossi M, Moran-Gilad J, Van Domselaar G, Ramirez M. A primer on microbial bio-informatics for nonbio-informaticians. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:342-9.
6. Quainoo S, Coolen JPM, van Hijum SAFT, et al. Whole-genome sequencing of bacterial pathogens: The future of nosocomial outbreak analysis. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:1015-63.
7. Sinnige JC, Willems RJL, Ruijs GJHM, Mascini E, Arends JP, Troelstra A. NVMM Guideline HRMO VRE. 2015.
8. Fonville JM, Van Herk CMC, Das PHAC, Van De Bovenkamp JHB, Van Dommelen L. A single negative result for van quantitative PCR on enrichment broth can replace five rectal swab cultures in screening for vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2261-7.
9. Wassenberg MWM, Kluytmans JAJW, Box ATA, et al. Rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: A prospective study to evaluate costs and effects. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1754-61.
10. Berends M, Luz C, Glasner C, Friedrich A, Sinha B. AMR: Antimicrobial Resistance Analysis [Internet]. CRAN, R package version 0.7.0. 2019.
11. Souverein D, Euser SM, Herpers BL, Kluytmans J, Rossen JWA, Den Boer JW. Association between rectal colonization with highly resistant gram-negative rods (HR-GNRs) and subsequent infection with HR-GNRs in clinical patients: A one year historical cohort study. *PLoS One.* 2019;14:e0211016.
12. van Erp J, Heineken A, van Wensen R, et al. Optimization of the empirical antibiotic choice during the treatment of acute prosthetic joint infections: a retrospective analysis of 91 patients. *Acta Orthop.* 2019;DOI: 10.1080/1745367420191621595.
13. O'Brien TF. The Global Epidemic Nature of Antimicrobial Resistance and the Need to Monitor and Manage It Locally. *Clin Infect Dis.* 1997;24:S2-8.
14. Felmingham D. The need for antimicrobial resistance surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2012;50:1-7.
15. Leverstein-van Hall MA, Waar K, Muilwijk J, et al. 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.
16. Handleiding voor de opzet en uitvoering van het Diagnostisch Toetsoverleg (DTO) in de huisartsenzorg. 2018. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/diagnostisch_toetsoverleg_dto_2018_web.pdf.
17. Fonville J, Liebrechts T, Tjehie J. Overbodige dubbeldiagnostiek ver te zoeken. *Med Contact.* 2018;17-18:22-4.
18. Handleiding antimicrobial stewardship binnen de verpleeghuiszorg. 2018.

19. Praktijkgids Antimicrobial Stewardship in Nederland. 2018.
20. SWAB richtlijnen voor antibacteriële therapie van volwassenen met Sepsis. 2013.
21. Russo PL, Shaban RZ, Macbeth D, Carter A, Mitchell BG. Impact of electronic healthcare-associated infection surveillance software on infection prevention resources: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2018;99:1-7.
22. Voor in 't holt AF, Severin JA, Goessens WHF, Witt R Te, Vos MC. Instant typing is essential to detect transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* species. *PLoS One.* 2015;10:e0136135.
23. van Arkel C, Wegdam-Blans M, Jansz A, Wielders P, Fonville J. Superinfecties bij influenza, een ongewoon seizoen? *Tijdschr voor Infect.* 2019;5 (in press).
24. Voor in 't holt AF, Severin JA, Hagens MBH, de Goeij I, Gommers D, Vos MC. VIM-positive *Pseudomonas aeruginosa* in a large tertiary care hospital: Matched case-control studies and a network analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7.
25. Voor in 't holt AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2626-37.
26. Souverein D, Euser SM, Herpers BL, et al. No nosocomial transmission under standard hygiene precautions in short term contact patients in case of an unexpected ESBL or Q&A *E. coli* positive patient: A one-year prospective cohort study within three regional hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6.
27. Souverein D, Houtman P, Euser SM, Herpers BL, Kluytmans J, Den Boer JW. Costs and benefits associated with the MRSA search and destroy policy in a hospital in the Region Kennemerland, The Netherlands. *PLoS One.* 2016;11:e0148175.
28. Sips ME, Bonten MJM, Van Mourik MSM. Semiautomated Surveillance of Deep Surgical Site Infections After Primary Total Hip or Knee Arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38:732-5.

Een elektronisch ondersteund surveillancesysteem voor zorginfecties

Hermen Roelof Andries Streefkerk

Aanleiding en onderwerp van het onderzoek

Surveillance van zorginfecties is allereerst het continue en systematisch verzamelen van gegevens over het voorkomen van zorginfecties, de analyse en het transformeren van deze data tot informatie. Maar het betreft ook het beschikbaar stellen van de aldus verkregen informatie aan diegenen die actie kunnen ondernemen om zorginfecties te herkennen, in te perken en te doen stoppen, alsmede het risico erop te minimaliseren. Er wordt gestreefd naar surveillance van alle afdelingen, specialismen en alle typen van zorginfecties binnen zorginstellingen, omdat pas dan volledig geïnformeerd besluiten genomen kunnen worden over problemen die moeten worden opgelost. In haar traditionele vorm is surveillance echter zeer arbeidsintensief. Het vergroten van de doelmatigheid en kwaliteit, door standaardisatie en automatisering is daarom het onderwerp van onderzoek geweest.

Op basis van een systematische review van de wetenschappelijke literatuur werd inzicht verkregen in de kwaliteit van onderzoeken en de gerapporteerde prestaties van elektronisch ondersteunde surveillancesystemen gericht op ziekenhuiszorginfecties, vergeleken met traditionele handmatige surveillance. Er bleken maar weinig systemen te bestaan die de gehele ziekenhuispopulatie omvatten en die bovendien alle typen zorginfecties kunnen detecteren.

Doel en aanpak van het onderzoek

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift was erop gericht om een computerondersteund surveillancesysteem te ontwikkelen waarmee frequent ziekenhuisbrede puntprevalentiemetingen konden worden uitgevoerd. Daartoe werd in eigen beheer een algoritme ontwikkeld, de 'nosocomiale infectie-index', een data-warehouse en

software waarmee puntprevalentiemetingen van zorginfecties veel doelmatiger konden worden uitgevoerd dan met de traditionele handmatige surveillancemethode. Het algoritme was gebaseerd op een aantal parameters, zoals microbiologische gegevens, antibioticumvoorschriften, klinisch-chemische data (CRP, leukocyten) die in de meeste ziekenhuisinformatiesystemen routinematig worden opgeslagen en beschikbaar zijn. Met het algoritme werd automatisch gedifferentieerd tussen patiënten die vrijwel zeker geen zorginfectie hebben en zij die mogelijk wel een zorginfectie hebben. Alleen deze laatste categorie patiënten werd door de deskundige infectiepreventie (DI) beoordeeld op het hebben van een zorginfectie volgens landelijk vastgestelde criteria (PREZIES). De software produceerde voor deze beoordeling een chronologisch geordende visualisatie op een computerscherm van onder meer operatieverslagen, radiologieverslagen, start- en stopdatum van antibiotica, temperatuur en kweekgegevens. Deze surveillancemethode werd eerst in een academisch ziekenhuis gevalideerd. Vervolgens vond in een groot perifere ziekenhuis een interne validatie en een externe validatie door landelijke PREZIES-organisatie plaats. In een serie van 13 ziekenhuisbrede metingen (een kwartaal lang, iedere week) werd 83 procent van de patiënten automatisch uitgesloten van beoordeling door de DI omdat zij volgens het algoritme vrijwel zeker geen zorggerelateerde infectie hadden. De benodigde tijd voor een puntprevalentiemeting was ongeveer drie uur, de negatief voorspellende waarde van de methode was 99,1

Erasmus MC, Rotterdam, H.R.A. Streefkerk, promovendus, werkzaam als arts-microbioloog in Albert Schweitzer Ziekenhuis, Rivas groep Beatrixziekenhuis, Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie (RLM) (r.streefkerk@rlm-microbiologie.nl).

procent.

Ten slotte werd een serie van 77 opeenvolgende ziekenhuisbrede puntprevalentiemetingen van zorginfecties in een academisch ziekenhuis over een periode van twee jaar geanalyseerd. De conclusie was dat deze methode zelfs subtiele trends in het voorkomen van zorginfecties kan opsporen.

Naast het meten van zorginfecties bleken dezelfde gegevens in het datawarehouse en de software, waarin allerlei algoritmen kunnen worden geprogrammeerd, zich uitstekend te lenen voor een puntprevalentiemeting naar de kwaliteit van antibioticumgebruik. In een puntprevalentiemeting in een academisch ziekenhuis met een aangepaste versie van het surveillancesysteem bleek dat in 29,3 procent van de gevallen het antibioticumgebruik voor verbetering vatbaar was. De conclusie was dat dankzij computerondersteunde surveillance efficiënt inzicht kan worden verkregen in de kwantiteit en kwaliteit van het antibioticumgebruik in ziekenhuizen.

De openbare verdediging van dit proefschrift zal eind 2019 plaatsvinden aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh. Copromotor: dr. R.P.A.J. Verkooijen. Correspondentieadres: r.streefkerk@rlm-microbiologie.nl

Optimalisatie van screening op carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae

Ilse Overdevest, Martijn Nijs, Ingrid Op den Buijs, Laura van Dommelen, Judith Fonville

Samenvatting

Infecties met carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* (CPE) zijn moeilijk te behandelen en leiden tot hoge morbiditeit en mortaliteit. Adequate infectiepreventiemaatregelen voor CPE vereisen sensitieve screeningsmethodes.

We vergeleken de resultaten na directe inoculatie van 25 bekende CPE-isolaten op twee selectieve agarplaten: de sensitiviteit was 96 procent voor de Supercarba-agar (Nordmann) en 88 procent voor de gecombineerde ChromID-agarplaten (ChromID carba plus ChromID OXA-48, bioMérieux). Het gebruik van een ophopingsbouillon (~25 kve) verhoogde de sensitiviteit van de Supercarba-agar naar 100 procent, en de sensitiviteit van de gecombineerde ChromID-agarplaten naar 92 procent.

Vervolgens zijn zowel de Supercarba-agar als de gecombineerde ChromID-agarplaten geëvalueerd met behulp van een ophopingsbouillon, als CPE-screeningsmethode in een typisch Nederlandse setting: 307 rectale swabs uit een puntprevalentie-onderzoek in een ziekenhuis waren negatief voor CPE. De specificiteit van de Supercarba-agar was 92,8 procent, de specificiteit van de gecombineerde ChromID-platen was 97,4 procent.

Inmiddels is bij 11 patiënten CPE-kolonisatie aangetoond via deze selectieve CPE-kweek; bij vijf patiënten kwam de CPE niet uit de gelijktijdig ingezette ESBL-kweek. Eén patiënt die wel werd gekweekt op de gecombineerde ChromID-agars werd gemist op de Supercarba-agar. Drie patiënten werden wel gekweekt op de Supercarba-agar maar gemist in de ChromID-agars.

We concluderen dat de ophopingsstap de sensitiviteit van de CPE-kweek verhoogt en dat de selectieve CPE-kweek sensitiever is dan de ESBL-kweek in het detecteren van CPE-kolonisatie.

Abstract

Infections with carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) are difficult to treat, resulting in high morbidity and mortality. Effective infection control measures for CPE require sensitive screening methods. We compared results from direct inoculation of 25 known CPE isolates on two selective agar plates: the sensitivity was 96 percent for Supercarba-agar (Nordmann) and 88 percent for the combined ChromID-agar plates (ChromID carba en ChromID OXA-48, bioMérieux). The use of an enrichment broth (~25 cfu) increased the sensitivity of the Supercarba-agar to 100 percent, and the sensitivity of the combined ChromID-agar plates to 92 percent.

We subsequently evaluated both the Supercarba-agar and combined ChromID-agar plates, using broth enrichment, in a typical Dutch setting: 307 rectal swabs from a hospital screening survey were CPE-negative. The specificity of the Supercarba-agar was 92.8 percent, the specificity of the combined ChromID-agar plates was 97.4 percent.

Using this culture method in routine screening, 11 patients were identified as colonized with CPE; five were negative for CPE in the simultaneous ESBL culture. One patient was missed using the Supercarba-agar; three patients were missed using the ChromID-agars. We conclude that broth enrichment enhances the sensitivity of selective agar plates and selective CPE culture enables more sensitive detection of CPE colonization than

Stichting PAMM, afdeling Medische Microbiologie, Veldhoven, dr. I.T.M.A. Overdevest, M.J.T.W. de Wijs, I.O.M. Op den Buijs, dr. L. van Dommelen, dr. J.M. Fonville; Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, dr. I.T.M.A. Overdevest. Correspondentieadres: dr. J.M. Fonville (J.Fonville@pamm.nl).

ESBL culture.

Introductie

De toename in antimicrobiële resistentie is een wereldwijde bedreiging voor de gezondheid, zoals ook onderstreept door de oproep van de Wereldgezondheidsorganisatie. Infecties met resistente micro-organismen zijn vaak moeilijk te behandelen, wat leidt tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit en hogere kosten in de gezondheidszorg.^{1,2} Een van de meest zorgwekkende klassen van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's) zijn de carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* (CPE). CPE zijn gramnegatieve bacteriën die resistent zijn tegen de reserveantibiotica carbapenems, waartoe middelen als meropenem en imipenem behoren. De meeste CPE produceren tevens extended-spectrum bètalactamasen (ESBL) en zijn co-resistent tegen andere antibioticumklassen zoals fluorchinolonen en co-trimoxazol, wat resulteert in een pan-resistent fenotype.³ Naast patiënten met een infectie met CPE kunnen ook patiënten met asymptomatische CPE-kolonisatie een bron zijn van nosocomiale transmissie.

Infectiepreventiemaatregelen zijn nodig om verspreiding van CPE in een ziekenhuis te voorkomen. De WIP-richtlijn BRMO uit 2012 adviseert om patiënten met CPE in isolatie te verplegen.⁴ Enfield *et al.* toonden aan dat het infectierisico met CPE afnam na implementatie van de Centers for Disease Control and Prevention's 2012 CPE-toolkit.⁵ Hiervoor is het nodig om patiënten met CPE adequaat te identificeren, zowel door klinische isolaten als met screening of puntprevalentieonderzoek.

Nederland is succesvol in infectiepreventie en het voeren van een restrictief antibioticumgebruik.⁶ Hierdoor is de prevalentie van antibioticumresistentie laag in vergelijking met andere landen. Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-prevalentie in positieve bloedkweken bijvoorbeeld, is met 1,2 procent substantieel lager dan het gemiddelde van de Europese unie met 13,7 procent.⁷ Ook de prevalentie van CPE in Nederland is relatief laag, met respectievelijk 0,03 procent en 0,42 procent bevestigde carbapenem-resistente *E. coli* en *K. pneumoniae* in 2017.^{8,9} Desalniettemin zijn er ook in Nederland introducties van CPE die tot verspreiding en

enkele uitbraken hebben geleid.¹⁰ Een CPE-uitbraak wordt soms pas relatief laat gedetecteerd, onder andere doordat CPE moeilijk te detecteren kunnen zijn in routinekweken: ten eerste zijn platen die niet selectief op CPE testen vaak overgroeid met morfologisch identieke isolaten zonder carbapenemase-gen, waardoor de CPE onopgemerkt blijft. Ten tweede hebben sommige carbapenemase-producerende bacteriën slechts een marginaal veranderde minimaal remmende concentratie (MRC) voor carbapenems, zodat de standaard klinische breekpunten van EUCAST deze stammen carbapenemase-gevoelig rapporteren.^{11,12} Hoewel CPE-screening wordt toegepast bij risicogroepen, zoals recente opname in een buitenlands ziekenhuis,⁴ zijn hiervoor geen gestandaardiseerde methoden beschikbaar en ontbreken actuele richtlijnen. Ook is het momenteel niet gebruikelijk om routinematig CPE-puntprevalenties uit te voeren in ziekenhuizen. Dit is waarschijnlijk een gecombineerd effect van de lage prevalentie van CPE, en de extra kosten die hiermee gemoeid zijn voor zowel de kliniek als het laboratorium. Gezien de toename van het aantal CPE-uitbraken en hun late detectie, hebben we een studie opgezet om tot een geschikte methode te komen voor het screenen op CPE in rectale swabs. We selecteerden twee selectieve agarplaten op basis van de literatuur,^{13–15} beoordeelden de platen op sensitiviteit en specificiteit en evalueerden of het gebruik van een ophopingsbouillon de prestaties van de platen kan verbeteren. Vervolgens vergeleken we de opbrengst van de CPE-kweek ten opzichte van de standaard ingezette ESBL-kweek bij patiënten met een verhoogd risico op CPE, zoals recent verblijf in een buitenlands ziekenhuis.

Materiaal en methoden

Selectie van kweekmethoden

Het doel van de studie was de evaluatie van screeningmethodes voor CPE-dragerschap. Gebaseerd op literatuur,^{16,17} werden twee selectieve agarplaatmethodes geselecteerd: de Supercarba-agar zoals beschreven door Nordmann *et al.*¹⁸, en de gecombineerde ChromID-agarplaten (ChromID Carba plus ChromID OXA-48, bioMérieux).

Directe inoculatie

We gebruikten 25 bekende CPE-isolaten om de sensitiviteit van beide agarplaatmethoden te testen. De species werd vastgesteld met MALDI-TOF (Bruker, Duitsland). Carbapenemase-productie werd bevestigd in elk isolaat met een carbapenemase-specifieke PCR op KPC, OXA-48, VIM, IMP en NDM genen (CT103 microarray, Checkpoints, Nederland). Een 0,5 McFarland-emulsie werd gemaakt in een steriele zoutoplossing. De emulsie werd 1:100 verdund door aseptische overdracht van 0,1 ml emulsie in 9,9 ml steriele zoutoplossing, resulterend in een suspensie. De suspensie werd geïnoculeerd op de Supercarba-agarplaat en de gecombineerde ChromID Carba Smartplaten met een 10 µl steriele öse.

Inoculatie van verrijkte bouillon

Om de situatie te simuleren waarin we screenen voor CPE-kolonisatie, waar rectale swabs worden gebruikt en de concentratie van CPE in het rectale swabmedium waarschijnlijk lager is dan in de directe kweek, maakten we een verdunning van circa 250 kve/ml (geëvalueerd met kolonietelling op een bloedagarplaat). Vervolgens werd 0,1 ml van deze 250 kve/ml suspensie, circa 25 kve, geïnoculeerd in 5 ml tryptic soy broth met 8 ml/l vancomycine en 0,12 mg/l meropenem. De antibiotica zijn toegevoegd om de groei van grampositieve bacteriën te remmen en de carbapenemase-productie in CPE-isolaten te bevorderen. Na 16 tot 24 uur incubatie bij 36°C werden de selectieve agar-platen geïnoculeerd met een 10 µl steriele öse.

Aflezten van de platen

Alle agars werden op twee momenten geïnspecteerd op groei: na 18 tot 24 uur en 42 tot 48 uur incubatie bij O₂ op 36°C. Groei op de platen werd gezien als positief. Voor de ChromID-agar werd groei op ten minste een van de platen als positief geregistreerd.

Puntprevalentiestudie en specificiteitsbepaling

De ophopingsbouillon in combinatie met afenting op de twee verschillende selectieve agarmethodes zijn gebruikt om een CPE-puntprevalentiestudie uit te voeren in een groot topklinisch ziekenhuis in het zuiden van Nederland. Als onderdeel van de routinematige puntprevalentie werd bij alle opgenomen patiënten

die wensten mee te werken een rectale swab (Eswab, Copan) afgenomen. De afdelingen Pediatrie en Psychiatrie vallen niet binnen de routinematige puntprevalentie.

Alle gegroeide kolonies zijn gedetermineerd met MALDI-TOF (Bruker). Resistentie werd bepaald met Vitek-2 (bioMérieux), E-test meropenem en imipenem (bioMérieux), Carbapenem inactivation method (CIM-test),¹⁹ en een carbapenemase-specifieke qPCR (Check-Direct CPE, Checkpoints) die test op KPC-, OXA-48-, IMP- en NDM-genen.

Bij de CIM-test, zie ook Van der Zwaluw et al,¹⁹ wordt met een 10 µl öse de stam in 400 µl fysiologisch zout gesuspenseerd; hieraan wordt een meropenemdisk (MEM10, Oxoid) toegevoegd en geïncubeerd gedurende 2 uur op 35°C. De disk wordt vervolgens op een plaat gelegd waarop een meropenem-gevoelige *E. Coli* ATCC 29522 is geënt. Indien er geen zone om de disk zichtbaar is, is de meropenem in de disk afgebroken doordat de stam een carbapenemase produceert. De specificiteit werd berekend door het percentage agarplaten uit de puntprevalentiestudie zonder groei van *Enterobacteriaceae* te delen door het totaal aantal CPE-negatieve platen. Dit is apart uitgevoerd voor de Supercarba-agar en voor de gecombineerde ChromID-agarplaten. Statistische testen zijn uitgevoerd met McNemar's Chi-squared test for count data in R versie 3.4.2.

Praktijkervaring

Sinds mei 2017 wordt de selectieve CPE-kweek standaard ingezet als onderdeel van de BRMO-screening van patiënten die recent in een buitenlands ziekenhuis verbleven. We maken daarbij gebruik van de ophoping die wordt afgeënt op zowel de Supercarba-agar- als de gecombineerde ChromID-agarplaten. Gezien het ontbreken van een gouden standaard voor CPE-testen gold als referentie dat een monster CPE-positief was indien gedetecteerd op één van de CPE-platen of in een ESBL-kweek met positieve CIM-test. ESBL-screening als onderdeel van deze BRMO-screening wordt gedaan met ophopingsbouillon (tryptic soy broth met 8 mg/l vancomycine en 0,25 mg/l cefotaxim) en afenting op twee verschillende McConkey-platen: a) McConkey met cefotaxim (1 mg/l), vancomycine (64 mg/l) en oxacilline (400 mg/l) en b) McConkey met ceftazidim (1 mg/l), vancomycine (64 mg/l) en oxacilline (400 mg/l).

Tabel 1. Groei na directe inoculatie en bouillonverrijking.

Soort	CPE gen	# isolaten	Groeï na directe inoculatie (~10 ⁴ kve)		Groeï na bouillonverrijking (~25 kve)	
			Supercarba	ChromID ¹	Supercarba	ChromID ¹
<i>E. coli</i>	KPC	1	✓	-	✓	✓
<i>E. coli</i>	KPC	1	✓	-	✓	-
<i>K. pneumoniae</i>	KPC	1	✓	✓	✓	✓
<i>C. amalonaticus</i>	NDM	1	✓	✓	✓	✓
<i>C. freundii</i>	NDM	2	✓	✓	✓	✓
<i>E. coli</i>	NDM	3	✓	✓	✓	✓
<i>K. oxytoca</i>	NDM	1	✓	✓	✓	✓
<i>K. pneumoniae</i>	NDM	3	✓	✓	✓	✓
<i>E. cloacae</i>	OXA-48	1	✓	✓	✓	✓
<i>K. ornitholytica</i>	OXA-48	1	✓	✓	✓	✓
<i>K. oxytoca</i>	OXA-48	1	✓	✓	✓	✓
<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	5	✓	✓	✓	✓
<i>K. pneumoniae</i>	VIM	2	✓	✓	✓	✓
<i>P. aeruginosa</i>	VIM	1	✓	✓	✓	✓
<i>P. mirabilis</i>	VIM	1	-	-	✓*	-

¹ ChromID Carba plus ChromID OXA-48 (Biomerieux)

* groei van 2 kolonies (+) werd pas na 2 dagen incubatie gedetecteerd

Resultaten

Sensitiviteit van de kweekmethode

Tabel 1 toont de groeieresultaten van de 25 verschillende CPE-isolaten voor beide selectieve agars met en zonder gebruik van de ophopingsbouillon. De analytische sensitiviteit van beide agarplaten was hoog, 96 procent voor de Supercarba-agar en 88 procent voor de gecombineerde ChromID-agarplaten. Na ophoping in bouillon nam de sensitiviteit verder toe, ondanks de lagere concentratie van het inoculum, tot 100 procent voor de Supercarba-agar en 92 procent voor de gecombineerde ChromID-agarplaten. De groei na bouillonverrijking was discreet, stammen hadden ofwel ruime groei (++++) binnen 1 dag of totaal geen groei, behalve de *P. mirabilis*

VIM-stam.

Specificiteit van de kweekmethode

De combinatie van een ophopingsbouillon met beide platen is vervolgens ingezet tijdens de routine puntprevalentie in een groot topklinisch ziekenhuis in het zuiden van Nederland. Van de 382 patiënten die in aanmerking kwamen voor de puntprevalentie is bij 307 patiënten een rectale swab afgenomen. Deelname aan de puntprevalentie is ziekenhuisbeleid maar vrijwillig; 75 patiënten wilden niet deelnemen aan de studie of waren niet beschikbaar op het moment van screening. De CPE-prevalentie onder de deelnemende patiënten was 0 procent: geen van de 307 gescreende rectale swabs toonde CPE in de

Tabel 2. Groei van micro-organismen na bouillonverrijking van de 307 gekweekte rectale swabs uit een CPE-puntprevalentiestudie, voor de Supercarba-agarplaat en de gecombineerde ChromID-agarplaten.

Supercarba	Totalen	ChromID ¹					
		GG	EN	PS	AC	EN + PS	NF
Geen groei GG	210	207	3	-	-	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> EN	21	17	4	-	-	-	-
<i>Pseudomonas</i> PS	58	3	-	55	-	-	-
<i>Acinetobacter</i> AC	4	2	-	-	2	-	-
EN + PS	1	-	1	-	-	-	-
Andere non-fermentatieve gram negatieve staven NF	13	1	-	1	-	-	11

¹ ChromID Carba plus ChromID OXA-48, groei op één van beide platen werd gezien als positief

geteste kweekmethodes. In tabel 2 is zichtbaar dat er voor 207 swabs (67 procent) geen enkele bacteriële groei was op de verschillende platen. *Enterobacteriaceae* zijn gekweekt in 25 monsters (8 procent). *Pseudomonas spp.* werden gevonden in 58 kweken (19 procent). Op één Supercarba-plaat zijn zowel *Enterobacteriaceae* als *Pseudomonas spp.* gedetecteerd. Bij een ander monster werd *Pseudomonas spp.* gekweekt op de gecombineerde ChromID-agarplaten, terwijl op de Supercarba-agarplaat de groei van een andere niet-fermenterende gramnegatieve staaf werd gezien.

De specificiteit (97,4 procent) van de gecombineerde ChromID-agarplaten (acht platen met groei van *Enterobacteriaceae*) was significant hoger ($p = 0,004$) dan de specificiteit (92,8 procent) van de Supercarba-agarplaat (22 platen met groei van *Enterobacteriaceae*, waarvan op één ook *Pseudomonas* groeide). De specificiteit van de gecombineerde ChromID-agarplaten was tevens significant ($p = 0,0002$) hoger dan Supercarba-agarplaten wanneer gekeken werd naar aan- en afwezigheid van groei: 74,9 procent versus 68,4 procent, respectievelijk.

Praktijkervaring

Inmiddels zijn beide agarmethodes (Supercarba-agar en gecombineerde ChromID-agarplaten) ingezet als CPE-kweek bij 585 patiënten, als onderdeel van de BRMO-screening, zie figuur 1. Al deze patiënten zijn in het kader van BRMO-screening ook getest op ESBL. CPE-detectie met een van beide specifieke CPE-agarplaten, of bij

ESBL-kweek met bevestiging van CPE met een CIM-test, gold als referentiestandaard voor CPE-kolonisatie. Bij 11 patiënten zijn in totaal 17 CPE-stammen aangetoond. Van de 17 stammen zijn er 11 alleen gedetecteerd in de CPE-kweek en niet in de gelijktijdig ingezette ESBL-kweek; zes van deze stammen hadden wel een ESBL-gen. In negen van de 11 stammen werd hetzelfde species aangetroffen in de ESBL-kweek, maar dan zonder carbapenemase-gen.

Bij vijf patiënten was de CPE-kolonisatie alleen gedetecteerd in de CPE-kweek en niet in de ESBL-kweek; met het ESBL-protocol is dus slechts 54 procent van de CPE-gekoloniseerde patiënten aangetoond. Daarnaast werd bij twee patiënten een tweede CPE-species alleen in de CPE-kweek aangetroffen en niet in de ESBL-kweek. Er zijn geen patiënten geweest bij wie de CPE-kweek negatief was, maar wel een CPE werd aangetroffen in de gelijktijdig ingezette ESBL-kweek.

Bij één patiënt werd de CPE (NDM+*E. coli*) alleen gekweekt op de ChromID-agarplaten, niet op de Supercarba-agar. Bij drie patiënten werd de CPE (OXA-48+ *E. coli*) enkel gekweekt op de Supercarba-agar en bleven de ChromID-agarplaten negatief.

Discussie

Deze studie en praktijkresultaten tonen aan dat ESBL-detectiemethoden onvoldoende geschikt zijn voor CPE-detectie: in 585 kweken werden 11 CPE-kolonisaties gevonden met de CPE-kweekmethodes, terwijl hiervan maar 6 werden

Figuur 1. Praktijkervaring met BRMO-screening op CPE en ESBL.



aangetoond in de ESBL-kweek. Zowel de Supercarba-agar als de gecombineerde ChromID-agarplaten zijn bruikbaar voor CPE-screening. Voor beide selectieve agars nam de sensitiviteit om bekende CPE-isolaten te detecteren toe met het gebruik van een selectieve ophopingsbouillon. De keuze tussen de beide agars is een afweging tussen sensitiviteit of specificiteit of voor gevoeligheid voor specifieke CPE-genen. De sensitiviteit voor detectie van bekende CPE-stammen na selectieve ophoping was 100 procent op de Supercarba-agar en 92 procent voor de gecombineerde ChromID-agarplaten. De gecombineerde ChromID-agarplaten hadden daarentegen een hogere specificiteit in vergelijking met de Supercarba-agar in de puntprevalentie-studie: 97,4 procent versus 92,8 procent ($p = 0,004$). Uit de praktijkervaring bleek dat de Supercarba-agar één NDM+ *E. Coli*-kolonisatie miste, terwijl de ChromID-agar drie OXA-48+ *E. Coli*-kolonisaties miste. De sensitiviteit van de Supercarba-agar was vergelijkbaar met de sensitiviteit van 95,6 procent beschreven in Nordmann *et al.*¹⁸ De sensitiviteit zoals beschreven in Girlich *et al.*¹⁷ voor de gecombineerde ChromID-agarplaten (98,2 procent bij inoculum van 10^5 kve) is hoger dan onze resultaten; mogelijk speelt het hogere inoculum hierbij een rol. Er zijn geen studies die specificiteit van de platen beoordelen in klinische samples. De hogere sensitiviteit bij gebruik van een ophopingsbouillon is vergelijkbaar met resultaten van Murk *et al.*²⁰, waarbij hogere sensitiviteit bij het gebruik van bouillon ten opzichte van directe inoculatie werd aangetoond bij selectieve kweek van ESBL-producerende *Enterobacteriaceae*. Een beperking bij het uitvoeren van deze en andere studies is het gebrek aan een gouden standaard voor CPE-testen; detectie op een van de CPE-platen of (voor de praktijkervaring) in een ESBL-kweek met positieve CIM-test, is daarom gebruikt als referentie. In deze studie is de sensitiviteit bepaald met bekende isolaten, voor klinische relevantie zou de sensitiviteit idealiter worden bepaald door te testen op rectale swabs. Dit is echter bemoeilijkt door de lage prevalentie van CPE en de afwezigheid van een gouden standaard. Omdat ophoping de sensitiviteit verhoogde van detectie van bekende CPE-isolaten, is deze stap

ingevoerd in de routinediagnostiek. De diagnostische testen zijn niet uitgevoerd zonder ophoping; hierdoor was het helaas niet mogelijk de verwachte toegevoegde positieve waarde van ophoping in de praktijk te bevestigen. Ook het spiken van fecesmonsters met bekende concentraties inocula zou interessant zijn om kwantitatieve analyses te kunnen doen en de detectielimiet te bepalen.

Vanzelfsprekend zijn de selectieve agarplaten niet geschikt voor het screenen op carbapenemaseproducerende *Pseudomonas spp.*²¹ *Pseudomonas spp.* zijn gedetecteerd in 58 (19 procent) van de CPE-screeningkweeken, en geen van deze produceerden carbapenemase. De specificiteit is daarmee onvoldoende om de methode te gebruiken als screeningsmethode voor carbapenemase-producerende *Pseudomonas spp.*

De inbedding van de CPE-testen in bestaande laboratoriumprocedures is relatief eenvoudig: de CPE-kweek is qua opzet en doorlooptijd vergelijkbaar met de ESBL-kweek. Er wordt gebruik gemaakt van dezelfde swab die gebruikt wordt bij de ESBL-kweek, waardoor de logistieke aanpassingen en patiëntbelasting minimaal zijn. Het inzetten en uitwerken van extra testen gaat vanzelfsprekend wel gemoeid met meer kosten. In onze studie bleek geen van de gegroeide non-fermentors carbapenemase te produceren. Desondanks valt het te overwegen om bij deze stammen een beperkte screening op carbapenemase te verrichten, bijvoorbeeld via een CIM-test.

Samenvattend is een ophopingstap met bouillon vóór inoculatie van selectieve agarplaten aan te raden voor optimalisatie van de sensitiviteit in het screenen naar CPE-kolonisatie in patiënten. Daarnaast zorgt het gebruik van een CPE-selectieve kweek voor substantieel betere detectie van CPE-kolonisatie dan gebruik van een ESBL-kweek alleen.

Referenties

1. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum betalactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:913-20.
2. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 2013;346:f1493.
3. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Dailkos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:862-72.
4. Werkgroep Infectiepreventie. WIP-richtlijn BRMO (Bijzonder Resistente Micro-Organismen). 2012.
5. Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:810-7.
6. Wertheim HFL, Vos MC, Boelens HAM, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2004;56:321-5.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017; doi 10.2900/296939.
8. De Greef S, Mouton J, Policy TDF of the WP on A. NethMap 2018, consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. *Natl Inst Public Heal Environ.* 2018.
9. Glasner C, Albiger B, Buist G, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Eurosurveillance.* 2013;18:20525.
10. Weterings V, Zhou K, Rossen JW, et al. An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:1647-55.
11. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:432-8.
12. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med.* 2015;277:501-12.
13. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, et al. Intestinal carriage of carbapenemase-producing organisms: current status of surveillance methods. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:1-27.
14. Simmer PJ, Gilmour MW, DeGagne P, Nichol K, Karlowsky JA. Evaluation of five chromogenic agar media and the Rosco Rapid Carb screen kit for detection and confirmation of carbapenemase production in gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2015;53:105-12.
15. Saegeman V, van den Eynde J, Niclaes L, de Ridder D, Schuermans A, Glupczynski Y. Performance of different culture methods and of a commercial molecular assay for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in nursing homes and rehabilitation centers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:991-7.
16. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Comparison of the SUPER-CARBA, CHROMagar KPC, and Brilliance CRE screening media for detection of Enterobacteriaceae with reduced susceptibility to carbapenems. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:214-7.
17. Girlich D, Anglade C, Zambardi G, Nordmann P. Comparative evaluation of a novel chromogenic medium (chromID OXA-48) for detection of OXA-48 producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77:296-300.
18. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2761-6.
19. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a simple and low-cost alternative for the carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One* 2015;10:e0123690.
20. Murk JLAN, Heddema ER, Hess DLJ, Bogaards JA, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Debets-Ossenkopp YJ. Enrichment broth improved detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria in throat and rectal surveillance cultures of samples from patients in intensive care units. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1885-7.
21. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2017.

Opgaven: Infectiologie

Alex Wagemakers, Erik Vogelzang, aios Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc

Vraag 1

Een 40-jarige boswachter komt bij de huisarts. Hij werkt elke dag in het bos. Er is sprake van een grote rode plek (groter dan 5 cm) op het onderbeen die langzaam toeneemt aan de rand en in het midden aan het opklaren is. Hij heeft geen koorts en geen pijnklachten. Hij is verder ook niet ziek. Hij heeft geen tekenbeet opgemerkt.

Welke handelwijze is nu aangewezen?

- A. Serologie uitvoeren voor de ziekte van Lyme
- B. Starten met 10 dagen doxycycline 100 mg 2 dd
- C. Wachten en over zes weken serologie voor Lyme uitvoeren

Vraag 2

De hematoloog vraagt een bèta-D-glucan-antigeentest aan voor een van zijn patiënten die hij verdenkt van een invasieve mycose.

Deze test is aangewezen voor het aantonen van de volgende schimmel-/gistinfecties:

- A. Candidiase, aspergillose en mucormycose
- B. Candidiase, fusariose en pneumocystose
- C. Cryptokokkose, aspergillose en fusariose
- D. Pneumocystose, mucormycose en

aspergillose

Voor de antwoorden en de bespreking, zie [Antwoorden](#).



Review ESCMID-cursus

Saskia Kuipers

Eind september 2018 organiseerde de ESCMID-groep ESCGMYC een intensieve tweedaagse cursus in Italië over mycobacteriële infecties. De ruim 40 deelnemers kwamen uit 14 verschillende landen, waarbij Nederland ruim was vertegenwoordigd. De locatie was uitmuntend: het speciale infectieziektenziekenhuis Spalanzani in Rome, dat is gesticht in 1936 en een zeer rijke historie kent.



Bron: Google Afbeeldingen

Deze 'crash course' mycobacteriële infecties is een uiterst aangename manier om de nieuwste inzichten uit de mycobacteriële wereld tot je te nemen. Voor diegenen die zich al langer in het onderwerp hebben verdiept, is het een mooi netwerkmoment met andere experts.

Tuberculose

Het onderwerp tuberculose kwam het meest uitgebreid aan bod. Gezien de hoge mortaliteit wereldwijd – in 2017 zeker 1,7 miljoen doden – is tuberculose een van de dodelijkste infectieziekten. Een belangrijke risicofactor voor het krijgen van tuberculose is hiv, zoals geschetst door Girardi. De grootste probleemgebieden zijn Zuid-Afrika, Oost-Europa en gek genoeg ook Portugal. De les is dat screening op hiv nooit mag worden vergeten, ook niet in Europa. Drobniewski besprak het onderwerp MDR-TB en hiv-co-infectie, waarbij eerdere tuberculosebehandeling de grootste risicofactor blijkt voor MDR-TB. Helaas wordt maar

33 procent van de nieuwe tuberculosegevallen getest op rifampicine-resistentie. De grootste toename van MDR-TB vindt men in Rusland en Oekraïne, waar transmissie voornamelijk plaatsvindt in gevangenissen en bij drugsverslaafden. Bij 20 procent bestaat er hiv-co-infectie. De mortaliteit is 8 tot 9,5 procent. De kans dat een behandeling van MDR-TB slaagt is 50 procent, maar de diagnose XDR-TB is bijna een doodvonnis. MDR-TB is te voorkomen als er tijdens de tuberculosebehandeling veel meer nadruk ligt op hogere doses rifampicine in combinatie met betere hiv-therapie.

Tuberculosedetectie

Voor tuberculosedetectie zijn betere diagnostische testen nodig. 'Whole genomic sequencing' moet het mycobacteriële species en resistentiegenen detecteren en zo een nieuw licht werpen op epidemiologische verspreiding. 'Targeted next-generation sequencing' kan sneller resultaten opleveren en geeft ook informatie over kruiscontaminatie. Vivieros pleitte voor uitgebreide gevoeligheidsbepalingen voor behandeling op maat.

Van Crevel lichtte het matig onderkende probleem toe van vijf keer toegenomen tuberculose-incidentie bij Indonesische patiënten met suikerziekte. Het is nog onvoldoende onderzocht of deze categorie patiënten langer dan zes maanden moet worden behandeld.

Leefstijl

Voeding is een onderwerp dat meer aandacht behoeft. Zo hebben tuberculosepatiënten vaak een tekort aan zink en vitamine A. Verdere leefstijlfactoren die tuberculose bevorderen zijn drugsverslaving en roken. De Ierse John Keane schudde

Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, dr S. Kuipers, arts-microbioloog (saskia.kuipers@radboudumc.nl).

op ludieke wijze de deelnemers wakker met zijn uiteenzetting over de macrofagen van rokers: deze uitgeputte cellen zijn nauwelijks in staat tot productie van TNF-alfa, laat staan dat ze nog een tuberkelbacil kunnen bedwingen. IJzer hoopt op in rokerslongen, hindert vroege klaring van mycobacteriën en bevordert destructie van longweefsel. Er valt nog veel te ontdekken aan de immunologie in het longweefsel. Tom Ottenhoff (LUMC) besprak immunologie bij tuberculosepatiënten en het testen daarvan via de 'mycobacterial growth inhibition assay', met PBMC's als mogelijke maat voor immunogeniciteit en vaccinbescherming.

Behandeling en vaccinatie

Latente tuberculosebehandeling werd besproken door Sanchez en leverde minder stof tot discussie op dan de testen - Quantiferon, Mantoux - waarop die diagnose wordt gebaseerd. Er is behoefte aan een betere sensitiviteit van Quantiferon bij immuungecompromitteerden (misschien door verlaging van de afkapwaarde).

Vaccinatie met BCG geeft 80 procent reductie van tuberculose bij baby's maar voorkomt niet dat tuberculose wordt verspreid. Andere vaccins worden nu onderzocht, zoals een virale vector als CMV die een tuberculoseantigeen tot expressie brengt. Er is ook een zoektocht naar een nieuw, niet-toxisch adjuvans.

To do

Kortom, als de WHO daadwerkelijk het ambitieuze streven heeft tuberculose in 2050 de wereld uit te helpen, dan mag ondervoeding en intraveneus drugsgebruik wereldwijd worden aangepakt, hiv-besmetting onderkend en gecombineerd met tijdige start van ART, en de schrikbarende toename van suikerziekte op z'n minst herkend en aangepakt worden. Ook de toename van immuungecompromitteerde patiënten verdient aandacht, want men ziet een opleving van tuberculose na orgaan- en stamceltransplantaties en bij gebruik van biologicals die inwerken op IFN-gamma, interleukine-6 en de interleukine-6-receptor. Ook interacties tussen verschillende regimes die leiden tot veranderde spiegels van bijvoorbeeld rifampicine behoeven monitoring. Daarnaast is een snelle detectie van MDR-TB een must, en ter preventie van tuberculose is een goedwerkend vaccin hard nodig.

Hoewel het merendeel van de onderwerpen

tuberculose-gerelateerd was, kwamen ook de non-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) infecties aan bod. Zo'n 25 NTM-soorten zijn pathogeen voor de mens. NTM's komen veel voor bij amoeben. Jakko van Ingen pleitte voor een goede moleculaire determinatie van het NTM-species. Er is behoefte aan breekpunten die in klinische trials zijn gevalideerd (gebruik CLSI) en initiële gevoeligheidsbepaling is nodig omdat patiënten vaak al macroliden hebben gebruikt. Er zijn geen goede schattingen van het aantal doden door NTM in de wereld. Het advies is om bij NTM-infecties de richtlijnen te volgen. Doet men dat niet, dan gaat het mis, zoals werd geïllustreerd door Meteja Jankovic-Makek: bij een mevrouw met een ernstige *Mycobacterium avium*-infectie was de gevoeligheid niet bepaald en werden de bijwerkingen van de langdurige therapie niet gemonitord. Wagner noemde de liposomale amikacine-inhalatietherapie. Bij hiv-infectie en lage CD4-aantallen is MAC een bekend probleem maar ook bijvoorbeeld *Mycobacterium kansasii*. Ook hier kan interactie van rifamycinen met antiretrovirale therapie leiden tot onderbehandeling.

Kortom, deze ESCMID-cursus was zeer de moeite waard. Het is dan ook een echte aanrader voor zowel aios medische microbiologie als voor arts-microbiologen die verdere verdieping zoeken en nader willen kennismaken met sleutelfiguren op dit interessante vakgebied.

Toxinebepaling van corynebacteriën – wanneer, hoe en waarom?

Jorrit Hofstra, Frans Reubsaet, Daan Notermans, Bettie Voordouw

Introductie

Difterie was tussen de twee wereldoorlogen in Europa de belangrijkste doodsoorzaak in de leeftijdsgroep van 4 tot 10 jaar. Door grootschalige immunisatie tegen difterietoxine in nationale vaccinatieprogramma's is difterie in de Westerse wereld zeldzaam geworden. Toch is de ziekte niet helemaal weg, met incidentele infecties bij terugkerende reizigers en onverwachte bevindingen zonder reishistorie. Vaststellen of een *Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans* of *C. pseudotuberculosis* difterietoxine produceert is essentieel voor de juiste behandeling en voorzorgmaatregelen.

Casus

Een jonge vrouw presenteert zich na een reis naar Thailand en Indonesië met een niet genezende wond aan haar been. Uit een wondkweek wordt *C. diphtheriae* geïsoleerd, die in de difterietoxine-PCR bij IDS/RIVM positief is. Omdat zij ook keelklachten heeft besluit de GGD om in overleg met LCI en IDS contactonderzoek te starten en isolatiemaatregelen in te stellen.¹ De Elek-test (fenotypisch immunodiffusietest) blijkt vervolgens negatief te zijn.

Difterie

C. diphtheriae kan geïnfecteerd door een bacteriofaag een krachtig exotoxine produceren. De zoönotische *C. ulcerans* (runderen, paarden, honden, katten) en *C. pseudotuberculosis* (geiten, schapen) kunnen dit echter ook. Na besmetting volgt asymptomatisch dragerschap of een infectie die kan variëren van subklinisch beloop tot een snel fatale afloop. Afhankelijk van de lokalisatie onderscheidt men respiratoire (neus, keel, larynx) en cutane difterie. Niet-toxigene stammen van *C. diphtheriae* en *C. ulcerans* kunnen wel alle lokale ziekteverschijnselen veroorzaken, maar geven zeer zelden afwijkingen op afstand

(myocarditis, neuritis, acute tubulusnecrose).

Wanneer?

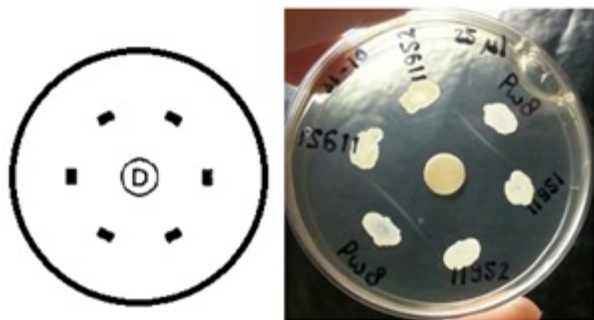
Difterie is een meldingsplichtige ziektegroep B1 wanneer de stam toxine produceert.² Als bij een patiënt met klinische verschijnselen van difterie een van de genoemde corynebacteriën is vastgesteld, is het belangrijk dat de toxinebepaling zo snel mogelijk wordt uitgevoerd. Indien deze positief is, moet dit binnen 24 uur worden gemeld bij de GGD³ (stroomschema).⁴ De GGD ontvangt echter graag een vooraanmelding bij een positieve kweek nog voordat de toxinebepaling is uitgevoerd. *C. diphtheriae* wordt betrouwbaar gedetermineerd door de MALDI-TOF. Voor *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis* zijn aanvullende fenotypische testen voor nodig.

Hoe?

Het Clb-IDS kan toxinevorming aantonen via een toxinegen-PCR en een bevestiging met de Elek-test.⁵ Bij deze gemodificeerde Elek-test wordt op een speciaal Elek-medium het patiëntenisolaat samen met twee bekend positieve isolaten en één negatief isolaat op vaste plekken via een mal geïnoculeerd (*figuur 1*) en in het midden een geprepareerde disk met antitoxine (D). Indien toxine wordt geproduceerd diffundeert dit vanuit de bacterie in het medium, het antitoxine diffundeert vanaf de disk en in de zone van equivalentie

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum voor Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance, Bilthoven, dr. J. Hofstra, aios medische microbiologie, dr. F. Reubsaet, senior wetenschappelijk medewerker bijzondere bacteriële determinaties, dr. D. Notermans, arts-microbioloog, dr. A.C.G. Voordouw, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. A.C.G. Voordouw (bettie.voordouw@rivm.nl).

Figuur 1. Mal voor de Elek-test.



waar [toxine]=[antitoxine] ontstaat een precipitatielijn (figuur 2). De PCR-uitslag, die het snelst bekend is, is leidend voor verdere melding aan de GGD. Kweken dienen bij voorkeur te worden ingestuurd op bloedagar. Omdat toxinepositieve en -negatieve stammen naast elkaar voorkomen is het belangrijk niet een zuivere kweek van één kolonie in te sturen maar meerdere verdachte kolonies op één plaat, of de oorspronkelijke kweek en/of kweken.

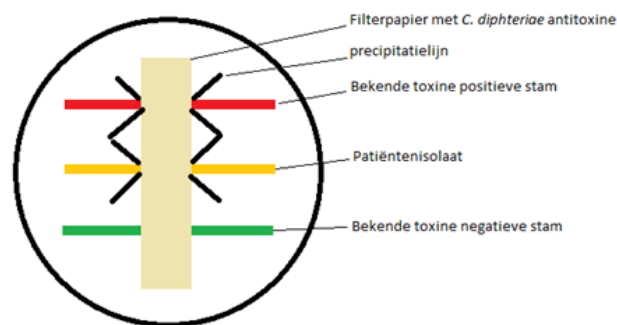
Waarom?

Bij verdenking van respiratoire *C. diphtheriae* met een toxigene stam moet voor de betrokkene druppelisolatie ingesteld worden tot de kweekuitslagen bekend zijn, en wordt bij contacten na afname van kweken profylaxe voorgeschreven en de vaccinatiestatus op peil gebracht. Bij cutane difterie zonder keeldragerschap wordt dit alleen bij wondcontacten gedaan en is contactisolatie aangewezen. Voor *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis* is isolatie niet nodig maar is wel brononderzoek (diercontacten) noodzakelijk.

Hoewel het aantal aanvragen voor toxinebepaling beperkt is, lijkt er door de jaren een toenemende trend waar te nemen, mogelijk door introductie van de MAL-DITOF. Sinds 2001 betrof het 97 stammen (83 tussen 2011-2018), waarvan 17 toxine-PCR-positief waren. Bij zeven stammen werd toxineproductie bevestigd via de Elek-test (*C. ulcerans* (n = 4), *C. diphtheriae* (n = 3)).

Naast antibiotische behandeling (macrolide of penicilline) dient bij respiratoire difterie zo snel mogelijk te worden gestart met toediening van antitoxine. De indicatie hiervoor moet besproken worden met de LCI, waarna het te bestellen is bij het RIVM. In verband met verminderde penicillinegevoeligheid, vooral bij *C. ulcerans*, dient penicilline alleen gestart te worden na aangetoonde

Figuur 2. Elek-test met precipitatielijn.



gevoeligheid.²

Referenties

1. Tahiri K, van 't Veen A, van Rijckevorsel G, Reubsat F, Notermans DW, van Kessel R, Jaspers L. Dilemma's rond een bijzonder geval van huiddifterie. Infect Bull. 2019;30.
2. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/difterie>.
3. <https://www.rivm.nl/meldingsplicht-infectieziekten/welke-infectieziekten-zijn-meldingsplichtig>.
4. <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019-01/Folder%20Meldingsplicht%20jan%202019.pdf>.
5. ELEK SD. The recognition of toxicogenic bacterial strains in vitro. Br Med J. 1948;1:493-6.

Microbiologie in beeld: Infectieziekten vanuit een breed visueel perspectief

Danielle Hanssen, Maarten Heuvelmans, Maris Arcilla, Liesbeth Martens, Noortje Creemers, Rens Zonneveld

Op 15 februari 2019 vond het 27^e NVAMM-symposium plaats, met ditmaal als overkoepelend thema: Microbiologie in beeld. Net als vorig jaar werd gekozen voor de Verkadefabriek in Den Bosch en geheel passend bij het thema vonden de voordrachten plaats in de bioscoopzaal.



Infectieziekten werden vanuit diverse perspectieven belicht. Diverse sprekers uit verschillende disciplines (onder andere een dermatoloog, patholoog, radioloog en een medisch historicus) gaven hun eigen kijk op microbiologisch relevante onderwerpen. Hierbij kwamen uiteenlopende onderwerpen aan bod zoals elektronenmicroscopie, parasitologie, pathologie, dermatologie, radiologie, telemicrobiologie en de geschiedenis van de Spaanse griep. Voor het eerst kregen dit jaar ook arts-assistenten in opleiding tot medisch microbioloog de kans om hun eigen onderzoek te presenteren door middel van een pitch.

Nadat de voorzitter van de NVAMM-wetenschapscommissie, Daniëlle Hanssen, het symposium officieel had geopend, trad Suzan van Mens (arts-microbioloog, MUMC+) op als eerste dagvoorzitter. Suzan vervulde haar rol als voorzitter met verve en zeer spitsvondig. Streng maar rechtvaardig en op humoristische wijze wist zij de tijd te bewaken en de sprekers kritisch te

bevragen.

Elektronenmicroscopie in de microbiologie

Het startschot, letterlijk klein en fijn, werd gegeven door Jean-Luc Murk (arts-microbioloog, St. Elisabeth-Tweestedenziekenhuis) die ons met veel enthousiasme en passie meenam in alle ins en outs van het heden en verleden van de elektronenmicroscopie. Tijdens zijn presentatie werd in detail het werkingsmechanisme van de elektronenmicroscopie toegelicht. Hij sloot geheel in stijl af met beelden van virussen vastgelegd met elektronenmicroscopie.



Parasieten van de mens in vogelvlucht

Tijdens de uiteenzetting van de tweede spreker van de dag, Tom van Gool (arts-microbioloog/parasitoloog, Amsterdam UMC) werd meer ingezoomd en werden enkele van zijn favoriete parasitaire infecties onder de loep genomen. Hij wist ons te fascineren met mooie microscopische

Radboud UMC, L. Martens, arts-microbioloog i.o. D. Hanssen, M. Heuvelmans, M. Arcilla, N. Creemers, R. Zonneveld. Correspondentieadres: L. Martens (liesbeth.martens@radboudumc.nl).

plaatjes en een prikkelend verhaal.



Telemicrobiologie – labrondes op afstand

Groot, groter, ver en verder. Welke afstanden kunnen worden overbrugd met telemicrobiologie werd door Constance Schultsz (arts-microbioloog, Amsterdam UMC) treffend toegelicht. Ze nam ons mee op reis naar een microbiologisch laboratorium in Vietnam. Constance en haar collega's staan dit ziekenhuis bij in de besluitvorming rondom microbiologische vraagstukken via een audio- en videoverbinding.



AIOS-pitches

Ga-lai Chong (Erasmus MC) zette in één adem heel fraai de toepassing van inhalatie van liposomaal amfotericine-B als profylaxe bij hematologiepatiënten uiteen. Anne Dirks (MUMC+) verspreidde onder de aanwezigen de vele, actuele vragen en antwoorden die rondom chlamydia-infecties bestaan. Nienke Plantinga (UMCU) fietste ons in vlot tempo langs de highlights van haar onderzoek naar de rol en het nut van SDD. Het nut in Nederland lijkt bewezen te zijn, maar het onderzoek binnen Europa laat vooralsnog geen positieve conclusies toe. Caroline Schneeberger (Amsterdam UMC) lichtte een tipje van de (s)luis op over haar onderzoek naar diagnostiek van urineweginfecties in het verpleeghuis.

Na een heerlijke lunch was het de beurt aan Jakko van Ingen (arts-microbioloog, Radboudumc) om het dagvoorzitterschap over te nemen. Hij gooide meteen hoge ogen, niet alleen met de dobbelsteen-microfoon maar vooral in zijn rol als voorzitter van het middagprogramma.

Microbiologie in radiologisch beeld

Aan de hand van zeer diverse casuïstiek bood Lya van Die (radioloog, IJsselland Ziekenhuis) ons een inkijkje in haar donkere kamer. Welke infectieuze diagnose konden wij tijdens deze interactieve sessie toeschrijven aan de verschillende radiologische beelden?



Histopathologische ontstekingsbeelden in relatie tot microbiële infecties

Rob Verdijk (patholoog, Erasmus MC) wist het publiek te interesseren met een beeldende uiteenzetting op microscopisch niveau. Welke verschillende vormen van acute ontstekingen zijn te onderscheiden, welke verwekkers mag je hierbij verwachten en wat ziet de patholoog dan door zijn microscoop?



Huidinfecties: more than skin deep

Sommige infecties zijn met het blote oog zichtbaar zonder microscoop of scan. Colette van Hees (dermatoloog, Erasmus MC) komt dit in haar werk dagelijks tegen en kon ons hier veel prachtige voorbeelden van laten zien. Inclusief etterende wonden en groene tenen. Gelukkig niet direct voor de borrel met bitterballen.



Wederom een vijand uit Spanje

Als toetje gingen wij terug in de tijd en wel naar Nederland in 1918, ten tijde van de Spaanse griep. Leo van Bergen (medisch historicus) nam ons mee naar de maatschappelijke reacties op en gevolgen van de Spaanse Griep. Geheel volgens de maatregelen en adviezen van de medici van toentertijd: 'Houdt u verre van kwakzalverij', 'rook flink' en 'neem een goede neut' begaven wij ons vervolgens plichtsgetrouw naar de afsluitende borrel alwaar kon worden geproost op een zeer geslaagde dag!



Sprekers, voorzitters en sponsoren nogmaals bedankt voor jullie inzet en bezoekers bedankt voor jullie komst. Tot volgend jaar!

Antwoorden

Antwoord vraag 1: B

Toelichting

Uit de vraagstelling is evident dat er een zeer hoge voorafkans is op een erythema migrans (EM): naast de risico-expositie door zijn werkzaamheden als boswachter is de beschrijving van de huidlaesie ook typisch voor een EM. De grootte van het erytheem (meer dan 5 cm) en de centrale opheldering passen niet bij een directe huidreactie op een tekenbeet alleen. Ongeveer de helft van de patiënten met EM herinnert zich geen tekenbeet, dus dit is geen reden om niet te behandelen. Het ontbreken van koorts is bij EM in Europa eerder regel dan uitzondering, waardoor ook dit gegeven bij deze patiënt geen verandering in voorafkans geeft.

De CBO-richtlijn Lymeziekte uit 2013 adviseert om patiënten met een typische EM te behandelen met antibiotica. Dit baseert de richtlijn op het feit dat de sensitiviteit van serologie bij een EM ongeveer 50 procent is, en bij vervolgsrerie slechts ongeveer 70 procent. Bij patiënten met EM bij wie de initiële serologie negatief is en die met antibiotica zijn behandeld, wordt in minder dan de helft van de patiënten een seroconversie aangetoond in vervolgsrerie. Er is dus een grote kans dat een patiënt met EM fout-negatieve serologie heeft, waarbij alsnog zal moeten worden behandeld; de serologie helpt je bij deze populatie dus niet verder.

Een EM presenteert zich niet altijd typisch. In dergelijke gevallen kan met behulp van histopathologisch onderzoek en PCR op een biopsie, eventueel gecombineerd met serologie, de diagnose bevestigd worden.

De voorkeursbehandeling van EM bij niet-zwangere volwassenen is doxycycline 100 mg 2 dd, bij afwezigheid van andere contra-indicaties.

Bron: CBO-richtlijn Lymeziekte 2013.

Antwoord vraag 2: B

Toelichting

Het aantonen van gisten of schimmels in weefsel of lichaamsvloeistof is belangrijk bij het stellen van de diagnose invasieve mycose. Er zijn echter verschillende methodes om een invasieve mycose meer of minder waarschijnlijk te maken. Zo kan de diagnose invasieve mycose meer waarschijnlijk worden gemaakt door het aantonen van fungale antigenen in onder andere serum. Dit kan bijvoorbeeld met de bèta-D-glucan-antigeentest.

De celwand van schimmels en gisten bestaat onder andere uit de volgende onderdelen: mannoproteïnen, bèta-glucan (1-6-bèta-D-glucan en 1-3-bèta-D-glucan) en chitine. Bèta-glucan is het polysaccharide dat het meest aanwezig is in de celwand. Het merendeel van de fungi hebben een celwand met een significante hoeveelheid bèta-glucan, waaronder *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Candida spp.* en *Pneumocystis spp.* Een uitzondering hierop zijn onder andere de zygomyceten. Ook wordt over het algemeen aangenomen dat *Cryptococcus spp.* niet gedetecteerd kunnen worden met een bèta-D-glucan-antigeentest.

Men dient zich er bewust van te zijn dat verschillende factoren waaronder intraveneus immunoglobuline, albumine, bacteriëmie, hemodialyse cellulosemembranen, kunnen leiden tot een fout-positieve testuitslag. Daarnaast is bèta-glucan aanwezig in *Penicillium spp.*, welke in het algemeen geen klinische betekenis heeft. Fout-negatieve resultaten kunnen onder andere voorkomen bij gehemolyseerd of lipemisch bloed.

In antwoord A en D staat mucormycose. De *mucorales* maken deel uit van de *Zygomycetes*. Aangezien de *Zygomycetes* geen (significante hoeveelheden) bèta-glucan in de celwand hebben, zijn deze niet aan te tonen met de bèta-D-glucan-antigeentest. In antwoord C staat cryptokokkose. Bij *Cryptococcus spp.* wordt over het algemeen aangenomen dat deze niet goed aantoonbaar zijn met de bèta-D-glucan-antigeentest.

Het juiste antwoord is dan ook B: zowel *Candida spp.*, *Fusarium spp.* als *Pneumocystis spp.* hebben bèta-glucan in de celwand die bij invasieve infecties gedetecteerd kunnen worden met een bèta-D-glucan-antigeentest.

Bronnen:

- Marty F, Koo S. Role of (1→3)-β-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2009;47(Issue Supplement_1):S233-40.
- Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, McGinnis MR, Ostrosky-Zeichner L. Differences in beta-glucan levels in culture supernatants of a variety of fungi. *Med Mycol.* 2006;44:267-72.

Promoties

11 april 2019 - P.F. Herkert

Cryptococcosis in Southern-Brazil: Molecular, antifungal and *in vitro* cytokine induction studies

Promotor: prof. dr. P.E. Verweij
Copromotoren: dr. J.F.G.M. Meis, dr F. Hagen,
Radboud Universiteit Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie; Expertisecentrum Mycologie
Radboudumc/CWZ

8 mei 2019 - M.D. Badrul Islam

Diagnosis, Prognosis, Treatment and Outcome
of Guillain-Barré Syndrome in Bangladesh

Promotoren: prof. dr. H.P. Endtz
en prof. dr. B.C. Jacobs
Copromotoren: prof. dr. Q.D. Mohammad
en dr. Z. Islam
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten
en afd. Immunologie

25 juni 2019 - J. Hopman

Horizontal Infection Prevention and
control inventions with high-and low-resources

Promotoren: prof. dr. A. Voss
en prof. dr. H.F.L. Wertheim
Radboudumc Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie

28 juni 2019 - M. Wu

Mutational impact of classical strain improvement
on *Penicillium chrysogenum*

Promotoren: prof. dr. A. J.M. Driessen
en prof. dr. R.A.L. Bovenberg
Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire
Microbiologie; Groningen Biomolecular Sciences
and Biotechnology Institute

1 juli 2019 - T. Stobernack

Porphyromonas gingivalis – An oral keystone
pathogen challenging the human immune system

Promotoren: prof. dr. J. M. van Dijl,
prof. dr. A.J. van Winkelhoff
en prof. dr. P. Heeringa
Co-promotor: dr. J. Westra
UMC Groningen, afd. Medische
Microbiologie en Infectiepreventie,
afd. Pathologie en Medische Biologie,
Reumatologie en afd. Klinische Immunologie

3 juli 2019 - N.C. Peltenburg

Predicting adverse events during therapy for HIV and
hepatitis C. The role of ITPase activity
and ITPA genotype

Promotor: prof. dr. A. Verbon
Co-promotoren: dr. J. Bierau en dr. J.A. Bakker
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten
en afd. Inwendige Geneeskunde
/ sectie Infectieziekten

8 juli 2019 - L.M. Palma Medina

Between adaptation and virulence:
A Proteomics view on *Staphylococcus aureus*
infections

Promotoren: prof. dr. J.M. van Dijl
en prof. dr. U. Völker
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie;
University of Greifswald (Germany)

9 juli 2019 - A.G. Komarudin

Sec translocase in action

Promotor: prof. dr. A.J.M. Driessen
Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire
Microbiologie; Groningen Biomolecular Sciences
and Biotechnology Institute