

Richtlijn

Moleculaire typering in het kader van infectiepreventie

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

IN SAMENWERKING MET

Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg
Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie (KNVM)

MET ONDERSTEUNING VAN

B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN MOLECULAIRE TYPERING IN HET KADER VAN INFECTIEPREVENTIE

© 2018

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Postbus 21020

8900 JA Leeuwarden

058 2939249

secretariaat@nvmm.nl

www.nvmm.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep	5
Samenvatting.....	6
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	9
1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn	9
1.2 Doel van de richtlijn	9
1.3 Afbakening van de richtlijn	9
1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn	11
1.5 Definities en begrippen	11
1.6 Inbedding van typeringslaboratoria in het zorglandschap	13
Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling.....	14
2.1 Geldigheid	14
2.2 Algemene gegevens	14
2.3 Doel en doelgroep.....	14
2.4 Samenstelling werkgroep.....	14
2.5 Belangenverklaringen	16
2.6 Inbreng patiëntenperspectief	21
2.7 Implementatie.....	21
2.8 Werkwijze.....	21
Hoofdstuk 3 Indicaties voor moleculaire typering	29
3.1 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie binnen één zorginstelling?.....	29
3.2 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie tussen zorginstellingen?	33
Hoofdstuk 4 Aanvraag van een typering en rapportage van de typeringsuitslag.....	35
4.1 Welke gegevens verstrekt een medisch microbiologisch laboratorium minimaal aan het typeringslaboratorium bij een aanvraag voor typering?	35
4.2 Wat rapporteert het typeringslaboratorium minimaal naar het aanvragende medisch microbiologische laboratorium?	39
Hoofdstuk 5 Epidemiologische interpretatie van de typeringsuitslag.....	41
5.1 Op welke wijze vindt de epidemiologische interpretatie van een typeringsuitslag plaats?	41
Hoofdstuk 6 Moleculaire typeermethoden	44

6.1	Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op transmissie binnen een zorginstelling?.....	44
6.2	Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op verspreiding en transmissie tussen zorginstellingen?.....	47
Hoofdstuk 7	Kwaliteit van infrastructuur en beheer van een typeringslaboratorium	50
7.1	Aan welke criteria dient een laboratorium minimaal te voldoen voor moleculaire typering in het kader van infectiepreventie?	50
7.2	Wat zijn minimum criteria voor de functioneel leidinggevende professional van een typeringslaboratorium?.....	53
Hoofdstuk 8	Implementatieplan en indicatoren.....	56
8.1	Implementatieplan.....	56
8.2	Indicatoren	60

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. Dr. PHM Savelkoul (voorzitter), medisch moleculair microbioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht / VU medisch Centrum, Amsterdam; NVMM en KNVM
- Prof. Dr. M.C. Vos, arts-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVMM
- Prof. Dr. M.P.G. Koopmans, veterinaire-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVMM
- Dr. L. Schouls, moleculair microbioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; NVMM en KNVM
- Dr. R. van Rhee-Luderer, medisch moleculair microbioloog, Izore, centrum infectieziekten Friesland, Leeuwarden; NVMM
- Dr. J.M. Ossewaarde, arts-microbioloog, Maastad Ziekenhuis, Rotterdam; NVMM
- Dr. S. Bruisten, medisch moleculair microbioloog, Streeklaboratorium GGD Amsterdam; NVMM
- Mevr. V. Weterings, deskundige infectiepreventie, Amphia Ziekenhuis, Breda; VHIG
- Mevr. P. Houtman, deskundige infectiepreventie, Spaarne Gasthuis, Haarlem; VHIG

Meelezers:

- Dr. A.K. van der Bij, arts-microbioloog, Diakonessenhuis Utrecht; NVMM

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire richtlijn Moleculaire typering in het kader van infectiepreventie. In deze samenvatting ontbreekt de toelichting (overwegingen) die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn.

Hoofdstuk 3 Indicaties voor moleculaire typering

3.1 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie binnen één zorginstelling?

- Typeer isolaten van eenzelfde species en/of met dezelfde karakteristieken als deze naar oordeel van een infectiepreventie professional met een hogere frequentie gevonden worden dan verwacht binnen een zorginstelling en/of transmissie vermoed wordt.

3.2 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie tussen verschillende zorginstellingen?

- Typeer isolaten van eenzelfde species en/of met dezelfde karakteristieken als deze naar oordeel van infectiepreventie professionals met een hogere frequentie gevonden worden dan verwacht en tussen zorginstellingen transmissie vermoed wordt.

Hoofdstuk 4 Aanvraag van een typering en rapportage van de typeringsuitslag

4.1 Welke gegevens verstrekt een medisch microbiologisch laboratorium minimaal aan het typeringslaboratorium bij een aanvraag voor typering?

- De volgende gegevens worden bij iedere aanvraag door het medisch microbiologisch laboratorium naar het typeringslaboratorium meegestuurd:
 - de vraagstelling voor typering van de infectiepreventie professional
 - de naam van de zorginstelling;
 - de species van het micro-organisme;
 - een unieke persoonsidentificatie, bij voorkeur (versleuteld) burgerservicenummer* van de persoon bij wie de stam geïsoleerd is met in achtneming van de AVG;
 - monsternummer in combinatie met het isolaatnummer of materiaalnummer;
 - afnamedatum van het materiaal;
 - het materiaal waar het micro-organisme uit geïsoleerd/in gedetecteerd werd;
 - voor bacteriën bij voorkeur ook de gevoeligheidsbepaling van het micro-organisme.
- Bovenstaande gegevens moeten worden opgenomen in een typeringsdatabase (zie hoofdstuk 7).

*indien versleuteld BSN niet mogelijk is dient een andere identificatiecode gebruikt te worden die in lijn is met de AVG

4.2 Wat rapporteert het typeringslaboratorium minimaal naar het aanvragende medisch microbiologische laboratorium?

- Het typeringslaboratorium rapporteert minimaal:
 - het type en eventueel de groep waarbinnen het type valt;
 - de mate van overeenkomst tussen de getypeerde stammen in het kader van de reden van aanvraag;
 - de gebruikte typeermethode met de bijbehorende afkapwaarde voor identieke typen.
- Het typeringslaboratorium rapporteert op niet herleidbare wijze eventuele overeenkomsten met isolaten uit de gebruikte typeringsdatabase.

Hoofdstuk 5 Epidemiologische interpretatie van de typeringsuitslag

5.1 Op welke wijze vindt de epidemiologische interpretatie van een typeringsuitslag plaats?

- De typeringsuitslagen worden geïnterpreteerd in de context van de epidemiologische gegevens met betrokken arts-microbioloog, MMM en deskundige infectiepreventie. De interpretatie gebeurt onder eindverantwoordelijkheid van de arts-microbioloog van het aanvragend medisch microbiologisch laboratorium.
- De arts-microbioloog van het aanvragend medisch microbiologisch laboratorium is verantwoordelijk voor verslaglegging met hierin minimaal:
 - of er sprake is van transmissie/cluster;
 - of de typeringsuitslag in de epidemiologische context past;
 - en als uit bovenstaande geen conclusie kan worden getrokken:
 - of het onderzoek uitgebreid moet worden met het verzamelen van meer epidemiologische gegevens;
 - of de typering uitgebreid moet worden met meer isolaten;
 - of een aanvullende typeermethode nodig is.
- Het verslag wordt ter beschikking gesteld aan de betrokken partijen en zorginstellingen.
- Indien een OMT is/wordt ingesteld, brengt de arts-microbioloog bovenstaand verslag in.

Hoofdstuk 6 Moleculaire typeermethoden

6.1 Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op transmissie binnen een zorginstelling?

Bij verdenking op transmissie van micro-organismen binnen een zorginstelling

- Gebruik een moleculaire typeermethode die minimaal voldoet aan het volgende:
 - beschikbaarheid van typeringsuitslag: bij voorkeur binnen 2 werkdagen na ontvangst van materiaal geschikt voor typering;
 - discriminerend vermogen passend bij de vraagstelling;
 - resultaat moet geschikt zijn voor digitale opslag in een typeringsdatabase.
- Gebruik bij voorkeur (inter)nationaal gebruikte typeermethoden waarvan de data uitwisselbaar zijn.

6.2 Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op verspreiding of transmissie tussen zorginstellingen binnen een zorgregio?

Bij verdenking op verspreiding en transmissie van micro-organismen tussen zorginstellingen

- Zie aanbevelingen binnen een zorginstelling (6.1).
- Gebruik een moleculaire typeermethode die minimaal voldoet aan het volgende[#]:
 - voor ingebruikname is de typeermethode gevalideerd tussen de typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio;
 - jaarlijks wordt door middel van rondzendingen van isolaten de reproduceerbaarheid getoetst tussen typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio;
 - indien de gebruikte typeermethode digitale data-uitwisseling niet toelaat voor een specifiek micro organisme, dienen typeringslaboratoria gebruik te maken van dezelfde database, met geanonimiseerde gegevens.

[#] Implementatieperiode 2 jaar

Hoofdstuk 7 Kwaliteit van infrastructuur en beheer van een typeringslaboratorium

7.1 Aan welke criteria dient een laboratorium minimaal te voldoen voor moleculaire typering in het kader van infectiepreventie?

- Een typeringslaboratorium moet
 - voldoen aan de wet- en regelgeving, zoals de wet op de privacy (AVG);
 - geaccrediteerd zijn volgens de geldende kwaliteitsnormen voor het medisch microbiologisch laboratorium;
 - de uitvoering van typering binnen de scope van de geldende kwaliteitsnormen van het betreffende typeringslaboratorium vastleggen;
 - toegang hebben tot toepassingsgerichte apparatuur en specifieke software voor het genereren en analyseren van typering[#];
 - beschikken over toegang tot (externe) (centrale) typeringsdatabases voor het opslaan en vergelijken van typeringsdata[#];
 - beschikken over ICT-faciliteiten om typeringsuitslagen op een beveiligde manier naar de aanvrager te sturen[#];
 - deelnemen aan onafhankelijke (inter)nationale kwaliteitsrondzendingen voor typering van die micro-organismen waarvoor typering uitgevoerd wordt[#];
 - bereikbaar zijn op werkdagen voor typeringsuitslagen en overleg;
 - afspraken maken over het gebruik van de aangeleverde en gegenereerde gegevens en dit schriftelijk vastleggen.

[#] Implementatietermijn 2 jaar

7.2 Wat zijn minimum criteria voor de functioneel leidinggevende professional van een typeringslaboratorium?

- Een leidinggevende professional voldoet minimaal aan de eisen zoals gesteld aan de vakinhoudelijk verantwoordelijke professional voor complexe moleculaire diagnostiek in de vigerende NVMM-richtlijn moleculaire diagnostiek van infectieziekten en bij voorkeur aan het volgende profiel:
 - geregistreerd zijn als medisch moleculair microbioloog met aantoonbare ervaring met moleculair typeren;
 - of**
 - academisch gepromoveerd moleculair microbioloog met aantoonbare ervaring met moleculair typeren in samenwerking met een arts-microbioloog;
 - kennis van het gebruik van de juiste typeermethoden, analysesoftware en het interpreteren van typeringsuitslagen;
 - op de hoogte zijn van recente ontwikkelingen op het gebied van regionale, nationale en internationale epidemiologische verheffingen;
 - deelname aan recente en frequente aantoonbare nascholing op het gebied van moleculaire typering en infectiepreventie.

Hoofdstuk 1

Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Voor effectieve bestrijding van infectieziekten is naast kennis over de verwekkers en de symptomen, ook kennis noodzakelijk over transmissie van micro-organismen in zorginstellingen. In de huidige praktijk worden isolatiemaatregelen genomen bij patiënten waarbij het vermoeden bestaat dat zij gekoloniseerd of geïnfecteerd zijn met een micro-organisme van een andere patiënt. Dit gebeurt meestal alleen op geleide van kweekuitslagen/PCR en niet op geleide van typeringsuitslagen. Hierdoor bestaat onzekerheid of stammen daadwerkelijk identiek zijn, waardoor patiënten onterecht onder isolatiemaatregelen kunnen vallen. Voor het aantonen van transmissie is doorgaans typering van het micro-organisme noodzakelijk. Welke typeermethode gebruikt wordt, is afhankelijk van de vraagstelling en het soort micro-organisme. De praktijk leert dat bij eenzelfde vraagstelling variatie bestaat in gebruikte methoden waardoor de typeringsgegevens van verschillende laboratoria niet uitwisselbaar en vergelijkbaar zijn. Dit kan leiden tot vertraging in het herkennen en controleren van een potentiële afdeling cq instelling overstijgende uitbraak en daarmee tot onnodig kosten voor de gezondheidszorg alsmede een potentieel gevaar voor de patiëntveiligheid.

1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van deze richtlijn is om landelijk beleid vast te leggen binnen de medisch microbiologische laboratoria met betrekking tot indicatiestelling en de wijze van interpretatie en dataverwerking bij het uitvoeren van moleculaire typering van micro-organismen om in het kader van infectiepreventie transmissie aan te tonen of uit te sluiten. Hierbij betreft het alle potentieel pathogene of resistente micro-organismen bij de mens, waarvan het vermoeden bestaat dat mens-op-mens transmissie heeft plaatsgevonden binnen en/of tussen zorginstellingen. Tevens worden de minimum eisen beschreven waaraan een typeringslaboratorium dient te voldoen voor typering in het kader van infectiepreventie.

Specifieke doelen zijn:

- indicatie voor moleculaire typering
- uniformiteit over:
 - wijze van aanvraag en technische interpretatie van een typeringsuitslag;
 - wijze van epidemiologisch interpretatie van een typeringsuitslag;
- eisen aan kwaliteit en infrastructuur.

1.3 Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn richt zich op:

- moleculaire typering van micro-organismen van belang in het kader van infectiepreventie, inclusief resistentiegenen, virulentiegenen en mobiele DNA-elementen, voor het uitsluiten dan wel aantonen van transmissie binnen en tussen zorginstellingen;
- minimum eisen waaraan een typeringslaboratorium dient te voldoen voor moleculaire typering in het kader van de infectiepreventie.

Deze richtlijn gaat niet over

- infectiepreventiemaatregelen;
- medische behandeling van individuele patiënten;
- typering uitgevoerd in het kader van her-infectie, recidief bij een individuele patiënt;
- geografische distributie van een micro-organisme of genetisch element (landelijke surveillance);

- nieuwe ontwikkelingen of wetenschappelijk onderzoek.;
- indicatie voor typering in het kader van publieke gezondheid bij infecties (bijv. tuberculose) die onder verantwoordelijkheid van de RIVM-CiB/GGD vallen.

Ter info: in deze richtlijn zijn geen specifieke typeermethoden opgenomen, omdat enerzijds de ontwikkelingen binnen de moleculaire technologie snel gaan en er anderzijds nog onvoldoende inzicht is in standaardisering van bestaande protocollen. Naar de toekomst toe zullen landelijk gestandaardiseerde methodieken worden toegevoegd aan deze richtlijn.

Deze richtlijn sluit, waar mogelijk, aan bij bestaande algoritmen en database systemen zoals Type-Ned MRSA, CPE en VIRO-Typ-Ned (RIVM-CiB).

Deze richtlijn sluit aan bij de volgende bestaande richtlijnen:

- NVMM-Richtlijn Moleculaire diagnostiek van infectieziekten (2018);
- WIP-richtlijn Bijzonder Resistente Micro-Organismen (2011);
- WIP-richtlijn MRSA (2012);
- LCI-richtlijnen;
- Kwaliteitsrichtlijn voor Infectiepreventie in Ziekenhuizen (KRIZ) (2012).

Het typeringsproces, zoals beschreven in deze richtlijn, is als volgt opgebouwd:

- indicaties voor typering (zie hoofdstuk 3);
- aanvraag van een typering en technische interpretatie van de typeringsuitslag (zie hoofdstuk 4);
- epidemiologische interpretatie van de typeringsuitslag (zie hoofdstuk 5).

Specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn:

Indicaties voor moleculaire typering

- Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie binnen één zorginstelling?
- Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie tussen verschillende zorginstellingen?

Aanvraag van een typering en rapportage van de typeringsuitslag

- Welke gegevens verstrekt een medisch microbiologisch laboratorium minimaal aan het typeringslaboratorium bij een aanvraag voor typering?
- Wat rapporteert het typeringslaboratorium minimaal naar het aanvragende medisch microbiologische laboratorium?

Epidemiologische interpretatie van de typeringsuitslag

- Op welke wijze vindt de epidemiologische interpretatie van een typeringsuitslag plaats?

Moleculaire typeermethoden

- Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op transmissie binnen een zorginstelling?
- Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op verspreiding of transmissie tussen zorginstellingen binnen een zorgregio?

Kwaliteit van infrastructuur en beheer van een typeringslaboratorium

- Aan welke criteria dient een laboratorium minimaal te voldoen voor moleculaire typering in het kader van infectiepreventie?
- Wat zijn minimum criteria voor de functioneel leidinggevende professional van een typeringslaboratorium?

1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan alle specialisten die betrokken zijn bij infectieziektebestrijding, zoals artsen-microbioloog, artsen infectieziektebestrijding, medisch moleculair microbiologen, deskundigen infectiepreventie, onderzoekers, epidemiologen, en andere artsen betrokken bij infectieziekten en infectiepreventie beleid.

1.5 Definities en begrippen

Aanvrager	Het Medisch Microbiologisch Laboratorium (MML) dat de typering aanvraagt bij het typeringslaboratorium.
Cluster (genetisch)	Twee of meer isolaten* geïsoleerd uit verschillende personen die genetisch niet te onderscheiden/nauw verwant zijn, duidend op een mogelijk epidemiologisch verband. Het tijdsinterval waarbinnen twee of meerdere gevallen met een verwant isolaat zich voordoen, moet passen binnen een epidemiologisch verband.
Discriminerend vermogen	Het oplossend vermogen van een methode om onafhankelijke typen van elkaar te kunnen onderscheiden.
Diversiteitsindex	<p>Kwantitatieve maat die aangeeft hoeveel verschillende typen in een dataset aanwezig zijn op basis van de typeermethode. Tevens wordt er een maat voor de mate van overeenkomst tussen de typen weergegeven.</p> <p><u>Voorbeeld: Simpson's index of diversity (D)</u></p> $D = \frac{\sum n(n-1)}{N(N-1)}$ <p>n = aantal isolaten van een bepaald type N = totaal aantal isolaten</p>
Dragerschap	Een persoon die een bepaald micro-organisme bij zich draagt en hierbij een mogelijke besmettingsbron voor andere personen vormt, maar geen symptomen van ziekte van betreffende micro-organisme vertoont.
Epidemiologische relatie	Een epidemiologische relatie wordt vermoed bij aanwezigheid van minstens twee van de volgende kenmerken: <ul style="list-style-type: none">- gemeenschappelijke tijd- gemeenschappelijke plaats- gemeenschappelijke bron
Infectiepreventie professional	Artsen-microbioloog en deskundigen infectiepreventie dan wel professionals die gemandateerd zijn door een zorginstelling om uitvoering te geven aan infectiepreventie beleid.
Infectieziekte	Een ziekte bij dier of mens veroorzaakt door de aanwezigheid van een of meer specifieke micro-organismen, zoals bacteriën, virussen of schimmels.
Isolaat	Micro-organisme verkregen uit of aanwezig in klinisch materiaal/omgeving.

Moleculaire typering	Karakteriseren van micro-organismen betreffende genetische achtergrond, plasmiden en genen. Het resultaat van een moleculaire typering is een type.
Micro-organismen (MO)	Bacteriën, virussen, parasieten en schimmels.
Moleculair gedefinieerde uitbraak	Twee of meer personen met een, op basis van moleculaire typering zelfde type micro-organisme, die een epidemiologische relatie hebben. Zie ook cluster.
OMT	Outbreak management team op lokaal, regionaal of nationaal niveau.
Stam	Een stam is een karakteristieke vertegenwoordiger van een verzameling isolaten met gemeenschappelijke kenmerken.
Transmissie	Directe of indirecte overdracht van een micro-organisme of genetisch element van mens naar mens
Type	Genetisch niet te onderscheiden micro-organisme op basis van de gebruikte typeermethode
Type-Ned	Landelijk ICT netwerk met centrale database, onder beheer van het RIVM, voor het decentraal typeren en centraal analyseren van typeringen voor specifieke micro-organismen.
Typeren	Proces van het karakteriseren van stammen, plasmiden en genen
Typeringsdatabase	Een database met typeringsuitslagen en de daarbij behorende gegevens.
Typeringslaboratorium	Laboratorium dat voldoet aan alle criteria die gesteld zijn binnen deze richtlijn aan het uitvoeren van typeringen in het kader van infectiepreventie.
Typeringsprofessional	Functioneel leidinggevende van een typeringslaboratorium
Typeringsuitslag	Technische interpretatie van een typering in relatie tot andere typeringen.
Uitbraak	Een situatie waarin bij twee of meer patiënten met een epidemiologische relatie eenzelfde type of kenmerk van een micro-organisme gevonden wordt.
Werkeenheid infectiepreventie	De groep specialisten binnen een zorginstelling die verantwoordelijk is voor het infectiepreventie beleid.
Zorginstellingen	Ziekenhuizen, verpleeginstellingen, woonzorgcentra en andere instellingen ten behoeve van patiëntenzorg. NB: in deze versie van de richtlijn wordt onder zorginstelling uitsluitend ziekenhuizen verstaan (zie afbakening).
Zorgnetwerken	Vastgestelde regionale netwerken op basis van Regionaal Overleg Acute Zorg (ROAZ)-regio's voor coördinatie, uniformiteit, afstemming ten behoeve van preventie en bestrijding rondom antibioticaresistentie.
Zorgregio	Regio waarbinnen op reguliere basis patiëntenstromen verlopen.

1.6 Inbedding van typeringslaboratoria in het zorglandschap

Binnen Nederland typeren een aantal laboratoria micro-organismen met lokale typeermethoden. Op landelijk niveau zijn er in het kader van BRMO en vanuit surveillance doeleinden enkele typeermethoden beschikbaar (bijv. voor de verspreiding van MRSA; gestandaardiseerd verwerkt binnen het Type-Ned MRSA systeem).

Het typeren van micro-organismen (ook niet-BRMO) krijgt een steeds prominere rol binnen de medisch microbiologische laboratoria bij bestrijding van transmissie van micro-organismen in het kader van infectiepreventie. Naast 'plaats', 'tijd', 'persoon' en 'micro-organisme', voegt het 'type' een vijfde epidemiologische parameter toe die epidemiologische analyse verbetert. Momenteel zijn binnen Nederland geen landelijke afspraken met betrekking tot indicatie voor typeren of de interpretatie/rapportage van typeuitslagen. Dit betekent dat typeringsuitslagen onvolledig kunnen zijn zowel wat betreft de interpretatie als gebruikte methode. Daarnaast zijn typeergegevens niet uitwisselbaar tussen laboratoria. Hierdoor kunnen uitbraken te laat of niet geïdentificeerd worden. De uitzondering hierop vormt het Type-Ned initiatief dat voor een paar micro-organismen landelijk in gebruik is.

Referenties

- Kwaliteitsrichtlijn voor Infectiepreventie in Ziekenhuizen (KRIZ) (2012). Geraadpleegd in september 2017 via <http://docplayer.nl/6125768-Kwaliteitsrichtlijn-voor-infectiepreventie-in-ziekenhuizen-kriz.html>
- LCI-richtlijnen. Geraadpleegd in september 2017 via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen>
- Werkgroep Infectiepreventie (2011). Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRM). Geraadpleegd in september 2017 via http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/WIP_Richtlijnen/WIP_Richtlijnen/Ziekenhuizen/WIP_richtlijn_BRMO_Bijzonder_Resistente_Micro_Organismen_ZKH
- Werkgroep Infectiepreventie (2012). MRSA. Geraadpleegd in september 2017 via http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/WIP_Richtlijnen/WIP_Richtlijnen/Ziekenhuizen/WIP_richtlijn_MRSA_ZKH/Download/WIP_Richtlijn_MRSA_Ziekenhuizen

Hoofdstuk 2

Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 Geldigheid

Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Dit wordt halverwege de looptijd geëvalueerd.

De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

2.2 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door B. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

2.3 Doel en doelgroep

Doel

Het doel van de richtlijn is om landelijk beleid vast te leggen met betrekking tot indicatiestelling en de wijze van interpretatie en dataverwerking bij het uitvoeren van moleculaire typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie om transmissie aan te tonen of uit te sluiten. Hierbij betreft het alle pathogenen bij de mens, waarvan het vermoeden bestaat dat mens-op-mens transmissie heeft plaatsgevonden binnen en/of tussen zorginstellingen. Tevens worden de minimum eisen beschreven waaraan een typeringslaboratorium dient te voldoen voor typering in het kader van infectiepreventie.

Specifieke doelen zijn:

- indicatie voor moleculaire typering
- uniformiteit over:
 - wijze van aanvraag en technische interpretatie van een typeringsuitslag;
 - wijze van epidemiologisch interpretatie van een typeringsuitslag;
- eisen aan kwaliteit en infrastructuur.

Doelgroep

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan alle specialisten die betrokken zijn bij infectieziektebestrijding, zoals artsen-microbioloog, artsen infectieziektebestrijding, medisch moleculair microbiologen, deskundigen infectiepreventie, onderzoekers, epidemiologen, en andere medisch specialisten betrokken bij infectieziekten.

2.4 Samenstelling werkgroep

Initieel is voor het ontwikkelen van een richtlijn microbiële typering in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld bestaande uit vertegenwoordigers van relevante specialismen die in het kader van bestrijding van transmissie van micro-organismen te maken hebben met microbiële typering van micro organismen.

Deze werkgroep, die in 2016 en 2017 actief was, heeft een conceptrichtlijn ontwikkeld en bestond uit:

- Prof. Dr. PHM Savelkoul (voorzitter), medisch moleculair microbioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht / VU medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. A. Voss, arts-microbioloog, Radboud Universitair Medisch Centrum en Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
- Prof. Dr. M.C. Vos, arts-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Prof. Dr. A.W. Friedrich, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen
- Prof. Dr. C. Vandenbroucke-Grauls, arts-microbioloog, VU medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. M.P.G. Koopmans, veterinaire microbioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. E. Stobberingh, medisch microbioloog, / Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- Dr. L. Schouls, moleculair microbioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- Dr. B. Vlamincx, arts-microbioloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Dr. B. Rump, Arts M&G, Infectieziektebestrijding KNMG, RIVM
- Mevr. V. Weterings, deskundige infectiepreventie, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. A. van der Zee, medisch moleculair microbioloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- Dr. R. van Rhee-Luderer, medisch moleculair microbioloog, Izore, centrum infectieziekten Friesland, Leeuwarden

Meelezers

- Dr. A.M.L. Oude Lashof, internist- infectioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht
- Prof. dr. N.M.A. Blijlevens, hematoloog, St Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Dr. Th. A. Ruys, intensivist, Stichting Medisch Centrum Haaglanden en Bronovo-Nebo, Den Haag
- Dr. E. van de Vorm, arts-microbioloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
- Dr. E.C.J. Claas, medisch moleculair microbioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. George Haringhuizen, Coördinerend adviseur /Jurist publieke gezondheid, RIVM

In afstemming met het NVMM bestuur is besloten in 2018 een nieuwe werkgroep in te stellen. Deze werkgroep bestond uit vertegenwoordigers van relevante specialismen betrokken bij bestrijding van transmissie van micro-organismen die te maken hebben met moleculaire typering van micro organismen. De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. Deze werkgroep heeft de conceptrichtlijn van de vorige werkgroep als basis gebruikt, waarbij de uitgangsvragen zijn aangepast.

Deze werkgroep werkte gedurende 6 maanden aan de ontwikkeling van deze aangepaste richtlijn en bestond uit:

- Prof. Dr. PHM Savelkoul (voorzitter), medisch moleculair microbioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht / VU medisch Centrum, Amsterdam; NVMM en KNVM
- Prof. Dr. M.C. Vos, arts-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVMM
- Prof. Dr. M.P.G. Koopmans, veterinaire microbioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVMM

- Dr. L. Schouls, moleculair microbioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; NVMM en KNVM
- Dr. R. van Rhee-Luderer, medisch moleculair microbioloog, Izore, centrum infectieziekten Friesland, Leeuwarden; NVMM
- Dr. J.M. Ossewaarde, arts-microbioloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam; NVMM
- Dr. S. Bruisten, medisch moleculair microbioloog, Streeklaboratorium GGD Amsterdam; NVMM
- Mevr. V. Weterings, deskundige infectiepreventie, Amphia Ziekenhuis, Breda; VHIG
- Mevr. P. Houtman, deskundige infectiepreventie, Spaarne Gasthuis, Haarlem; VHIG

Meelezers:

- Dr. A.K. van der Bij, arts-microbioloog, Diaconessenhuis Utrecht; NVMM

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer

2.5 Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, een overzicht vindt u hieronder:

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis Valorisatie	Overige belangen
Paul Savelkoul	Afdelingshoofd medische microbiologie MUMC; hoofd translationeel onderzoek afdeling medische microbiologie & infectiepreventie VUmc	Bestuurslid European Study Group Moleculair Diagnostics (onbetaald); Vz Vereniging voor Moleculair Diagnostics binnen de Gezondheidszorg (VMDG). (onbetaald); Scientific advisory board University Spin off: Microbiome, IS Diagnostics, Tubascan (onbetaald); NFVN wetenschappelijk adviseur, lid MAR (onbetaald).	Aandeelhouder spin off bedrijf VUmc Microbiome en IS diagnostics.	geen	geen	geen	In spin off bedrijven	Mogelijke vermarkting van specifieke typeringstechnieken als een van de technieken waaruit een laboratorium kan kiezen.
Marion Koopmans	Afdelingshoofd Viroscience department Erasmus MC; Viroloog RIVM Clb	Associate Editor, Journal of Clinical Virology (onbetaald); Associate Editor One Health Journal (onbetaald); Associate Editor Virus EvolutionJournal (onbetaald); Member of the advisory council of ESCV since 2010 (onbetaald);	geen	geen	geen	geen	geen	Professor Marion Koopmans is the Head of the Viroscience department of the Erasmus MC Rotterdam. In this role as in all previous roles, it is necessary to liaise with industry on a range of topics, including vaccines and antivirals, occasionally involving collaborative

								research and development agreements which fund laboratory staff and consumables. There has been no personal funding to Professor Koopmans.
Greet Vos	Bijzonder Hoogleraar zorg gerelateerde infecties Erasmus MC	Voorzitter European Study Group Nosocomial Infections (onbetaald); Observer EUNETIPS (onbetaald); voorzitter NVMM werkgroep Hygiëne en Infectiepreventie (onbetaald); voorzitter NVMM/VHIG cie; KRIZ norm cie, Kwaliteits-richtlijn Infectiepreventie ziekenhuizen (onbetaald); lid commissie chirurgische antibiotica profylaxe SWAB (onbetaald); Vz WIP expertgroep MRSA (onbetaald); Lid WIP expertgroep desinfectie (onbetaald); Lid WIP isolatiekamers (onbetaald); lid werkgroep infectiepreventie dermatologisch chirurgisch ingrepen; Lid werkgroep bacteriologische controle endoscopen SKMS; Member of the editorial board Journal Hospital Infection (onbetaald); lid Werkgroep	geen	geen	Bijzonder Hoogleraar zorg gerelateerde infecties, vanaf 1-10-2012	geen	geen	geen

		Surveillance, Centrum Infectieziekten-bestrijding (onbetaald); Scientific Advisory Board health-i-care en EurHealth-1Health Groningen (onbetaald).						
Leo Schouls	Moleculair microbioloog, senior onderzoeker	geen	geen	geen	geen	Geen	geen	geen
Veronica Weterings	Deskundige Infectiepreventie, Amphia Ziekenhuis, Breda PhD student, Radboud University, Nijmegen	geen	geen	geen	geen	Geen	geen	geen
Rianne van Rhee-Luderer	medisch moleculair microbioloog	geen	geen	geen	geen	Geen	geen	geen
Tjaco Ossewaarde	Arts-microbioloog	Docent geneeskunde, Erasmus MC (betaald)	geen	geen	geen	Geen	geen	geen
Sylvia Bruisten	Medisch moleculair microbioloog	Scientific expert op gebied van syfilis, QCMD (onbetaald); Plos one editor (onbetaald); Lid Commissie Nascholing van NVMM (onbetaald); Voorzitter Cie toetsing en beoordeling MMO, onbetaald; Lid Cie SMBWO (onbetaald); Vakdeskundige auditor, medische microbiologie RvA (betaald; vergoeding per uur); Lid gebruikersraad RvA namens de medische laboratoria	geen	geen	geen	Geen	geen	geen

Patricia Houtman	Deskundige Infectiepreventie	Les verzorgen aan de opleiding deskundige IP (betaald)	geen	geen	geen	Geen	geen	geen
-------------------------	------------------------------	--	------	------	------	------	------	------

2.6 Inbreng patiëntenperspectief

Tijdens de voorbereidende fase zijn in 2016 knelpunten aangedragen door vertegenwoordigers van de Patiëntenfederatie Nederland via een invitationale conference. Een verslag hiervan kunt u vinden in bijlage 1 van dit hoofdstuk. Tijdens de commentaarfase is beroep gedaan op de Patiëntenfederatie Nederland.

2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de korte en lange termijn praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren (zie implementatiehoofdstuk).

2.8 Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.zorginstituutnederland.nl).

Knelpuntenanalyse

In 2016

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep, de werkgroepleden en de adviseur knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door vertegenwoordigers van de Faculteit Diergeneeskunde, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Inspectie voor de Gezondheidszorg (Igz), Central Veterinary Institute (CVI), Patiëntenfederatie Nederland, Nederlandse Vereniging Infectieziektebestrijding (NVIB) en de Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG), via een invitationale conference. Een verslag hiervan kunt u vinden in de bijlage 1 van dit hoofdstuk.

Uitgangsvragen

In 2016

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld.

In 2018

In overleg met de Commissie Kwaliteitsbevordering van de NVMM zijn de uitgangsvragen aangepast.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en naar systematische reviews. De zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie zijn te vinden in de bijlage 2 van dit hoofdstuk.

Ter info: er zijn geen recente (buitenlandse) richtlijnen gevonden die relevant waren voor het richtlijntraject; en er zijn geen systematische reviews gevonden over het richtlijnonderwerp.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Niet van toepassing. Er zijn geen systematische literatuuranalyses verricht. De werkgroep was van mening dat voor het beantwoorden van de uitgangsvragen geen relevante PICO-vraagstellingen kunnen worden geformuleerd.

Samenvatten van de literatuur

Niet van toepassing. Er zijn geen systematische literatuuranalyses verricht. De werkgroep was van mening dat voor het beantwoorden van de uitgangsvragen geen relevante PICO-vraagstellingen kunnen worden geformuleerd.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Niet van toepassing. Er zijn geen systematische literatuuranalyses verricht. De werkgroep was van mening dat voor het beantwoorden van de uitgangsvragen geen relevante PICO-vraagstellingen kunnen worden geformuleerd.

Formuleren van de conclusies

Niet van toepassing. Er zijn geen systematische literatuuranalyses verricht. De werkgroep was van mening dat voor het beantwoorden van de uitgangsvragen geen relevante PICO-vraagstellingen kunnen worden geformuleerd.

Overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast wetenschappelijk bewijs nog andere aspecten van belang.

Genoemd kunnen worden:

- Professioneel perspectief
- Waarden en voorkeuren van patiënten
- Kosten en middelen
- Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)
- Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op de belangrijkste overwegingen. De sterkte van de aanbeveling wordt bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de richtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de methodiek zoals beschreven in Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

Kennislacunes

Niet van toepassing.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn van de vorige werkgroep (2016/17) werd aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen voorgelegd voor commentaar. Tevens werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende organisaties ter becommentariëring: Faculteit Diergeneeskunde, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Inspectie voor de Gezondheidszorg (Igz), Central Veterinary Institute (CVI), Patiëntenfederatie Nederland, de Nederlandse Vereniging Infectieziektebestrijding (NVIB) en de Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie (KNVM). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast.

De huidige conceptrichtlijn werd aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen voorgelegd voor commentaar. Tevens werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende organisaties ter becommentariëring: Werkgroep moleculair diagnostiek voor infectieziekten (NVMM), Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie, Verenso, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Intensive Care, Nederlandse Vereniging voor Infectieziektebestrijding, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Zorginstituut Nederland, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Zorgverzekeraars Nederland, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Patiëntenfederatie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, en de Gemeenschappelijke gezondheidsdienst .

De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Literatuurlijst

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

Bijlage 1

Verslag invitational conference Richtlijn Moleculaire typering in het kader van bestrijding infectieziekten

Datum: vrijdag 29 januari 2016

Tijd: 14.00-17.00 uur

Locatie: Vergadercentrum Vredenburg te Utrecht

Aanwezig: B. Duim (faculteit diergeneeskunde); G. Haringhuizen (RIVM); I. Houtman (VHIG); L. Klein (ZN); M. Langelaar (IGZ); M. Lokate (VHIG); N. Meessen (RIVM); E. Pronker (RIVM); HJ. Roest (CVI); M. ten Horn (Patiëntenfederatie Nederland); W. van der Poel (CVI); T. Waegemaekers (NVIB); J. Wagenaar (faculteit diergeneeskunde); R. Westerhof (IGZ); B. Rump (richtlijncommissie); M. Koopmans (richtlijncommissie); V. Weterings (richtlijncommissie); C. Vandenbroucke-Grauls (richtlijncommissie); P. Savelkoul (voorzitter richtlijncommissie); E. Stobberingh (verslag); B. Niël-Weise (verslag)

Korte schets van het richtlijnproces

Dit project is geïnitieerd en gefinancierd door de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie (NVMM). Het is in samenwerking met de Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie, de Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg, de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care en Verenso, Vereniging van specialisten ouderengeneeskunde. De looptijd van het project is tot eind 2016.

Deze invitational conference is georganiseerd met het doel de aanwezige veldpartijen te horen over knelpunten rondom moleculaire typering in het kader van bestrijding infectieziekten en aandachtspunten/suggesties voor de te ontwikkelen richtlijn te inventariseren.

Inleiding voor inhoudelijk discussie

Prof. Dr. Paul Savelkoul gaf een korte presentatie over de drie niveaus die men bij moleculaire typering onderscheidt:

- Nationaal/internationaal:
Ten behoeve van inzicht in de epidemiologie; voorbeelden: Type-Ned MRSA en Noro-net.
- Lokaal; regionaal:
Ten behoeve van ziekenhuis infectiepreventie. Het snel beschikbaar zijn van de uitslag is belangrijk. Voorbeelden: *Bacillus cereus* op de NICU; *Clostridium difficile*: vaststellen of er wel of geen sprake is van type O 27; VRE uitbraak in een ziekenhuis met mogelijke verspreiding naar een verpleeghuis.
- Recidief; re-infectie
Ten behoeve van patiënt. De opsporing van de bron staat hierbij centraal. Voorbeelden: met behulp van AFLP: verspreiding mens/ mens, mens/ dier of vice versa.

Knelpunten bespreking volgt aan de hand van de volgende "thema's"

- Medisch inhoudelijk.
- Organisatorisch
- Financieel
- Ethisch
- Juridisch.

Tijdens de conferentie zijn de volgende knelpunten geïdentificeerd:

a) Algemene knelpunten

- Noodzaak voor eenheid van taal.
- In richtlijn definiëren wat men met ‘infectieziekte’ bedoelt: denk ook aan opsporen van dragerschap in het kader van infectieziekte.
- Richtlijn niet beperken tot intramuraal. In maatschappij ontstaan ook clusters, bv. in huisartsenpraktijk.

b) Medisch-inhoudelijke knelpunten

- Afstemmen met bestaande richtlijnen.
- Een overzicht welke laboratoria welke methodes in huis hebben is wenselijk.
- De indicatie voor typeren moet klinisch relevant zijn.
- Typeren is alleen zinvol als men met de uitslag iets doet (interpretatie op basis epidemiologische gegevens).
- Delen van data (patiëntgebonden + typeringsdata) is essentieel voor het verbeteren van de zorg en om inzicht te hebben in transmissie ketens.

c) Juridische/ethische knelpunten

- Een probleem is het delen van patiënten data buiten het ziekenhuis: Om op regionaal niveau transmissie van micro-organismen te kunnen identificeren is extramuraal delen van patiëntgegevens nodig. Dit is nu niet geregeld. Er wordt geadviseerd om:
 - In de richtlijn duidelijk te beschrijven waarvoor datadeling gebruikt wordt en wat hierbij zorgen zijn: wat is de winst van datadeling en wat zijn de negatieve effecten van datadeling.
 - In een apart hoofdstuk beschrijven wanneer wel typeren en wanneer niet typeren en welke ethisch-juridische aspecten spelen. De hamvraag hierbij is “wanneer is het effect van typering zwaarwegender dan de persoonlijke inperking van privacy”. Voorstel is om hiervoor input te vragen aan inhoudsdeskundigen.
 - In een later stadium van het richtlijntraject met VWS, IGZ, Patiëntenfederatie Nederland en KNMG afspraken maken omtrent datadeling.

Ter informatie:

In de nabije toekomst is gebruik van ‘next gen sequencing’ (NGS) te verwachten voor het typeren van alle MO op humaan en veterinair gebied. Termijn wanneer dit een routine methode wordt is nog niet bekend. Bij gebruik van NGS blijft de ethische discussie lastig. Ook ZONMW ondersteunt de bescherming van de individuele patiënt. Situatie in Canada en VS kan behulpzaam zijn voor ons bij het formuleren van een beleid.

d) Financiële knelpunten

- Wie betaalt het opsporen van dragers?
 - Deze vraag speelt ook bij een werkgroep binnen VWS over BRMO. Er is nog geen oplossing gevonden.
 - Aspecten die bij vergoeding een rol spelen:
 - moleculaire typering voor epidemiologisch belang waarbij het niet om patiëntveiligheid gaat, zullen minder snel in aanmerking komen voor vergoeding;

- de proportionaliteit in de publieke sector is belangrijk: typeren in situaties waarbij er veel dragers zijn maar geen zieke, zullen minder snel in aanmerking voor vergoeding;
- Er wordt geadviseerd om in de richtlijn procesmatige handvatten te geven hoe een microbioloog beslist om stam(men) te laten typeren.
- De aanwezige vertegenwoordiger van ZN geeft aan dat zijn organisatie ook belang heeft in preventie en hierin ook bereid is zijn verantwoordelijkheid te nemen.

d) Algemene opmerkingen

- In geval van opschaling/uitbraak: in richtlijn duidelijk aangeven wie de regie heeft (voorbeeld Mexicaanse griep).
- Kwaliteitscriteria laboratoria om typering te mogen uitvoeren (nu is het een soort hobby: iedereen mag het doen).
- Geen specifieke technieken voorschrijven (randvoorwaardes), alleen:
 - Rondzendingen
 - Validatie
 - Discriminerend vermogen
- Data bij elkaar brengen (nationale databank)

Bijlage 2 Zoekverantwoording

Data-base	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 friedrich-a.au. (221)	75
	2 escmid.af. (81)	
	3 (outbreak adj3 detect*).tw. (697)	
1946 -	4 (molecular adj3 typing).tw. (4022)	
October	5 1 and 4 (0)	
19 th 2015	6 4 (4022)	
	7 limit 6 to yr="2013 -Current" (768)	
Dutch or	8 "overview of molecular typing methods for outbreak detection".fc_titl. (1)	
English	9 "ESCMID Study Group of Epidemiological Markers (ESGEM)".au. (1)	
	10 ESGEM.af. (2)	
	11 *"Bacterial Typing Techniques"/ (4255)	
	12 *Bacteria/cl [Classification] (5565)	
	13 Bacterial Typing Techniques/st [Standards] (179)	
	14 *"Bacterial Typing Techniques"/mt (1650)	
	15 1560-7917.is. (3031)	
	16 11 and 15 (6)	
	17 *"Public Health Practice"/ (2939)	
	18 (public adj3 health adj3 pract*).tw. (4448)	
	19 17 or 18 (6919)	
	20 11 and 19 (6)	
	21 "filter systematic reviews".ti. (0)	
	22 meta analysis.pt. (61058)	
	23 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (107895)	
	24 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5472)	
	25 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (82996)	
	26 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7297)	
	27 medline.tw. and review.pt. (49636)	
	28 (pooled adj3 analy*).tw. (10497)	
	29 or/22-28 (193930)	
	30 "filter systematic reviews".ti. (0)	
	31 "cochrane\$".fc_jour. (12009)	
	32 29 or 31 (195281)	
	33 11 and 32 (9)	
	34 typing.tw. (40467)	
	35 12 and 32 and 34 (0)	
	36 exp Bacterial Typing Techniques/ (51780)	
	37 32 and 36 (76)	
	38 "Europe"/ep (14837)	
	39 36 and 38 (196)	
	40 "Clinical Laboratory Services"/ (204)	
	41 diagnostic services/ or clinical laboratory services/ (2021)	
	42 from 33 keep 1-9 (9)	
	43 36 and 40 (3)	
	44 ep.fs. (1316169)	
	45 40 and 44 (12)	
	46 cl.fs. (494695)	
	47 36 and 46 (38641)	
	48 38 and 47 (168)	
	49 48 (168)	
	50 limit 49 to yr="2010 -Current" (60)	
	51 surveillance.kf. (2924)	
	52 49 and 51 (2)	
	53 surveillance.tw. (119546)	
	54 data collection/ or disease notification/ or epidemiological monitoring/ or geographic mapping/ (89525)	
	55 from 45 keep 1-12 (12)	
	56 from 50 keep 1-60 (60)	
	57 51 or 53 or 54 (205183)	
	58 49 and 57 (26)	
	59 58 (26)	

60	limit 59 to yr="2000 -Current" (22)	
61	from 60 keep 1-22 (22)	
62	(terminol* or nomenclat*).tw. (33016)	
63	(terminol* or nomenclat*).kf. (1974)	
64	62 or 63 (34121)	
65	(typing adj3 bact* adj3 techn*).tw. (25)	
66	(typing adj3 bact* adj3 techn*).kf. (2)	
67	36 or 65 or 66 (51794)	
68	64 and 67 (175)	
69	57 and 68 (10)	
70	disease outbreaks/ or epidemics/ or exp disease reservoirs/ or exp disease transmission, infectious/ (131696)	
71	57 or 70 (326342)	
72	exp Quality Control/ (43086)	
73	(quality adj3 control*).tw. (39509)	
74	(quality adj3 control*).kf. (1009)	
75	72 or 73 or 74 (72277)	
76	64 and 67 and 71 and 75 (2)	
77	"International Cooperation"/ (41504)	
78	"reproducibility of results"/ or dimensional measurement accuracy/ (306096)	
79	reproduc*.tw. (338513)	
80	reproduc*.kf. (37879)	
81	75 or 78 or 79 or 80 (699368)	
82	64 and 71 and 81 (81)	
83	(internat* adj3 coop*).tw. (2278)	
84	(internat* adj3 coop*).kf. (1335)	
85	77 or 83 or 84 (43060)	
86	82 and 85 (3)	
87	from 86 keep 1-3 (3)	
88	exp Bacterial Typing Techniques/mt, st (5346)	
89	81 and 88 (644)	
90	71 and 89 (83)	
91	90 (83)	
92	limit 91 to yr="2010 -Current" (35)	
93	Molecular Typing/ (3376)	
94	exp Molecular Epidemiology/ (27295)	
95	population surveillance/ or public health surveillance/ (50644)	
96	exp Disease Outbreaks/ (73927)	
97	93 and 94 and 95 and 96 (3)	
98	93 and 94 (718)	
99	95 or 96 (119468)	
100	98 and 99 (121)	

Hoofdstuk 3 Indicaties voor moleculaire typering

Uitgangsvragen

3.1 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie binnen één zorginstelling?

3.2 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie tussen verschillende zorginstellingen?

3.1 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie binnen één zorginstelling?

Inleiding

Een indicatie voor typeren is de verdenking op transmissie binnen een zorginstelling. De typering ondersteunt de infectiepreventie professional in het vaststellen of uitsluiten van transmissie van een bepaald micro-organisme. Door typering kunnen gericht acties genomen worden, zoals een bron- en contactonderzoek en infectiepreventiemaatregelen doelmatig worden ingezet. Dit hoofdstuk geeft een indicatiestelling voor typering binnen een zorginstelling.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de NVMM/VHIG richtlijn 'KRIZ': Kwaliteitsrichtlijn voor Infectiepreventie in Ziekenhuizen; en van richtlijnen van de Werkgroep Infectiepreventie (WIP): [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep_Infectie_Preventie_WIP_relevante_publicaties/richtlijn X/normendocument X/ect..](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep_Infectie_Preventie_WIP_relevante_publicaties/richtlijn_X/normendocument_X/ect..)

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Zie professioneel perspectief.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Voor patiënten leiden de aanbevelingen in 3.1 tot de volgende gunstige effecten: op geleide van typering zijn infectiepreventiemaatregelen doelmatiger. Tevens neemt de patiëntveiligheid toe doordat verdere transmissie kan worden voorkomen. Inzicht in transmissie door typering verbetert de kwaliteit van infectiepreventie binnen een zorginstelling.

Voor een individuele patiënt leiden de aanbevelingen in 3.1 tot de volgende mogelijk nadelige effecten: vermindering van welbevinden en mogelijke aanpassing van therapie door toegepaste infectiepreventiemaatregelen.

De interpretatie van een typeringsuitslag tezamen met de epidemiologische gegevens kan effect hebben op de individuele patiënt door uitbreiding van bron- en contactonderzoek en instellen van extra infectiepreventiemaatregelen.

Op grond van de huidige praktijk meent de richtlijncommissie dat patiënten in het algemeen geen bezwaar hebben tegen aanvullende diagnostiek in de vorm van typering.

➤ *Professioneel perspectief*

Aantonen/uitsluiten van transmissie of aantonen besmetting vanuit gemeenschappelijke bron

De infectiepreventie professional zal bij een vermoeden van transmissie van een micro-organisme ter vaststelling of uitsluiting van transmissie de isolaten laten typeren.

Voorbeelden:

- Wanneer bij twee of meer patiënten die een epidemiologische relatie met elkaar hebben een of meer micro-organismen geïsoleerd worden die fenotypisch sterk op elkaar lijken (bv zelfde bacteriële species met sterk gelijkend antibiogram).
- Indien een micro-organisme in een hogere frequentie voorkomt dan normaal.
- voorbeelden van micro-organismen die vaak getypeerd worden zijn BRMO, MRSA, Clostridium.

Bij vermoeden van transmissie is het geïndiceerd dat isolaten die mogelijk gerelateerd zijn, worden getypeerd. De infectiepreventie professional beoordeelt welke isolaten onderdeel van de transmissieketen kunnen zijn en getypeerd moeten worden. Op geleide van typeringsuitslagen kunnen (ingestelde) infectiepreventie maatregelen aangepast worden (Singh et al., 2006; van der Zwet et al., 2000).

➤ *Kosten en middelen*

Structurele kosten voor de typering van stammen afkomstig van de individuele patiënt, zorgmedewerkers en omgevingsmonsters omvatten:

- opstellen aanvraag voor typering;
- het opsturen en bewaren van stammen/klinisch materiaal;
- het registreren van aanvragen;
- RNA/DNA-isolatie; waar nodig amplificatie/'library prep';
- analyse; interpretatie/autorisatie;
- rapportage (versturen en ontvangen);
- beheerskosten database;
- epidemiologische interpretatie van de typeringsuitslag.

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie op termijn leiden tot een kostendaling. De kosten voor het uitvoeren van typeringen zullen in sommige instellingen stijgen, omdat niet iedere instelling op dit moment typeert respectievelijk laat typeren. Echter, typering maakt een snelle signalering en controle van transmissie mogelijk, wat tot kostenbesparing kan leiden. Anderzijds kan typering een uitbraak uitsluiten waardoor infectiepreventie maatregelen niet (meer) uitgevoerd hoeven te worden en is de verwachting dat de kosten voor intramurale verheffingen op termijn zullen afnemen. De maatregelen bij een uitbraak blijven gelijk maar worden eerder beëindigd, omdat de uitbraak in een vroeger stadium wordt herkend (Singh et al., 2006; van der Zee et al., 2013; Mutters et al., 2017).

De kosten voor typering in het kader van infectiepreventie zullen gedragen moeten worden door de zorgverzekeraar of er moet anderszins financiering voor zijn geregeld.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders.

Ter informatie: de stakeholders zijn patiëntenorganisaties, artsen-microbioloog, medisch moleculair microbiologen, deskundigen infectiepreventie, internist-infectiologen, NVMM, laboratoria, RIVM, IGJ en ziekenhuizen (NVZ en NFU), specialisten ouderengeneeskunde, GGD .

De aanbevelingen zijn voor zorginstellingen aanvaardbaar als 1) de kosten voor typering door de ziektekostenverzekering vergoed gaan worden, 2) voldaan wordt aan de Europese privacy wetgeving, en 3) instellingen en zorgprofessionals de mogelijk nadelige gevolgen voor de patiënt, zoals stigmatisering, vermindering van welzijn door langdurige isolatiemaatregelen of mogelijke aanpassing van behandelingen, minimaliseren (van der Zee et al., 2003; van der Zee et al., 2013; Mutters et al., 2017). Alleen dan draagt laagdrempelig typeren bij aan doelmatige infectiepreventiemaatregelen in belang van de individuele patiënt.

Typering leidt niet tot een wijziging van het huidige infectiepreventiebeleid maar tot een meer gericht infectiepreventiebeleid. Wanneer tot persoon herleidbare gegevens noodzakelijk zijn bij typering is de algemene privacy wetgeving van toepassing alsmede de specifieke regelgeving hierover binnen de arts-patiënt relatie.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(-en)*

De aanbevelingen sluiten grotendeels aan op de bestaande praktijk. Het aantal typering zal wel toenemen. Dat is alleen haalbaar bij voldoende financiering.

Rationale van de aanbeveling(en):

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is microbiële patiëntveiligheid. Dit betekent bijvoorbeeld het vroegtijdig herkennen van overdracht van micro-organismen en voorkomen van verdere transmissie in een zorginstelling en daarmee een veilige omgeving voor patiënten en zorgverleners. Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie dat de meerkosten door laagdrempelig respectievelijk frequenter typeren gecompenseerd worden door besparingen als gevolg van het vroegtijdig herkennen van transmissie. De aanbevelingen zijn alleen aanvaardbaar op voorwaarde van voldoende financiering.

Aanbeveling

- Typeer isolaten van eenzelfde species en/of met dezelfde karakteristieken als deze naar oordeel van een infectiepreventie professional met een hogere frequentie gevonden worden dan verwacht binnen een zorginstelling en/of transmissie vermoed wordt.

Literatuurlijst

- Mutters NT, Heeg K, Späth I, Henny N, Günther F. Improvement of infection control management by routine molecular evaluation of pathogen clusters. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 88(1):82-87.
- Singh A, Goering RV, Simjee S, Foley SL, Zervos MJ. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(3):512-30.
- van der Zee A, Hendriks WD, Roorda L, Ossewaarde JM, Buitenwerf J. Review of a major epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the costs of screening and consequences of outbreak management. *Am J Infect Control.* 2013; 41(3):204-9.
- van der Zee A, Steer N, Thijssen E, Nelson J, van't Veen A, Buiting A. Use of multienzyme multiplex PCR amplified fragment length polymorphism typing in analysis of outbreaks of multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2003 Feb;41(2):798-802.
- Van Der Zwet WC, Parlevliet GA, Savelkoul PH, Stoof J, Kaiser AM, Van Furth AM, Vandenbroucke-Grauls CM. Outbreak of *Bacillus cereus* infections in a neonatal intensive care unit traced to balloons used in manual ventilation. *J Clin*

Microbiol. 2000 Nov;38(11):4131-6.

3.2 Wat is de indicatie voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie tussen zorginstellingen?

Inleiding

Een indicatie voor het typeren is een verdenking op transmissie tussen zorginstellingen. In de huidige praktijk overleggen infectiepreventieprofessionals of er aanwijzingen zijn voor (inter)regionale verspreiding en/of transmissie tussen zorginstellingen.

Daarnaast kan het Signaleringsoverleg Ziekenhuisinfecties en Antimicrobiële resistentie naar aanleiding van meldingen uit meerdere ziekenhuizen adviseren om stammen op (inter)regionaal niveau met elkaar te laten vergelijken door typering. Het typeren van micro-organismen afkomstig van verschillende zorginstellingen draagt bij aan het identificeren van (inter)regionale verspreiding en of transmissie waardoor gericht maatregelen ingesteld kunnen worden. Dit hoofdstuk geeft aan wanneer typeren van micro-organismen tussen verschillende zorginstellingen geïndiceerd is.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Zie professioneel perspectief.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Zie 3.1.

➤ *Professioneel perspectief*

Aantonen/uitsluiten transmissie of aantonen besmetting vanuit gemeenschappelijke bron

Zie 3.1.

Bij vermoeden op transmissie tussen zorginstellingen

Het op reguliere basis uitwisselen van epidemiologische data en typeringsuitslagen over specifieke in de zorginstellingen voorkomende micro-organismen is nodig om aan te kunnen tonen of uit te kunnen sluiten of er sprake is van transmissie tussen zorginstellingen. Wanneer er een verdenking is op verspreiding en/of transmissie van een micro-organisme tussen instellingen, is typering van isolaten uit de verschillende zorginstellingen geïndiceerd om transmissie uit te sluiten of vast te stellen.

➤ *Kosten en middelen*

Naar verwachting van de werkgroep zullen de kosten voor typeringen reeds gemaakt zijn voor het typeren van micro-organismen in het kader van infectiepreventie binnen een zorginstelling (zie 3.1). De kosten voor de verwerking van de data op een (inter)regionaal niveau zullen wel additioneel zijn.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

Zie 3.1.

Het uitwisselen van typeringsgegevens tussen verschillende zorginstellingen geeft zorginstellingen inzicht of onderlinge verspreiding en/of transmissie heeft plaatsgevonden. Dit geeft een verhoging van de patiëntveiligheid.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(-en)*

Alleen bij voldoende financiering zijn, voor medisch microbiologische laboratoria en zorginstellingen, de aanbevelingen haalbaar. Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting aansluiten bij de doelstellingen van de ABR zorgnetwerken.

Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is patiëntveiligheid, i.e. het voorkómen van transmissie van micro-organismen en gerelateerde infecties bij patiënten tussen zorginstellingen. Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie dat de meerkosten door aanvullende typeringen gecompenseerd worden door besparingen door eerder identificeren van dreigende (inter)regionale uitbraken (Singh et al., 2007; Mutters et al., 2017).

Aanbeveling

- Typeer isolaten van eenzelfde species en/of met dezelfde karakteristieken als deze naar oordeel van infectiepreventie professionals met een hogere frequentie gevonden worden dan verwacht en tussen zorginstellingen transmissie vermoed wordt.

Literatuurlijst

- Karynski M, Sabat AJ, Empel J, Hryniewicz W. Molecular surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by multiple-locus variable number tandem repeat fingerprinting (formerly multiple-locus variable number tandem repeat analysis) and spa typing in a hierarchic approach. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 62(3):255-62.
- Mutters NT, Heeg K, Späth I, Henny N, Günther F. Improvement of infection control management by routine molecular evaluation of pathogen clusters. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 88(1):82-87.
- Singh A, Goering RV, Simjee S, Foley SL, Zervos MJ. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(3):512-30.

Hoofdstuk 4 **Aanvraag van een typering en rapportage van de typeringsuitslag**

Uitgangsvragen

4.1 Welke gegevens verstrekt een medisch microbiologisch laboratorium minimaal aan het typeringslaboratorium bij een aanvraag voor typering?

4.2 Wat rapporteert het typeringslaboratorium minimaal naar het aanvragende medisch microbiologische laboratorium?

Inleiding

Voor keuze van een typeermethode en technische interpretatie van de uitslag is een minimale set van gegevens nodig per isolaat. Een uniforme minimale set van gegevens is noodzakelijk om getypeerde isolaten optimaal te kunnen vergelijken en voor eenduidige interpretatie en rapportage van typering.

4.1 Welke gegevens verstrekt een medisch microbiologisch laboratorium minimaal aan het typeringslaboratorium bij een aanvraag voor typering?

Inleiding

Het medisch microbiologisch laboratorium voert zelf een typering uit of laat elders een typering uitvoeren. Het typeringslaboratorium heeft voor de keuze van een typeermethode en de keuze van referentiestammen een aantal gegevens nodig. Deze gegevens zijn ook nodig voor de technische interpretatie van de uitslag. Dit hoofdstuk beschrijft welke gegevens het typeringslaboratorium minimaal nodig heeft.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Voor patiënten leiden de aanbevelingen van 4.1 tot een juiste keuze van een typeermethode en referentiestammen. De typeringsuitslag die op basis hiervan wordt gegenereerd draagt bij aan effectieve infectiepreventie en daarmee aan de patiëntveiligheid.

Het verstrekken van gegevens aan een typeringslaboratorium heeft voor een individuele patiënt geen nadelen zolang de privacy gewaarborgd is. De infectiepreventie maatregelen die mogelijk getroffen worden op basis van de typeringsuitslag kunnen voor de individuele patiënt wel nadelig zijn (zie 3.1).

➤ *Professioneel perspectief*

Voor de keuze van typeermethode en referentiestammen en voor interpretatie van een typeringsuitslag zijn de volgende gegevens noodzakelijk: de vraagstelling, de naam van het micro-organisme, het materiaal waar het micro-organisme uit geïsoleerd/in gedetecteerd is en

de afnamedatum van dat materiaal, het aantal patiënten betrokken bij een uitbraak, verspreiding van een stam of mobiel DNA element (bijv. plasmide), en of het een eerdere uitbraak betreft. Daarnaast is voor bacteriën het antibiogram belangrijk (Mayer et al., 1988; Bosch et al., 2017; Zhou et al., 2017).

Algemeen

De aanvraaggegevens bepalen de typeermethode, het analyse algoritme en de keuze van referentiestammen. Deze zijn van invloed op de technische interpretatie van de typeringsuitslag (Savelkoul et al., 2012).

Aanvrager (= medisch microbiologisch laboratorium)

Een infectiepreventie professional beoordeelt of typering geïndiceerd is (zie hoofdstuk 3 voor indicatiestellingen). Het medisch microbiologisch laboratorium typeert zelf de isolaten of stuurt deze aanvraag door naar een typeringslaboratorium.

Vraagstelling voor typering

Cruciaal bij de aanvraag voor typering is een vraagstelling. De vraagstelling, zoals “is er sprake van een uitbraak, transmissie, opvolging van een eerdere uitbraak, verblijf buitenland, rol mobiele DNA elementen etc.”, is bepalend bij de keuze van een typeermethode en bij de keuze van isolaten waarmee vergeleken wordt.

Species micro-organisme

De opwerking en de te gebruiken typeermethode hangen af van het soort micro-organisme. Deze informatie is ook nodig voor selectie van referentiestammen en opname in een species-specifieke database.

Naam van de zorginstelling

De naam van de zorginstelling is nodig om te kunnen bepalen of transmissie binnen of tussen zorginstellingen heeft plaatsgevonden. De naam van de zorginstelling is alleen inzichtelijk voor het aanvragende medisch microbiologisch laboratorium en het typeringslaboratorium.

Persoonsidentificatie van persoon bij wie de stam geïsoleerd is

Het Burgerservicenummer (BSN) is bij uitstek geschikt als een unieke persoonsidentificatie voor het koppelen van eerdere typeringsuitslagen van dezelfde patiënt/medewerker ook als deze inmiddels in een andere zorginstelling verblijft/werkt. Een unieke persoonsidentificatie is een vereiste om te voorkomen dat identieke isolaten afkomstig van één persoon onterecht als transmissie geïdentificeerd worden. Indien het niet mogelijk is het BSN nummer te gebruiken moet een andere identificatiecode gebruikt worden. Deze moet dan in lijn zijn met de AVG-wetgeving, zoals bijvoorbeeld het patiëntnummer of indien het geen patiëntmateriaal betreft, de locatie van de omgevingskweek. Het (versleuteld) BSN wordt niet op de typeeruitslag vermeld.

Monsternummer in combinatie met het isolaatnummer of materiaalnummer

Het monsternummer en isolaat/materiaalnummer van het aanvragend medisch microbiologisch laboratorium zijn van belang voor registratie binnen de database, voor procedurecontrole en interpretatie van de typeringsgegevens. Hiermee worden dubblures en verontreiniging van de database voorkomen.

Afnamedatum materiaal

De afnamedatum bepaalt op welk moment de patiënt of zorgmedewerker het micro-organisme bij zich droeg. Een epidemiologische relatie (bv locatie) bij het zelfde type micro-organisme binnen een bepaalde tijdsperiode is van invloed op de interpretatie van de typeringsuitslag.

Materiaal waaruit het micro-organisme geïsoleerd werd

Het materiaal waaruit het micro-organisme is geïsoleerd, geeft informatie over dragerschap of infectie.

Gevoeligheidsbepaling micro-organisme

Het antibiogram kan bij bacteriën aanleiding geven om transmissie van mobiele elementen te onderzoeken.

➤ *Kosten en middelen*

De in de aanbevelingen genoemde gegevens zijn doorgaans voorhanden bij het medisch microbiologisch laboratorium. Het eventuele extra werk dat het aanleveren van de gegevens aan het typeringslaboratorium met zich meebrengt kan tot een geringe kostenstijging leiden.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat dit tot een juiste typeermethode en technische interpretatie van een uitslag leidt.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(-en)*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie haalbaar zijn voor alle stakeholders, omdat het past binnen de huidige gegevens uitwisseling tussen medisch microbiologische laboratoria.

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het vaststellen van de aanbevelingen heeft de interpretatie van de typeergegevens voorop gestaan. Daarbij ligt de nadruk op het kunnen signaleren van transmissie.

Aanbeveling

- De volgende gegevens worden bij iedere aanvraag door het medisch microbiologisch laboratorium naar het typeringslaboratorium meegestuurd:
 - de vraagstelling voor typering van de infectiepreventie professional
 - de naam van de zorginstelling;
 - de species van het micro-organisme;
 - een unieke persoonsidentificatie, bij voorkeur (versleuteld) burgerservicenummer* van de persoon bij wie de stam geïsoleerd is met in achtneming van de AVG;
 - monsternummer in combinatie met het isolaatnummer of materiaalnummer;
 - afnamedatum van het materiaal;
 - het materiaal waar het micro-organisme uit geïsoleerd/in gedetecteerd werd;
 - voor bacteriën bij voorkeur ook de gevoeligheidsbepaling van het micro-organisme.
- Bovenstaande gegevens moeten worden opgenomen in een typeringsdatabase (zie hoofdstuk 7).

*indien versleuteld BSN niet mogelijk is dient een andere identificatiecode gebruikt te worden die in lijn is met de AVG

Literatuurlijst

- Bosch T, Lutgens SPM, Hermans MHA, Wever PC, Schneeberger PM, Renders NHM, Leenders ACAP, Kluytmans JAJW, Schoffelen A, Notermans D, Witteveen S, Bathoorn E, Schouls LM. Outbreak of NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Dutch Hospital, with Interspecies Transfer of the Resistance Plasmid and Unexpected Occurrence in Unrelated Health Care Centers. *J Clin Microbiol.* 2017 Aug;55(8):2380-2390.
- Mayer LW, Use of plasmid profiles in epidemiologic surveillance of disease outbreaks and in tracing the transmission of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1988 Apr; 1(2):228-43.
- Savelkoul PHM, van Doorn J, Duim B, Figge M, Heck M, Melles D, Molenkamp R, Schouls L, Top J (namens de sectie Microbiële typering van de KNVM). Microbiële typering, een kwestie van onderscheid maken. *NTMM* 2012 1:16
- Zhou H, Liu W, Qin T, Liu C, Ren H. Defining and Evaluating a Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for Whole-Genome Sequence-Based Typing of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2017 Mar 8;8:371.

4.2 Wat rapporteert het typeringslaboratorium minimaal naar het aanvragende medisch microbiologische laboratorium?

Inleiding

De rapportage van typeringen bestaat uit het verstrekken van een typenummer per isolaat. De mate van overeenkomst van het getypeerde isolaat met andere isolaten is belangrijk voor de aanvrager om de betekenis van het gevonden typenummer voor infectiepreventie te begrijpen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Voor patiënten leiden de aanbevelingen van 4.2 tot een typeringsuitslag die bijdraagt aan effectieve infectiepreventie en daarmee aan de patiëntveiligheid.

Een typeringsuitslag heeft voor een individuele patiënt geen nadelen zolang de privacy gewaarborgd is. De infectiepreventie maatregelen die mogelijk getroffen worden op basis van de typeringsuitslag kunnen voor de individuele patiënt wel nadelig zijn (zie 3.1).

➤ *Professioneel perspectief*

Type en groep waarbinnen type valt

Bij typering wordt een type nummer toegekend aan een isolaat. Dit kan een bekend type zijn of een nieuw type. Wanneer het een bekend type is, wordt relevante informatie over dit type opgenomen in de typeringsuitslag. Wanneer het een nieuw type betreft, wordt een nieuw typenummer toegekend (Schouls et al., 2009).

Mate van overeenkomst tussen de getypeerde stammen

Elke typeringsuitslag vermeldt een mate van overeenkomst met referentiestammen of met andere relevante isolaten. De afkapwaarden om te bepalen of isolaten identiek zijn, zijn afhankelijk van de gebruikte, hiervoor gevalideerde methode. Bij nieuwe species (micro-organismen die nog niet eerder voor typering in aanmerking zijn gekomen) zal het standaard protocol niet gevolgd kunnen worden en wordt de uitslag alleen gerelateerd aan referentiestammen. Bij een clusteranalyse met andere typen wordt de mate van overeenkomst meegewogen in de typeringsuitslag (Savelkoul et al., 1999; van Belkum et al., 2001).

Relatie met lokale, regionale of (inter)nationale typeringsdata

Identieke isolaten, al dan niet afkomstig van andere zorginstellingen, worden herkend door een nieuwe typeringsuitslag te vergelijken met andere uitslagen in de typeringsdatabase. Het typeringslaboratorium vermeldt op de uitslag het voorkomen van eventuele andere isolaten met een identiek typeringsresultaat inclusief isolatiedatum. Hierbij wordt de anonimiteit van de

herkomst van andere isolaten geborgd. Binnen en tussen zorgregio's zullen afspraken gemaakt moeten worden over het ontsluiten van de data.

Door deze vergelijking kan (inter)regionale verspreiding worden herkend. Tevens kan een bepaald type met hoge prevalentie in de bevolking aanwezig zijn zonder epidemiologische relatie of een nieuw/onbekend type herkend. Ook internationaal vermaarde typen worden meteen herkend waarvan bewezen is dat hun epidemiologisch potentie tot verspreiding groot is.

➤ *Kosten en middelen*

De kosten voor rapportage van typering en typen zullen, samen met de kosten voor het technisch uitvoeren van de typering, moeten passen binnen de geldende tarieven voor moleculaire diagnostiek.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

De commissie verwacht dat stakeholders de aanbevelingen voor rapportage zullen aanvaarden omdat ze aansluiten bij de huidige praktijk.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(-en)*

De aanbevelingen zijn haalbaar doordat ze aansluiten bij de huidige praktijk. Standaardisatie van typeermethoden zal gefaseerd verlopen. Naarmate standaardisatie toeneemt, zullen typeringsdatabases per micro-organisme groeien en daarmee groeit de meerwaarde van vergelijking van getypeerde isolaten met een relevante database.

Rationale van de aanbeveling(en)

De focus bij het opstellen van de aanbevelingen is gericht op standaardisatie waardoor typeringsuitslagen optimaal met elkaar vergeleken kunnen worden.

Aanbevelingen

- Het typeringslaboratorium rapporteert minimaal:
 - het type en eventueel de groep waarbinnen het type valt;
 - de mate van overeenkomst tussen de getypeerde stammen in het kader van de reden van aanvraag;
 - de gebruikte typeermethode met de bijbehorende afkapwaarde voor identieke typen.
- Het typeringslaboratorium rapporteert op niet herleidbare wijze eventuele overeenkomsten met isolaten uit de gebruikte typeringsdatabase.

Literatuurlijst

- Savelkoul PH, Aarts HJ, de Haas J, Dijkshoorn L, Duim B, Otsen M, Rademaker JL, Schouls L, Lenstra JA. Amplified-fragment length polymorphism analysis: the state of an art. J Clin Microbiol. 1999 Oct;37(10):3083-91. Review.
- Schouls LM1, Spalburg EC, van Luit M, Huijsdens XW, Pluister GN, van Santen-Verheuvél MG, van der Heide HG, Grundmann H, Heck ME, de Neeling AJ. Multiple-locus variable number tandem repeat analysis of Staphylococcus aureus: comparison with pulsed-field gel electrophoresis and spa-typing. PLoS One. 2009;4(4):e5082.
- van Belkum A, Struelens M, de Visser A, Verbrugh H, Tibayrenc M. Role of genomic typing in taxonomy, evolutionary genetics, and microbial epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2001; 14(3):547-60.

Hoofdstuk 5 Epidemiologische interpretatie van de typeringsuitslag

5.1 Op welke wijze vindt de epidemiologische interpretatie van een typeringsuitslag plaats?

Inleiding

De typeringsuitslag(en) en de epidemiologische data tezamen maken aannemelijk, of juist niet, dat transmissie van één of meerdere micro-organismen heeft plaats gevonden. Afhankelijk van de situatie worden de typeringsuitslagen en de epidemiologische gegevens in de juiste context gekoppeld. Dit hoofdstuk beschrijft wie aan dit proces deelnemen, welke conclusies getrokken kunnen worden, of er nader onderzoek nodig is en hoe de verslaglegging plaats vindt. Het spanningsveld tussen individuele privacy en het overstijgende belang van de samenleving wordt toegelicht.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de WIP richtlijnen BRMO in Ziekenhuizen (2012), BRMO in Verpleeghuizen, woonzorgcentra en voorzieningen voor kleinschalig wonen voor ouderen (2014) en relevante publicaties.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Bij de aanbevelingen in 5.1 worden patiëntendata en, als een medewerker bij contactonderzoek betrokken is, personeelsdata met elkaar vergeleken, zoals noodzakelijk is voor de epidemiologische interpretatie. Dit proces is een verlengde van de reguliere patiënten diagnostiek. De reguliere diagnostiek heeft betrekking op een individuele patiënt, waarbij privacy gewaarborgd is. In de epidemiologische analyse worden verbanden gelegd tussen patiënten en/of personeelsleden en/of hun omgeving. Hierbij kan de individuele privacy gecompromitteerd worden in het belang van de microbiologische veiligheid van de samenleving. Het is niet altijd duidelijk of patiënten en personeelsleden hier expliciet toestemming voor hebben gegeven. In de praktijk is dit in verschillende situaties toch maatschappelijk aanvaardbaar gebleken c.q. geregeld in richtlijnen, zoals bij MRSA, CPE en hepatitis B.

Het is bekend dat patiënten/personeelsleden waarde hechten aan privacy, autonomie en consent. De werkgroep kan niet goed inschatten in hoeverre patiënten/personeelsleden bereid zijn deze waarden ondergeschikt te maken aan het algemeen belang van infectiepreventiemaatregelen. Aanvullende regelgeving lijkt in deze noodzakelijk.

➤ *Kosten en middelen*

De epidemiologische gegevens voor de in de aanbevelingen genoemde analyse zullen vrijwel altijd voorhanden zijn bij de aanvrager en het aanleveren van deze gegevens zal niet leiden tot meerkosten. Echter als aanvullende epidemiologische gegevens verzameld moeten worden zal dat voor de zorginstelling kosten met zich meebrengen. Dit is inherent aan outbreak

management. Door vroegtijdig transmissies in zorginstellingen nauwkeurig te signaleren kunnen eerder adequate maatregelen genomen worden waarmee kostbare sluiting van afdelingen voorkomen c.q. beperkt kan worden en dit zal uiteindelijk leiden tot kostenbesparingen (Sing et al., 2006; Hacek et al., 1999). Zorginstellingen die onder de wet langdurige zorg vallen kunnen een verzoek doen voor een financiële vergoeding bij een uitbraak conform de beleidsregel BR/REG-17183b.

➤ *Professioneel perspectief*

Voor het vaststellen of uitsluiten van transmissie is een analyse van de typeringsuitslag in combinatie met epidemiologische gegevens noodzakelijk. In eerste instantie zal deze analyse door de betrokken deskundigen plaats vinden: arts-microbioloog, medisch moleculair microbioloog (MMM) en infectiepreventie professionals. Indien nodig kunnen andere deskundigen aansluiten, b.v. facilitaire dienst, ICT, management enz. Afhankelijk van de situatie zal een verschillende set gegevens nodig zijn. Dit zal tijdens de analyse duidelijk worden. In het te voeren overleg over de typeringsuitslag brengen de deelnemende partijen de tot dan beschikbare gegevens in. In het overleg wordt besproken of deze gegevens voldoende zijn of niet om de conclusie over transmissie en clusters te kunnen trekken. Ook wordt bekeken of de typeringsuitslag op een logische wijze bij de epidemiologische context past. Meestal zal dit het geval zijn. In het voorkomende geval dat een conclusie niet getrokken kan worden, moet worden bekeken waar de tekortkoming in zit. Dit kan bijvoorbeeld een onvoldoende nauwkeurige typering zijn, onvoldoende aantal isolaten getypeerd, of het ontbreken van epidemiologische gegevens. Afhankelijk van de bevindingen wordt dan nader onderzoek geadviseerd. De analyse en conclusies worden vastgelegd in een verslag. Het verslag wordt ter beschikking gesteld aan alle betrokken partijen en zorginstellingen. Als een outbreak management team (OMT) is ingesteld, zal de arts-microbioloog het verslag daar inbrengen.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbevelingen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders. Voor patiënten en personeelsleden zijn de aanbevelingen naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar, als duidelijk en maatschappelijk aanvaardbaar aangetoond kan worden, dat het belang van de samenleving het belang van het individu overstijgt. Dit zal zoveel mogelijk in wet- en regelgeving vastgelegd moeten zijn.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie haalbaar zijn voor de meeste stakeholders. De zorginstellingen die onder de wet langdurige zorg vallen en waar de menskracht en middelen ontbreken om de genoemde epidemiologische gegevens te verzamelen, kunnen professionele deskundigheid inhuren bij deskundigen in de regio en een beroep doen op de beleidsregel BR/REG-17183b.

Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het formuleren van de aanbevelingen is een adequate epidemiologische interpretatie van de typeringsuitslag. Daarbij ligt de nadruk op het snel kunnen signaleren van transmissies, zodat snelle en adequate inperking mogelijk is.

Aanbevelingen

- De typeringsuitslagen worden geïnterpreteerd in de context van de epidemiologische gegevens met betrokken arts-microbioloog, MMM en deskundige infectiepreventie. De

interpretatie gebeurt onder eindverantwoordelijkheid van de arts-microbioloog van het aanvragend medisch microbiologisch laboratorium.

- De arts-microbioloog van het aanvragend medisch microbiologisch laboratorium is verantwoordelijk voor verslaglegging met hierin minimaal:
 - of er sprake is van transmissie/cluster;
 - of de typeringsuitslag in de epidemiologische context past;
 - en als uit bovenstaande geen conclusie kan worden getrokken:
 - of het onderzoek uitgebreid moet worden met het verzamelen van meer epidemiologische gegevens;
 - of de typering uitgebreid moet worden met meer isolaten;
 - of een aanvullende typeermethode nodig is.
- Het verslag wordt ter beschikking gesteld aan de betrokken partijen en zorginstellingen.
- Indien een OMT is/wordt ingesteld, brengt de arts-microbioloog bovenstaand verslag in.

Referentielijst

Singh et al. Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection. Clin Microbiol Rev. 2006 Jul; 19(3): 512–530.

Hacek et al. Medical and Economic Benefit of a Comprehensive Infection Control Program That Includes Routine Determination of Microbial Clonality. Am J Clin Pathol 1999.111:647-654.

Hoofdstuk 6 Moleculaire typeermethoden

Uitgangsvragen

6.1 Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op transmissie binnen een zorginstelling?

6.2 Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op verspreiding of transmissie tussen zorginstellingen binnen een zorgregio?

6.1 Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op transmissie binnen een zorginstelling?

Inleiding

Voor ondersteuning van de lokale infectiepreventie is het noodzakelijk dat micro-organismen snel en voldoende onderscheidend getypeerd kunnen worden. De huidige moleculaire typeermethoden die in de MML's gebruikt worden zijn divers en voldoen niet altijd aan de minimale eisen betreffende onderscheidend vermogen en reproduceerbaarheid. In dit hoofdstuk wordt de noodzaak van kwaliteit en voordelen van standaardisatie van de gebruikte typeermethoden besproken.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van relevante publicaties en de geldende ISO15189 norm

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn maar op het niveau van het laboratorium.

➤ *Professioneel perspectief*

Typeren van micro-organismen met moleculaire typeermethoden heeft de afgelopen jaren een steeds grotere rol binnen de infectiepreventie gekregen. Door verbetering van het onderscheidend vermogen van deze methoden en nauwkeurige en snelle analyse van data in de vorm van algoritmen en software pakketten, is een typeringsuitslag mogelijk waarmee voor infectiepreventie meerwaarde te behalen is. Transmissie van micro-organismen resulterend in uitbraken in zorginstellingen zorgt voor een belasting van patiëntenzorg en hoge kosten door sluiten van klinische afdelingen. Verbetering van kwaliteit en standaardisatie van moleculaire typeermethoden en het samenvoegen van typeergegevens in typeringsdatabases dragen bij aan een betere toepassing van moleculair typeren binnen infectiepreventie. Om vergelijking met data van andere instellingen mogelijk te maken is toepassing van (inter)nationaal gebruikte typeermethoden noodzakelijk.

Doorlooptijd

Hoe eerder de typeringsuitslag bekend is, des te eerder kan een zorginstelling adequate infectiepreventie maatregelen nemen om verdere transmissie te voorkomen. Dit beperkt de werkbelasting van medisch personeel, voorkomt onnodige isolatie van een patiënt en bespaart kosten. Tevens draagt een snelle typeringsuitslag bij aan vroegtijdige brondetectie. Dit leidt mogelijk tot minder infectiepreventiemaatregelen en kostenbesparing binnen een zorginstelling (Singh et al., 2006; Mutters et al., 2017).

De werkgroep acht het genereren van een typeringsuitslag binnen twee werkdagen haalbaar met de huidige moleculaire methoden (Savelkoul et al., 2012; van der Zee et al., 2013). Dit geldt zowel voor reinkweken als ander geschikt materiaal voor typeren.

Discriminerend vermogen

Om te voorkomen dat teveel isolaten onterecht tot een uitbraak gerekend worden, leidend tot onnodige infectiepreventiemaatregelen, dient de gebruikte typeermethode voldoende onderscheidend vermogen te hebben. In de literatuur wordt voor bacteriën een onderscheidend vermogen van minimaal 0.8 (diversiteitsindex) als voldoende beschouwd (Blanc et al., 1998). Voor virussen is de diversiteit afkapwaarde afhankelijk van het soort virus en de getypeerde regio binnen het virus.

Kwaliteitsnorm

De medisch microbiologische laboratoria werken voor patiënten diagnostiek conform de geldende kwaliteitsnormen. Deze verplichting geldt onverminderd voor typeringslaboratoria.

Typeringsgegevens

Voor de juiste interpretatie van typeringsuitslagen is vergelijking met typeringsresultaten van eerder gekarakteriseerde isolaten onontbeerlijk (zie hoofdstuk 4). Daarom is het van belang dat typeringsgegevens digitaal opgeslagen en vergeleken kunnen worden met de eigen typeringsresultaten of met typeringsresultaten van andere instellingen binnen of buiten de zorgregio. Dit vereist dat de gebruikte typeermethoden identiek zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie leiden tot een kostenbesparing op instituutsniveau en kostendragend zijn op patiëntniveau.

Het toepassen van de aanbevelingen leidt mogelijk eerst tot een kostentoeename, omdat typeermethoden in sommige laboratoria zullen moeten worden aangepast. Vanuit het oogpunt van een zorginstelling kan het toepassen van de aanbevelingen echter leiden tot een mogelijke kostenbesparing in de toekomst/op lange termijn door het snel herkennen en indammen van uitbraken of het uitsluiten van uitbraken en het voorkomen van de hoge kosten die daarmee gemoeid zijn (Singh et al., 2006; Mutters et al., 2017).

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(-en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie haalbaar zijn voor alle stakeholders, er van uitgaande dat er een financiële vergoeding komt voor het uitvoeren van typeringen (zie implementatieplan).

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan snelle diagnostiek, kwaliteit en onderscheidend vermogen van de typeermethode. Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie een besparing op de algehele zorgkosten. De mogelijke consequentie dat sommige laboratoria hun typeermethode zouden moeten veranderen acht de commissie van ondergeschikt belang.

Aanbevelingen

Bij verdenking op transmissie van micro-organismen binnen een zorginstelling

- Gebruik een moleculaire typeermethode die minimaal voldoet aan het volgende:
 - beschikbaarheid van typeringsuitslag: bij voorkeur binnen 2 werkdagen na ontvangst van materiaal geschikt voor typering;
 - discriminerend vermogen passend bij de vraagstelling;
 - resultaat moet geschikt zijn voor digitale opslag in een typeringsdatabase.
- Gebruik bij voorkeur (inter)nationaal gebruikte typeermethoden waarvan de data uitwisselbaar zijn.

Referenties

- Blanc, DS, Hauser PM, Francioli P, Bille J. Molecular typing methods and their discriminatory power. CMI 1998 4:61-63.
- Hallin M, Friedrich AW, Struelens MJ. spa typing for epidemiological surveillance of Staphylococcus aureus. Methods Mol Biol. 2009;551:189-202.
- Mutters NT, Heeg K, Späth I, Henny N, Günther F. Improvement of infection control management by routine molecular evaluation of pathogen clusters. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017; 88(1):82-87.
- Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, Sá-Leão R, van Dijk Jm, Laurent F, Grundmann H, Friedrich AW; ESCMID Study Group of Epidemiological Markers (ESGEM). Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. Euro Surveill. 2013; 24;18(4):20380.
- Savelkoul PHM, van Doorn J, Duim B, Figge M, Heck M, Melles D, Molenkamp R, Schouls L, Top J (namens de sectie Microbiële typeringen van de KNVM). Microbiële typering, een kwestie van onderscheid maken. NTMM 2012 1:16
- Singh A, Goering RV, Simjee S, Foley SL, Zervos MJ. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. Clin Microbiol Rev. 2006; 19(3):512-30.
- van Belkum A, Struelens M, de Visser A, Verbrugh H, Tibayrenc M. Role of genomic typing in taxonomy, evolutionary genetics, and microbial epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2001; 4(3):547-60.
- van der Zee A, Hendriks WD, Roorda L, Ossewaarde JM, Buitenwerf J. Review of a major epidemic of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the costs of screening and consequences of outbreak management. Am J Infect Control. 2013; 41(3):204-9.

6.2 Welke eisen worden gesteld aan moleculaire methoden voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op verspreiding en transmissie tussen zorginstellingen?

Inleiding

Overdracht van patiënten tussen zorginstellingen kan leiden tot verspreiding van specifieke stammen van micro-organismen. Dergelijke verspreiding kan ook plaatsvinden door werkers in de gezondheidszorg of via bezoekers. Daarom dienen micro-organismen die met de persoon meeliften, snel en gestandaardiseerd gekarakteriseerd te kunnen worden (van der Zee et al., 2013; Hallin et al., 2009). De moleculaire typeermethoden die in de MML's gebruikt worden zijn divers en meestal niet gestandaardiseerd. Hierdoor is uitwisseling van typeringsuitslagen tussen MML's momenteel vaak niet of nauwelijks mogelijk. Als gevolg hiervan is verspreiding en transmissie binnen een zorgregio en tussen de verschillende zorgregio's niet snel inzichtelijk. Toepassen van een juiste indicatiestelling voor typeren dient gecombineerd te worden met een goede interpretatie van de uitslag. Deze interpretatie wordt in het perspectief van de aanvraag toegelicht in de uiteindelijke rapportage van typeeruitslagen. Het is daarom van belang dat de data waarop de uitslag wordt gebaseerd zo veel als mogelijk uitwisselbaar zijn en afkomstig van kwalitatief goede moleculaire typeermethoden. Hierdoor worden typeringsuitslagen binnen dezelfde zorgregio beter vergelijkbaar waardoor verspreiding en transmissie van het betreffende micro-organisme binnen de zorgregio en tussen zorgregio's inzichtelijk wordt.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van relevante publicaties en van de geldende ISO15189 norm.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn maar op het niveau van het laboratorium.

➤ *Professioneel perspectief*

Eisen typering

Voor typering van micro-organismen in het kader van infectiepreventie bij verdenking op verspreiding en transmissie tussen zorginstellingen binnen een zorgregio gelden in principe dezelfde eisen als bij transmissie binnen een zorginstelling. Uitwisselbaarheid van gegevens is echter cruciaal bij mogelijke verspreiding en transmissie tussen zorginstellingen.

Eén typeringslaboratorium

Indien één typeringslaboratorium binnen de regio de moleculaire typering uitvoert is vergelijkbaarheid van gegevens geen probleem. Het typeringslaboratorium kan waarnemen dat isolaten met bepaalde typen door diverse MML's ingestuurd werden en er dus mogelijk sprake is

van verspreiding over en transmissie tussen zorginstellingen. Deze observaties dienen dan echter wel gedeeld te worden met de betrokken MML's om een effectieve preventie te kunnen bewerkstelligen.

Meerdere typeringslaboratoria

Als meerdere typeringslaboratoria binnen één zorgregio de moleculaire typeringen uitvoeren is het essentieel dat deze laboratoria volledig vergelijkbare typeringsresultaten genereren. In de praktijk betekent dit dat binnen een zorgregio eenzelfde micro-organisme met dezelfde methode getypeerd wordt. Dit betekent niet dat er maar een typeermethode in gebruik is. Het aantal in gebruik zijnde typeringsmethodes binnen een zorgregio is afhankelijk van de diversiteit van de gevonden te typeren micro-organismen. De data moeten daarnaast digitaal uitwisselbaar zijn om vergelijking mogelijk te maken. Dit kan gerealiseerd worden door de data in een centrale typeringsdatabase (per micro-organisme) op te slaan en geanonimiseerd beschikbaar te maken voor gebruikers in de regio. De verschillende typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio dienen overeenstemming te bereiken over de te gebruiken typeermethoden.

Jaarlijkse rondzendingen

Om de kwaliteit van typeermethoden te borgen zijn typeringslaboratoria verplicht om deel te nemen aan jaarlijkse onafhankelijke rondzendingen conform de geldende kwaliteitsnormen van het medisch microbiologisch laboratorium.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie leiden tot een kostenbesparing in het kader van infectiepreventie binnen zorginstellingen (Singh et al., 2006; Mutters et al., 2017).

De kosten voor typering in het kader van infectiepreventie zullen gedragen moeten worden door de zorgverzekeraar of er moet anderszins financiering voor zijn geregeld. Dit is nu nog niet het geval, maar is van groot belang voor de individuele patiënt en de implementatie van de richtlijn (zie implementatieplan).

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

Door invoering van standaardisatie in typeermethoden en databases zal naar verwachting van de richtlijncommissie de richtlijn breed geaccepteerd worden door alle stakeholders, inclusief de typeringslaboratoria die eigen protocollen uitvoeren. Van belang hierbij is dat typeringslaboratoria een meer dan lokale verantwoordelijkheid voor de typeringsuitslagen zullen moeten aanvaarden om verspreiding en transmissie tussen zorginstellingen te monitoren. Dit zal een natuurlijk proces zijn waarvan niet te verwachten is dat de typeringslaboratoria en zorginstellingen hier problemen mee zullen hebben.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(-en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie haalbaar zijn voor alle stakeholders, er van uitgaande dat er een financiële vergoeding komt voor het uitvoeren van typeringen (zie implementatieplan).

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan snelle diagnostiek, kwaliteit van de typeermethode en uitwisselbaarheid van data. Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie een besparing op de zorgkosten. De mogelijke

consequentie dat sommige huidige typeringslaboratoria een regionale functie krijgen en moeten veranderen van protocol acht de commissie van ondergeschikt belang.

Aanbevelingen

Bij verdenking op verspreiding en transmissie van micro-organismen tussen zorginstellingen

- Zie aanbevelingen binnen een zorginstelling (6.1).
- Gebruik een moleculaire typeermethode die minimaal voldoet aan het volgende[#]:
 - voor ingebruikname is de typeermethode gevalideerd tussen de typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio;
 - jaarlijks wordt door middel van rondzendingen van isolaten de reproduceerbaarheid getoetst tussen typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio;
 - indien de gebruikte typeermethode digitale data-uitwisseling niet toelaat voor een specifiek micro organisme, dienen typeringslaboratoria gebruik te maken van dezelfde database, met geanonimiseerde gegevens.

Implementatieperiode 2 jaar

Literatuurlijst

- Hallin M, Friedrich AW, Struelens MJ. spa typing for epidemiological surveillance of Staphylococcus aureus. *Methods Mol Biol.* 2009;551:189-202.
- Mutters NT, Heeg K, Späth I, Henny N, Günther F. Improvement of infection control management by routine molecular evaluation of pathogen clusters. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 88(1):82-87.
- Singh A, Goering RV, Simjee S, Foley SL, Zervos MJ. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(3):512-30.
- van der Zee A, Hendriks WD, Roorda L, Ossewaarde JM, Buitenwerf J. Review of a major epidemic of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the costs of screening and consequences of outbreak management. *Am J Infect Control.* 2013; 41(3):204-9.

Hoofdstuk 7 **Kwaliteit van infrastructuur en beheer van een typeringslaboratorium**

Uitgangsvragen

7.1 Aan welke criteria dient een laboratorium minimaal te voldoen voor moleculaire typering in het kader van infectiepreventie?

7.2 Wat zijn minimum criteria voor de functioneel leidinggevende professional van een typeringslaboratorium?

7.1 Aan welke criteria dient een laboratorium minimaal te voldoen voor moleculaire typering in het kader van infectiepreventie?

Inleiding

De afgelopen decennia zijn moleculaire technieken in ruime mate geïntroduceerd binnen de medisch microbiologische laboratoria. Door doorlopende verbeteringen van de technieken in combinatie met automatisering en standaardisering kunnen pathogene micro-organismen snel en specifiek gedetecteerd worden. Deze technische evolutie heeft ook plaatsgevonden op het gebied van moleculaire typering (Savelkoul et al., 2012; Friedrich et al., 2013; Deurenberg et al., al 2017). Voor typering zijn additionele infrastructuur binnen het MML en vakinhoudelijke kennis nodig.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van relevante publicaties en de geldende kwaliteitsnormen voor het MML norm.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie ook onder professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn maar op het niveau van het typeringslaboratorium.

➤ *Kosten en middelen*

Zodra een typeringslaboratorium over de juiste infrastructuur beschikt en volgens gestandaardiseerde protocollen werkt kunnen typering efficiënt en kosteneffectief uitgevoerd worden. De kosten voor het uitvoeren van typering zullen dan in de orde van grootte van reguliere moleculaire diagnostiek komen te liggen.

➤ *Professioneel perspectief*

Typeringslaboratoria dienen geaccrediteerd te zijn volgens de geldende kwaliteitsnormen van een MML. De accreditatie waarborgt de kwaliteit en validiteit van de aanwezige kennis van alle medewerkers, de infrastructuur, de gebruikte technieken en apparatuur. De laboratoria dienen te beschikken over toepassingsgerichte apparatuur en specifieke software en ICT faciliteiten om

de typeringen op een correcte manier uit te voeren en te interpreteren. De leidinggevende professionals van typeringslaboratoria dienen te beschikken over een ruime kennis en ervaring in typeermethoden om de steeds complexere typeringsmogelijkheden in het juiste perspectief te zien en toe te passen (zie ook 7.2).

Bereikbaarheid

Een typeringsprofessional dient ten minste op werkdagen bereikbaar te zijn om vragen over typeringen te kunnen beantwoorden, zodat met de deskundige uitleg van het typeringsresultaat tijdig kan worden vastgesteld of ingestelde extra hygiëne en/of isolatiemaatregelen opgeheven of juist uitgebreid moeten worden. Ook moeten er snel verbanden gelegd kunnen worden met bevindingen in andere zorginstellingen dan die van de aanvrager en toelichting op het typeringsresultaat kan daarbij helpen.

Afspraken over eigendom van data en gebruik van data

De isolaten en hun typeringsdata blijven eigendom van het MML dat de typering heeft aangevraagd. Een getypeerd isolaat kan echter onderdeel vormen van een typeringsuitslag van een andere aanvrager. Indien een getypeerd isolaat in bijvoorbeeld een publicatie gebruikt gaat worden, dienen aanvragers toestemming te verlenen voorafgaand aan publicatie. In geval van publicatie van data gelden de internationale regels voor auteurschappen en acknowledgements met anonimiteit van brongegevens.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

De beschikbaarheid van goed ingerichte typeringslaboratoria die voor hun verrichtingen een reële vergoeding kunnen rekenen voor kwalitatief goede typeringen zal naar verwachting van de commissie ertoe leiden dat de stakeholders bereid zullen zijn om de aanbevelingen, zoals verwoord binnen deze richtlijn, te aanvaarden.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbevelingen*

De implementatie van de aanbevelingen zal gefaseerd doorgevoerd worden. Een aantal medisch microbiologische laboratoria voldoen reeds aan de in deze richtlijn gestelde aanbevelingen voor typeringslaboratoria. De verwachting is dat binnen 2 jaar de realisatie van de aanbevelingen uit de richtlijn grotendeels doorgevoerd zal zijn in overige typeringslaboratoria. Gezien het belang van de implementatie van het invoeren van de richtlijn verwacht de commissie dat de stakeholders deze gefaseerde aanpak kunnen aanvaarden.

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft snelle en specifieke typering van micro-organismen voorop gestaan en daarmee een doelmatig infectiepreventiebeleid. De verwachting is dat implementatie zal leiden tot hogere zorglasten door het vaker uitvoeren van typeringen. Maar ook de baten zullen naar verwachting hoger zijn door een hogere patiëntveiligheid en kostenreductie bij het verkorten van transmissieketens waarbij een netto kostenreductie in zorgkosten kan optreden. De commissie verwacht dat alle stakeholders achter het brede belang van deze aanbevelingen staan.

Aanbevelingen

- Een typeringslaboratorium moet
 - voldoen aan de wet- en regelgeving, zoals de wet op de privacy (AVG);
 - geaccrediteerd zijn volgens de geldende kwaliteitsnormen voor het medisch microbiologisch laboratorium;

- de uitvoering van typeringen binnen de scope van de geldende kwaliteitsnormen van het betreffende typeringslaboratorium vastleggen;
- toegang hebben tot toepassingsgerichte apparatuur en specifieke software voor het genereren en analyseren van typeringen[#];
- beschikken over toegang tot (externe) (centrale) typeringsdatabases voor het opslaan en vergelijken van typeringsdata[#];
- beschikken over ICT-faciliteiten om typeringsuitslagen op een beveiligde manier naar de aanvrager te sturen[#];
- deelnemen aan onafhankelijke (inter)nationale kwaliteitsrondzendingen voor typering van die micro-organismen waarvoor typering uitgevoerd wordt[#];
- bereikbaar zijn op werkdagen voor typeringsuitslagen en overleg;
- afspraken maken over het gebruik van de aangeleverde en gegenereerde gegevens en dit schriftelijk vastleggen.

[#] Implementatietermijn 2 jaar

Literatuurlijst

Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, Couto N, Ferdous M, García-Cobos S, Kooistra-Smid AM, Raangs EC, Rosema S, Veloo AC, Zhou K, Friedrich AW, Rossen JW. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *J Biotechnol.* 2017 Feb 10;243:16-24.

Friedrich AW; ESCMID Study Group of Epidemiological Markers (ESGEM). Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Euro Surveill.* 2013; 24;18(4):20380.

Savelkoul PHM, van Doorn J, Duim B, Figge M, Heck M, Melles D, Molenkamp R, Schouls L, Top J (namens de sectie Microbiële typeringen van de KNVM). Microbiële typering, een kwestie van onderscheid maken. *NTMM* 2012 1:16

7.2 Wat zijn minimum criteria voor de functioneel leidinggevende professional van een typeringslaboratorium?

Inleiding

De complexiteit van moleculaire typeringen is groot en nog steeds sterk in ontwikkeling. Niet elke typeermethode is geschikt voor elke vraagstelling en de kunst is om correct onderscheid te kunnen maken tussen sterk verwante en niet-verwante pathogene micro-organismen van eenzelfde species. Dit valt onder de verantwoordelijkheid van een typeringsprofessional die is verbonden aan een typeringslaboratorium. De aanbevelingen voor de minimale criteria van een functioneel leidinggevende professional van een typeringslaboratorium worden hieronder beschreven.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn maar op het niveau van een leidinggevend typeringsprofessional.

➤ *Professioneel perspectief*

Functioneel leidinggevende van een typeringslaboratorium

Een functioneel leidinggevende van een typeringslaboratorium heeft een universitaire opleiding gevolgd en is gepromoveerd. Daarnaast heeft deze professional moleculair microbiologische scholing gevolgd gericht op specifieke kennis die nodig is voor het uitvoeren en analyseren van moleculaire typeermethoden. Medisch moleculair microbiologen (MMM) met expertise op het gebied van typeringen en moleculaire epidemiologie hebben deze kennis bij uitstek. Ook andere professionals kunnen met voldoende hedendaagse nascholing op het gebied van typeermethoden voldoen, mits in samenwerking met medische professionals zoals artsen-microbioloog.

De typeringsprofessional is verantwoordelijk voor de technische interpretatie van de typering, de opslag en verwerking van de data en het borgen van privacy in het typeringsresultaat. Daarnaast is de typeringsprofessional verantwoordelijk voor correcte data uitwisseling en beschikbaar stellen van de data in het belang van lokale, regionale en landelijke uitbraken.

Kennis van intra- en extramurale consequenties van typeringsuitslagen

De typeringsprofessional dient als vraagbaak bij overleg over de epidemiologische interpretatie van een typeringsresultaat en moet de kennis hebben om bij een technische interpretatie de juiste informatie te betrekken die van belang is voor de epidemiologische interpretatie (zie ook hoofdstuk 5).

Kennis gebruik juiste analysesoftware

Typeringen dienen zorgvuldig technisch geïnterpreteerd te worden. Zowel het vaststellen als het uitsluiten van mogelijke transmissie is in het kader van effectieve infectieziektebestrijding essentieel. De typeringsprofessional heeft een goed begrip van de kenmerken van de diverse analyse algoritmen en van de voor- en nadelen van deze algoritmen. Daarnaast is deze professional op de hoogte van updates van algoritmen, software pakketten en van verschillende technieken en analyse mogelijkheden ten behoeve van uitwisselbaarheid, reproduceerbaarheid en database opbouw.

Recente ontwikkelingen epidemiologische verheffingen

De typeringsprofessional dient op de hoogte te zijn van actuele verheffingen op lokaal, regionaal en (inter)nationaal niveau zodat deze informatie, indien relevant, deel uit kan maken van het uiteindelijke typeringsresultaat.

➤ *Kosten en middelen*

Het op peil brengen en houden van kennis en ervaring van een typeringsprofessional zal niet leiden tot structureel hogere kosten dan nu gebruikelijk zijn voor moleculaire diagnostiek in de gezondheidszorg, omdat de typeringsprofessional in de meeste gevallen ook voor reguliere moleculaire diagnostiek de bij- en nascholingsactiviteiten zal volgen.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(-en) voor de key stakeholders*

De aanbevelingen zullen mogelijk voor sommige laboratoria (nog) niet realiseerbaar zijn en daarmee de aanvaardbaarheid belemmeren. De commissie is van mening dat dit voor een kwalitatief goede uitvoering van typeringen op diagnostisch niveau van ondergeschikt belang is.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbevelingen*

De commissie heeft het vertrouwen dat de aanbevelingen door alle betrokken organisaties kan worden aanvaard gezien de kwaliteitsverhoging en borging van het gehele proces van moleculair typeren.

Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het formuleren van de aanbevelingen is een actieve rol van de typeringsprofessional, zodat de werkeenheid infectiepreventie zo vlug mogelijk een adequate typeringsuitslag ontvangt. De commissie is ervan overtuigd dat deze grondslag voor alle stakeholders als meerwaarde zal worden ervaren.

Aanbevelingen

- Een leidinggevende professional voldoet minimaal aan de eisen zoals gesteld aan de vakinhoudelijk verantwoordelijke professional voor complexe moleculaire diagnostiek in de vigerende NVMM-richtlijn moleculaire diagnostiek van infectieziekten en bij voorkeur aan het volgende profiel:
 - geregistreerd zijn als medisch moleculair microbioloog met aantoonbare ervaring met moleculair typeren;
 - of**
 - academisch gepromoveerd moleculair microbioloog met aantoonbare ervaring met moleculair typeren in samenwerking met een arts-microbioloog;
 - kennis van het gebruik van de juiste typeermethoden, analysesoftware en het interpreteren van typeringsuitslagen;
 - op de hoogte zijn van recente ontwikkelingen op het gebied van regionale, nationale en internationale epidemiologische verheffingen;

- deelname aan recente en frequente aantoonbare nascholing op het gebied van moleculaire typering en infectiepreventie.

Hoofdstuk 8 Implementatieplan en indicatoren

8.1 Implementatieplan

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn 'Moleculaire typering in het kader van infectiepreventie'. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarnaast heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen "sterk geformuleerde aanbevelingen" en "zwak geformuleerde aanbevelingen". In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld "Overweeg om ...") en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor "sterk geformuleerde aanbevelingen" zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de "zwak geformuleerde aanbevelingen".

Implementatietermijnen

Voor "sterk geformuleerde aanbevelingen" geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste "sterk geformuleerde aanbevelingen" betekent dit dat drie maanden na publicatie van de richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen. Diverse aanbevelingen zijn al onderdeel van de huidige praktijk en brengen daarom weinig of geen implementatieproblemen met zich mee.

Voor de volgende aanbevelingen dient echter een langere implementatietermijn van 2 jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat 2 jaar na publicatie van de richtlijn alle typeringslaboratoria aan deze aanbevelingen dienen te voldoen:

- Gebruik een moleculaire typeermethode die minimaal voldoet aan het volgende:
 - voor ingebruikname is de typeermethode gevalideerd tussen de typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio;
 - jaarlijks wordt door middel van rondzendingen van isolaten de reproduceerbaarheid getoetst tussen typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio;
 - indien de gebruikte typeermethode digitale data-uitwisseling niet toelaat voor een specifiek micro organisme, dienen typeringslaboratoria gebruik te maken van dezelfde database, met geanonimiseerde gegevens.

- Een typeringslaboratorium moet
 - toegang hebben tot toepassingsgerichte apparatuur en specifieke software voor het genereren en analyseren van typering;
 - beschikken over toegang tot (externe) (centrale) typeringsdatabases voor het opslaan

- en vergelijken van typeringsdata;
- beschikken over ICT-faciliteiten om typeringsuitslagen op een beveiligde manier naar de aanvrager te sturen;
- deelnemen aan onafhankelijke (inter)nationale kwaliteitsrondzendingen voor typering van die micro-organismen waarvoor typering uitgevoerd wordt;

Bovenstaande aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie, en hebben daarom een langere implementatietermijn. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve c.q. micro-organisme specifieke gefaseerde implementatie. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren. De implementatie van bovenstaande aanbeveling kent daarom een langere implementatietermijn.

Impact op zorgkosten

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Een aantal aanbevelingen doet dit echter wel. In onderstaande tabel wordt per module beschreven welke aanbevelingen een mogelijk effect met zich meebrengen op de zorgkosten en welk effect dit is.

Aanbeveling	Verwachte impact op zorgkosten
<ul style="list-style-type: none"> • Typeer isolaten van eenzelfde species en/of met dezelfde karakteristieken als deze naar oordeel van een infectiepreventie professional met een hogere frequentie gevonden worden dan verwacht binnen een zorginstelling en/of transmissie vermoed wordt. 	Gering
<ul style="list-style-type: none"> • De volgende gegevens worden bij iedere aanvraag door het medisch microbiologisch laboratorium naar het typeringslaboratorium meegestuurd: <ul style="list-style-type: none"> – de vraagstelling voor typering van de infectiepreventie professional – de naam van de zorginstelling; – de species van het micro-organisme; – een unieke persoonsidentificatie, bij voorkeur (versleuteld) burgerservicenummer* van de persoon bij wie de stam geïsoleerd is met in achtname van de AVG; – monsternummer in combinatie met het isolaatnummer of materiaalnummer; – afnamedatum van het materiaal; – het materiaal waaruit het micro-organisme geïsoleerd werd; – voor bacteriën bij voorkeur ook de gevoeligheidsbepaling van het micro- 	Gering

<p>organisme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bovenstaande gegevens moeten worden opgenomen in een typeringsdatabase (zie hoofdstuk 7). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik een moleculaire typeermethode die minimaal voldoet aan het volgende: <ul style="list-style-type: none"> – beschikbaarheid van typeringsuitslag: bij voorkeur binnen 2 werkdagen na ontvangst van materiaal geschikt voor typering; – discriminerend vermogen passend bij de vraagstelling; – resultaat moet geschikt zijn voor digitale opslag in een typeringsdatabase. • Gebruik bij voorkeur (inter)nationaal gebruikte typeermethoden waarvan de data uitwisselbaar zijn 	Gering
<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik een moleculaire typeermethode die minimaal voldoet aan het volgende: <ul style="list-style-type: none"> – voor ingebruikname is de typeermethode gevalideerd tussen de typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio; – jaarlijks wordt door middel van rondzendingen van isolaten de reproduceerbaarheid getoetst tussen typeringslaboratoria binnen eenzelfde zorgregio; – indien de gebruikte typeermethode digitale data-uitwisseling niet toelaat voor een specifiek micro organisme, dienen typeringslaboratoria gebruik te maken van dezelfde database, met geanonimiseerde gegevens. 	Gering
<ul style="list-style-type: none"> • Een typeringslaboratorium moet <ul style="list-style-type: none"> – toegang hebben tot toepassingsgerichte apparatuur en specifieke software voor het genereren en analyseren van typering; – beschikken over toegang tot (externe) (centrale) typeringsdatabases voor het opslaan en vergelijken van typeringsdata; – beschikken over ICT-faciliteiten om typeringsuitslagen op een beveiligde manier naar de aanvrager te sturen; 	Gering

<ul style="list-style-type: none"> - deelnemen aan onafhankelijke (inter)nationale kwaliteitsrondzendingen voor typering van die micro-organismen waarvoor typering uitgevoerd wordt; - bereikbaar zijn op werkdagen voor typeringsuitslagen en overleg; - afspraken maken over het gebruik van de aangeleverde en gegenereerde gegevens en dit schriftelijk vastleggen. 	
---	--

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVMM, KNVM, VHIG)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te presenteren op congressen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels kwaliteitsvisite.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepel)organisaties van ziekenhuisbestuurders, IGZ)

Ten aanzien van de financiering van moleculaire typering in het kader van infectiepreventie wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn " en deze toepassen in de praktijk. Van zorgverzekeraars wordt verwacht dat zij met de komst van deze richtlijn de microbiële typeringen die noodzakelijk zijn in het kader van infectiepreventie, zullen vergoeden.

De initiërende wetenschappelijke vereniging zorgt ervoor dat:

- De richtlijn wordt toegevoegd aan de richtlijndatabase.
- Het implementatieplan wordt opgenomen in 'aanverwante producten', zodat het voor alle partijen goed te vinden is.

8.2 Indicatoren

Onderstaande structuurindicatoren zijn afgeleid van de aanbevelingen uit de richtlijn Moleculaire typering in het kader van infectiepreventie. Hierbij is rekening gehouden met:

- de sterkte van de aanbeveling;
- de mogelijkheid om deze indicator in de praktijk daadwerkelijk te beïnvloeden.

Structuurindicator	Aanbeveling waarvan structuurindicator is afgeleid
<p>1. Omvat het verslag van een typeringsuitslag minimaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - het type en eventueel de groep waarbinnen het type valt; - de mate van overeenkomst tussen de getypeerde stammen in het kader van de reden van aanvraag; - de gebruikte typeermethode met de bijbehorende afkapwaarde voor identieke typen. <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee</p>	<p>Uitgangsvraag 4.2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het typeringslaboratorium rapporteert minimaal: <ul style="list-style-type: none"> - het type en eventueel de groep waarbinnen het type valt; - de mate van overeenkomst tussen de getypeerde stammen in het kader van de reden van aanvraag; - de gebruikte typeermethode met de bijbehorende afkapwaarde voor identieke typen.
<p>2. Omvat het verslag van de bespreking van de arts-microbioloog van het aanvragend medisch microbiologisch laboratorium met de betrokken MMM en de infectiepreventieprofessionals minimaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - of er sprake is van transmissie/cluster; - of de typeringsuitslag in de epidemiologische context past; - en als uit bovenstaande geen conclusie kan worden getrokken: <ul style="list-style-type: none"> - of het onderzoek uitgebreid moet worden met het verzamelen van meer epidemiologische gegevens; - of de typering uitgebreid moet worden met meer isolaten; - of een aanvullende typeermethode nodig is. <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee</p>	<p>Uitgangsvraag 5.1</p> <ul style="list-style-type: none"> • De arts-microbioloog van het aanvragend medisch microbiologisch laboratorium is verantwoordelijk voor verslaglegging met hierin minimaal: <ul style="list-style-type: none"> - of er sprake is van transmissie/cluster; - of de typeringsuitslag in de epidemiologische context past; - of een eindconclusie kan worden getrokken. <ul style="list-style-type: none"> - indien nee: <ul style="list-style-type: none"> - of het onderzoek uitgebreid moet worden met het verzamelen van meer epidemiologische gegevens; - of de typering uitgebreid moet worden met meer isolaten; - of een aanvullende typeermethode nodig is.