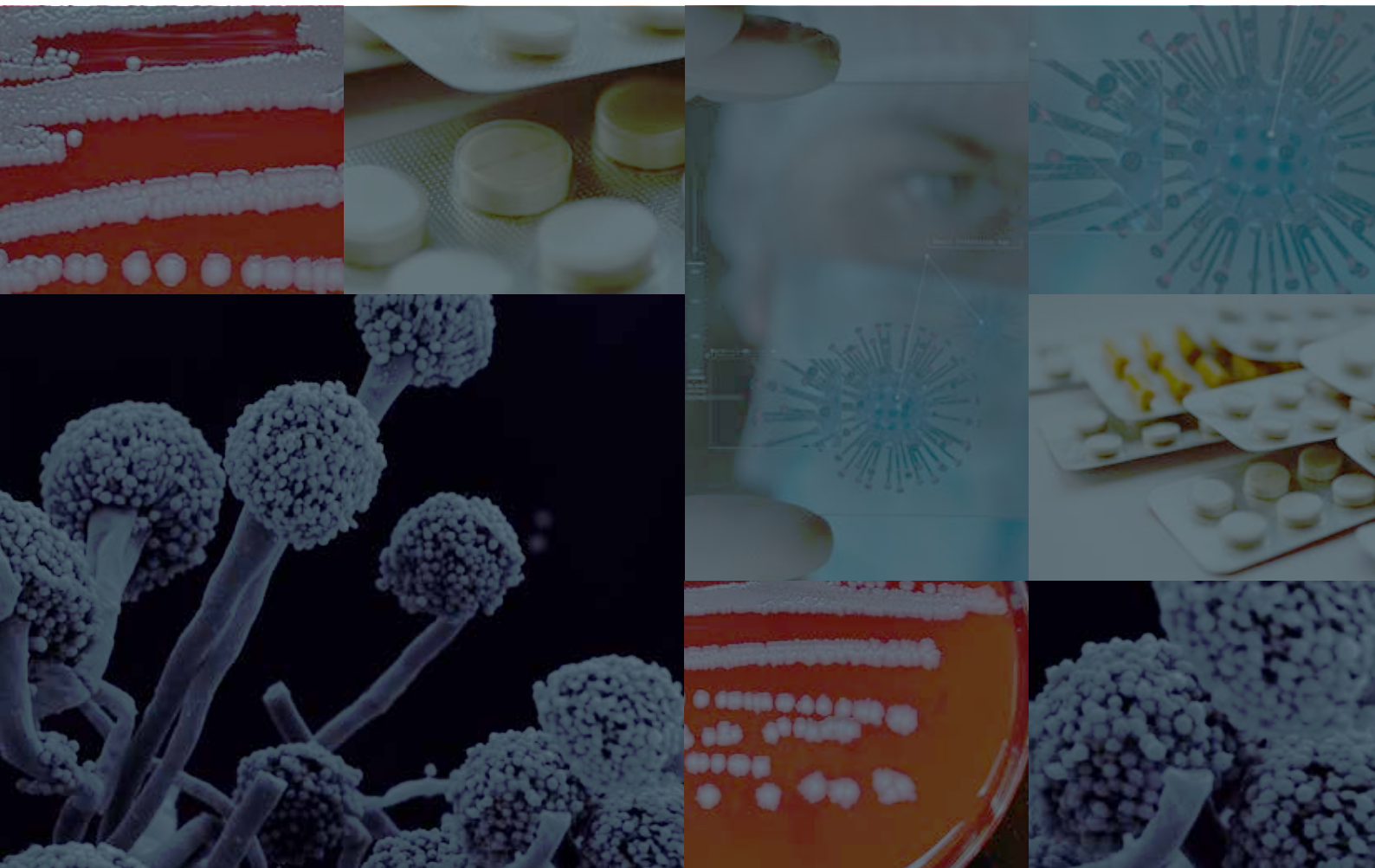




KENNISAGENDA

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie



Kennisagenda

NVMM

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

Colofon

KENNISAGENDA NVMM

© 2019 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Postbus 21020

8900 LA Leeuwarden

058 - 29 392 49

secretariaat@nvmm.nl

www.nvmm.nl

Vormgeving en opmaak:

IJzersterk

Fotografie:

Radboudumc-CWZ schimmelcentrum, Shutterstock

en Erasmus MC - microbe-canvas.com

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 NVMM. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVMM aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenvatting	5
1. Inleiding	6
2. Methode	9
2.1. Inventarisatie kennishiaten	9
2.1.1. Identificatie kennishiaten in richtlijnen	9
2.1.2. Identificatie van kennishiaten genoemd door leden van de NVMM	9
2.1.3. Identificatie van kennishiaten door overige belanghebbenden	9
2.1.4. Totaal geïdentificeerde kennishiaten	10
2.2. Prioritering en opstellen kennisagenda	10
2.2.1. Prioriteringsbijeenkomst	10
2.2.2. Methodiek opstellen definitieve kennisagenda	11
3. Top 11 onderzoeksvragen	12
4. Implementatie	27
4.1. Organisatie en financiering	27
4.2. Netwerken	28
5. Literatuur	30
Bijlage 1 Afkortingenlijst	32
Bijlage 2 Richtlijnen	33
Bijlage 3 Patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden	35
Bijlage 4 Geprioriteerde kennishiaten met minder dan 8 stemmen	36
Bijlage 5 Brief Patiëntenfederatie	38

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. H.F.L. Wertheim (voorzitter), arts-microbioloog/ hoogleraar medische microbiologie, Radboud Universitair Medisch Centrum
- Dr. J. Schinkel, arts-microbioloog, Amsterdam Universitair Medisch Centrum; locatie AMC
- Dr. K. van Dijk, arts-microbioloog, Amsterdam Universitair Medisch Centrum; locatie VUMC
- Dr. M. van Oosten, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. J.P. Hays, medisch moleculair microbioloog/ UHD onderzoeker, Erasmus MC
- Drs. J.C. Sinnige, arts-microbioloog, Noordwest Ziekenhuisgroep
- Dr. E.M. Mascini, arts-microbioloog, Rijnstate
- Dr. A.J.H. Cremers, arts-microbioloog in opleiding, Radboud Universitair Medisch Centrum
- Prof. dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog/ hoogleraar farmacokinetiek & farmacodynamiek, Erasmus MC
- Dr. J. Murk, arts-microbioloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis

Met ondersteuning van:

- Dr. H.N. Hoffenkamp en Drs. L. Lansaat , adviseurs Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

In 2018 is het project 'Kennisagenda NVMM' gestart om te inventariseren welke kennis binnen het medisch microbiologische specialisme nodig is om gezondheidswinst voor de patiënt te behalen, meer doelmatige zorg te bewerkstelligen en de wetenschappelijke basis van de medisch microbiologische zorg te versterken. Deze kennishiaten kunnen bijvoorbeeld aanwezig zijn in de dagelijkse zorg voor patiënten (klinisch, poliklinisch, transmuraal, ziekenhuis verplaatste zorg), in de samenwerking met andere zorgverleners (zorgpaden) en/of in innovatieve vraagstukken. Kennishiaten leiden onder andere tot verschillen in de wijze van specialistische medisch microbiologische zorgverlening of de organisatie hiervan. Om tot een lijst te komen met de belangrijkste kennishiaten is gestart met een brede inventarisatie van alle mogelijke kennishiaten in het vakgebied. Hiervoor zijn richtlijnen bekeken en er is geënuquêteerd onder de leden van de NVMM en onder overige belanghebbenden, zoals patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars. Uit deze analyse kwamen maar liefst 1259 kennishiaten naar voren. Door de werkgroep

is deze lijst gereduceerd tot een behapbare lijst van 204 kennishiaten. Hierbij is extra waarde toegekend aan kennishiaten die eenvoudig onderzoekbaar zijn en grote impact hebben op de zorg (groot volume/ hoge kosten). Vervolgens zijn deze 204 overgebleven kennishiaten tijdens een bijeenkomst geprioriteerd op basis van relevantie, urgentie, onderzoekbaarheid/ haalbaarheid, impact op vakgebied/ maatschappij en aansluiting bij patiënteninbreng. Aan de hand van deze prioritering is uiteindelijk een top 11 van kennishiaten samengesteld.

Dit rapport doet verslag van het gehele proces van de totstandkoming van de Kennisagenda en de 11 hoogst geprioriteerde en meest urgente onderzoeksvragen in het medisch microbiologische werkveld worden uitgebreid beschreven. Daarnaast wordt er een aanzet gegeven voor implementatie hetgeen onder andere kan bijdragen aan een succesvolle wetenschappelijke invulling van de onderzoeksvragen.

1. Inleiding



De Federatie van Medisch Specialisten (FMS) onderstreept in het door hen opgestelde adviesrapport 'Zorgevaluatie 2016' het belang van klinische evaluatie van de effectiviteit van bestaande zorg. Ter identificatie van geschikte onderwerpen voor dergelijk onderzoek moedigt bovenstaande federatie wetenschappelijke verenigingen aan om met ondersteuning van het Kennisinstituut zogenoemde kennisagenda's op de stellen. In 2018 is, in het kader hiervan, dan ook het project 'Kennisagenda NVMM' gestart om te inventariseren welke kennis de medisch specialist (arts-microbioloog), medisch moleculair microbioloog of onderzoeker in het veld van de medisch microbiologische zorg nodig heeft om gezondheidswinst voor de patiënt en meer doelmatige zorg te bewerkstelligen (ook wel kennishiaten genoemd). Daarnaast wil men de wetenschappelijke basis in het veld van de medische microbiologie versterken met de focus op de volgende gebieden: preventie, diagnostiek, studie van pathogenese, behandeling en epidemiologie van microbiële ziekten. Bovengenoemde kennishiaten kunnen aanwezig zijn in bijvoorbeeld de dagelijkse zorg voor patiënten (klinisch, poliklinisch, transmuraal, ziekenhuis verplaatste zorg), in de samenwerking met andere

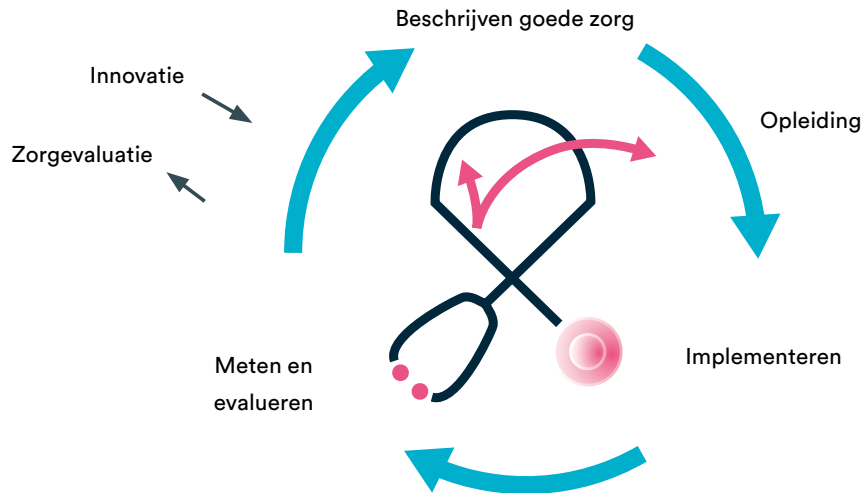
zorgverleners (zorgpaden) en in innovatieve vraagstukken. Kennishiaten leiden onder andere tot verschillen in de wijze van specialistische medisch microbiologische zorg of de organisatie hiervan.

Door artsen-microbioloog, medisch moleculair microbiologen en onderzoekers wordt het belangrijk gevonden om voortdurend te streven naar verbetering van de kwaliteit en innovatie van de zorg voor de patiënt. Dit streven komt onder andere naar voren in het document "Tussen laboratorium en kliniek: de geïntegreerde takenset van de arts-microbioloog; 2012", waarin 'zinnvolle en kwalitatief goede laboratorium diagnostiek', 'het belang van de klinisch consultatieve functie van de arts-microbioloog', 'de groeiende taak van de arts-microbioloog in medisch microbiologisch beleid binnen het ziekenhuis' en 'borging van kwaliteit en veiligheid' als speerpunten zijn benoemd. Hiervoor worden instrumenten ingezet, zoals (fundamenteel) wetenschappelijk onderzoek, richtlijn- en indicatorontwikkeling, uitkomstenregistratie, kwaliteitsvisitaties, accreditatie, (na)scholing en voorlichting.

Het ideaal is een integraal kwaliteitsbeleid, waarbij de verschillende instrumenten in samenhang ontwikkeld, toegepast, geëvalueerd en verbeterd worden. Het integraal kwaliteitsbeleid kan grafisch worden weergegeven in de zogenoemde 'kwaliteitscirkel' (figuur 1, Federatie Medisch Specialisten, 2016). Deze kwaliteitscirkel geeft een aantal stappen of stadia weer:

1. het beschrijven van goede zorg in richtlijnen voor het medisch handelen en deze op regelmatige basis bijstellen aan de hand van nieuwe inzichten en studies;
2. het implementeren van deze richtlijnen door aanpassingen en vernieuwingen door te voeren in de dagelijkse zorg;
3. het evalueren van de implementatie. Met andere woorden: het meten of de aanpassingen en vernieuwingen ook daadwerkelijk worden uitgevoerd in de praktijk en of hierdoor de kwaliteit van zorg verbeterd of dat er nog aanpassingen nodig zijn.

Op basis van deze evaluatie kan de implementatie verbeterd worden en/of geconstateerd worden dat er kennishiaten zijn en dat er nieuwe kennis nodig is om richtlijnen aan te passen.



Figuur 1: Kwaliteitscirkel (Federatie Medisch Specialisten, 2016).

Hierna zijn we weer terug bij de eerste stap van de cirkel. Op deze manier vindt zorgevaluatie plaats. Zorgevaluatie wordt gedefinieerd als: klinisch evaluatieonderzoek naar de effectiviteit van bestaande zorg. Naast zorgevaluatie is ook innovatie onderdeel van de primaire zorgverlening en zijn beiden noodzakelijk voor continue verbetering van kwaliteit van zorg.

Het doel van dit project is te komen tot een kennisagenda met een beschrijving van de belangrijkste kennisvelden op dit moment en een plan van aanpak hoe deze met wetenschappelijk onderzoek in te vullen. Hoewel de werkgroep het belang ziet van meer kennis op het terrein van whole genome sequencing (oa voor genotypering), microbiom analyses, en faag-therapie is er voor gekozen deze buiten beschouwing te laten gezien deze nog een te sterk innovatief karakter hebben,

daar waar deze eerste kennisagenda zich beperkt tot zorgevaluatievraagstukken. Wij verwachten dat deze in de volgende kennis agenda wel kunnen worden meegenomen. De NVMM wil middels deze kennisagenda een impuls geven aan het verder versterken van zorg die berust op wetenschappelijk bewijs, waardoor de zorg efficiënter, veiliger en doelmatiger wordt.

Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de methode die is toegepast. De resultaten van het project worden beschreven in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 gaat in op de stappen die nodig zijn voor de implementatie en praktische realisatie van de kennisagenda.

2. Methode

De totstandkoming van de uiteindelijke hiaten in deze kennisagenda bestaat uit twee delen:

1. Brede inventarisatie van kennishiaten binnen de medische microbiologie en;
2. De prioritering van de kennishiaten die de komende jaren de kennisagenda van de NVMM zullen bepalen

2.1. Inventarisatie kennishiaten

De inventarisatie van kennishiaten en de wetenschappelijke onderbouwing van de specialistische medisch microbiologische zorg heeft plaatsgevonden middels een analyse van richtlijnen en een enquête die verspreid is onder de NVMM-leden en overige belanghebbenden, zoals andere wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars.

2.1.1. Identificatie kennishiaten in richtlijnen

Multidisciplinaire richtlijnen die vanaf 2010 zijn uitgekomen en waarvan de modules relevant werden geacht door de werkgroep, zijn meegenomen in de inventarisatie van kennishiaten. Voorwaarde was dat de conclusies waren gegradeerd en het niveau van de bewijskracht duidelijk was. Er werden 533 richtlijnen geïdentificeerd waar leden van de NVMM aan hebben bijgedragen. Uit de 56 geselecteerde meest relevante richtlijnen werden de conclusies met een laag niveau van bewijskracht (niveau 3 en 4 of 'laag' en 'zeer laag') en aanbevelingen voor verder onderzoek geïnventariseerd. In sommige richtlijnen werd ingegaan op bestaande kennishiaten welke ook zijn meegenomen in het proces. Er werden vanuit de richtlijnen 973 mogelijke kennishiaten meegenomen in de inventarisatie (zie Bijlage 2 voor geïncludeerde richtlijnen).

2.1.2. Identificatie van kennishiaten genoemd door leden van de NVMM

Alle leden van de NVMM zijn door middel van een digitale enquête gevraagd kennishiaten te benoemen met betrekking tot de uitoefening van het vak in de dagelijkse praktijk en die van invloed zijn op een substantieel deel van het medisch microbiologische werkveld. Het verzoek was om de kennishiaten in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren en hierbij een korte motivatie te geven. Na een herhaalde uitvraag heeft in totaal 9% van de leden (58 van de 680) gereageerd, waarvan een groot aantal namens hun vakgroep of afdeling de hiaten heeft ingediend. Dit heeft geresulteerd in een uitgebreide lijst met 188 kennishiaten. Zoals eerder aangegeven zijn kennishiaten die betrekking hebben op 'whole genome sequencing' microbiom analyses en faagtherapie niet meegenomen.

2.1.3. Identificatie van kennishiaten door overige belanghebbenden

De patiëntenverenigingen kregen eveneens een digitale vragenlijst toegestuurd met ook aan hen het verzoek om kennishiaten aan te geven. Aan hen werd verzocht om de voor de patiënt belangrijke thema's aan te dragen. In totaal hebben 4 van de 10 aangeschreven organisaties gereageerd en in totaal zijn er 15 kennishiaten en vijf thema's genoemd, namelijk; communicatie, participatie, kwaliteit van leven, comorbiditeit en diagnosestelling.

De overige belanghebbenden, waaronder de Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg, Nederlands Huisartsen Genootschap, RIVM/Cib en zorgverzekeraars (bijlage 3) kregen via e-mail een vragenlijst toegestuurd met

ook aan hen het verzoek om kennishiaten aan te geven. Aan hen werd eveneens verzocht om deze in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren, met een korte toelichting. In totaal hebben 4 van de 12 aangeschreven organisaties gereageerd en in totaal zijn er 22 kennishiaten genoemd. Tot slot zijn er 16 wetenschappelijke verenigingen benaderd waarvan 10 verenigingen 61 hiaten hebben aangeleverd.

2.1.4 Totaal geïdentificeerde kennishiaten

In totaal zijn er 1259 kennishiaten geïdentificeerd en onderverdeeld naar de volgende deelgebieden (en afhankelijk van aantallen pragmatisch onderverdeeld):

- Bacteriologie
- Parasitologie – Mycologie – Bacteriologie (overig)
- Antimicrobiële therapie – profylaxe
- Infectiepreventie – Openbare Gezondheidszorg – Virologie.

Deze lijst is door de werkgroep gereduceerd tot 204 kennishiaten. De volgende kennishiaten werden uit de lijst verwijderd of samengevoegd:

- kennishiaten die vaker dan één keer zijn ingebracht;
- kennishiaten waarbij de kennis al wel aanwezig is en waarvoor een aanbeveling wordt gedaan in een richtlijn, maar die (nog) niet is geïmplementeerd;
- kennishiaten waar al kennis voorhanden is, maar nog geen standpunt over opgenomen is in een richtlijn;
- kennishiaten die niet over de specialistische medisch microbiologische zorg gaan;

- kennishiaten die zeer moeilijk te onderzoeken zijn of waar geen onderzoekbare onderzoeksvraag bij kan worden geformuleerd.

Daarnaast is extra waarde toegekend aan eenvoudig onderzoekbare kennishiaten met grote impact op de zorg (groot volume/ hoge kosten).

2.2. Prioritering en opstellen kennisagenda

2.2.1 Prioriteringsbijeenkomst

Op 28 mei 2018 is een prioriteringsbijeenkomst georganiseerd om de kennishiaten (beschreven in paragraaf 2.1) te bespreken en te prioriteren. Aanwezig waren 20 leden van de NVMM, drie vertegenwoordigers van 2 verschillende patiëntenorganisaties (namelijk 'Stichting Sepsis en daarna' en de Patiëntenfederatie), 6 vertegenwoordigers van 5 verschillende stakeholders (namelijk NHG, IGJ, SWAB, Rijksvaccinatieprogramma RIVM, Centrum infectieziektebestrijding RIVM/Cib) (bijlage 3) en 4 vertegenwoordigers van WV'en.

De kennishiaten werden per deelgebied besproken in subgroepen van aanwezigen. Dit gebeurde in twee rondes. In de eerste ronde werd de discussie gevoerd in subgroepen met een willekeurige samenstelling, waarbij deelnemers niet in hun eigen expertisegebied waren ingedeeld. Dit werd gedaan om te voorkomen dat de discussie te veel zou gaan over de persoonlijke aandachtsgebieden van de aanwezigen.

Een uitzondering hierop werd gemaakt voor de patiëntvertegenwoordigers. Aan het einde van de eerste ronde werd er

door de subgroepen per deelgebied een lijst opgesteld met maximaal 10 belangrijkste kennishiaten. Vervolgens werd in de tweede ronde door de experts gediscussieerd over deze top 10. Zo nodig werd de formulering aangepast. Het resultaat was een top 5 per deelgebied. De prioritering vond in beide rondes plaats op basis van de volgende criteria:

- Relevantie (ernst, prevalentie, kosten);
- Urgentie;
- Onderzoekbaarheid/haalbaarheid;
- Impact op vakgebied/maatschappij;
- Aansluiting bij patiënten-inbreng

Op basis van deze twee rondes werden 20 kennishiaten als meest belangrijk aangemerkt. Aan het einde van de prioriteringsbijeenkomst werden alle aanwezigen in de gelegenheid gesteld om in deze 20 kennishiaten een overkoepelende prioritering aan te brengen. Dit deden zij door stickers te plakken bij de kennishiaten waaraan de meeste prioriteit werd toegekend. Hiervoor kregen alle aanwezigen 5 stickers per persoon. Artsen-microbioloog/ medisch moleculair microbioloog/ onderzoekers in het veld van de medisch microbiologische zorg, patiëntvertegenwoordigers en overige deelnemers kregen daarbij ieder een eigen kleur, zodat achteraf duidelijk zou zijn welke kennishiaten door welke groep belangrijk werden gevonden.

2.2.2 Methodiek opstellen definitieve kennisagenda

Het is belangrijk dat de kennishiaten die onderzocht gaan worden ook met een zo groot mogelijke waarschijnlijkheid opgelost kunnen worden. De werkgroep heeft daarom een

verdere selectie van de geprioriteerde kennishiaten uitgevoerd op basis van de volgende factoren:

- De frequentie van prioritering. Het kennishiaat heeft minimaal acht stemmen gekregen tijdens de prioriteringsbijeenkomst.
- De onderzoekbaarheid. Het opzetten van wetenschappelijk onderzoek is kostbaar en vergt veel tijd. Het benodigde onderzoek moet haalbaar zijn met een grote kans op succes. Er is extra waarde toegekend aan eenvoudig onderzoekbare kennishiaten met grote impact op de zorg (groot volume/ hoge kosten).
- De relevantie van de onderzoeksvragen voor andere stakeholders, zoals patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en overheid. Dit niet alleen vanwege het draagvlak, maar ook door de hieraan gerelateerde financieringsmogelijkheden voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek.
- Er loopt al onderzoek. Een oriënterende literatuursearch is verricht om te verifiëren of de geselecteerde onderzoeksvragen niet al onderwerp zijn van lopend wetenschappelijk onderzoek.

Dit heeft uiteindelijk een top-11 opgeleverd. Er is voor een top-11 gekozen, in plaats van een top-10, aangezien twee hiaten beiden acht keer waren geprioriteerd. De lijst met hiaten is geaccordeerd door het NVMM-bestuur.



BACTERIOLOGIE

- 01 Wat is de kosteneffectiviteit van point-of-care testen; en van hypersnelle moleculaire diagnostiek voor bacteriële determinatie en gevoeligheidsbepalingen?
- 02 Kunnen microbiologische testen/ microbiologische ondersteuning in de eerste lijn ziekenhuisopnames als gevolg van urineweginfecties en luchtweginfecties verder terugdringen?

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE – BACTERIOLOGIE (OVERIG)

- 03 Wat is de juiste rol van microbiologische diagnostiek bij fluor vaginalis, inclusief onderbouwing van het testbeleid?

3. Top 11 onderzoeksvragen

Dit hoofdstuk beschrijft het resultaat van de inventarisatie en geprioriteerde onderzoeksvragen. Sommige vragen zijn tijdens de prioriteringsbijeenkomst te breed geformuleerd, vandaar dat de werkgroep deze heeft geherformuleerd tot onderzoekbare vragen. De vragen die minder dan acht stemmen hebben gekregen, zijn te vinden in bijlage 4.

De top 11 die op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen de werkgroep is samengesteld ziet er, in willekeurige volgorde, als volgt uit (met vervolgens de uitwerking per vraag):



ANTIMICROBIELE THERAPIE – PROFYLAXE

- 04 Wat is de optimale antibiotische behandeling bij patiënten met een vaatprothese infectie?
- 05 Wat is de toegevoegde waarde van anaerobe dekking bij aspiratiepneumonie?
- 06 Is onderhoudsantibiotica of kortdurende 'on demand' antibiotica het meest effectief bij recidiverende urineweginfectie?
- 07 Moet de preoperatieve profylaxe aanpast worden bij electieve schoon-besmette abdominale ingrepen als de patiënt gekoloniseerd is met resistente Gram-negatieve staven?

INFECTIEPREVENTIE – OPENBARE GEZONDHEIDSZORG – VIROLOGIE

- 08 Wat is de meerwaarde van influenza/respiratoire virussen sneldiagnostiek m.b.t. klinische en gezondheids-economische uitkomstparameters?
- 09 Hoe kan patiëntenparticipatie bijdragen aan het voorkómen van ziekenhuisinfecties?
- 10 Wat is de beste methode voor desinfectie van de omgeving?
- 11 Wat is de meerwaarde van point-of-care SOA diagnostiek in de eerste lijn en hoe kan dit goed worden geïmplementeerd?



BACTERIOLOGIE

01

Wat is de kosteneffectiviteit van point-of-care testen en van hypersnelle moleculaire diagnostiek voor bacteriële determinatie en gevoeligheidsbepalingen?

Sneldiagnostiek binnen de medische microbiologie (uitslag binnen 2 uur bekend) is groeiende in Nederland. De winst is vooral daar waar de diagnostiek directe behandelconsequenties heeft voor de patiënt, dan wel op isolatiedagen. Veel onderzoek is gedaan op tuberculose en groep B Streptokokken sneldiagnostiek en heeft zich daar bewezen (1,2,3,4). Echter, de studies zijn wat minder eenduidig rondom de impact van snelle diagnostiek van overige bacteriële identificatie en gevoeligheidsbepaling op de uitkomsten voor de patiënt en zorgkosten. Ook zijn cijfers gepubliceerd in het buitenland niet altijd te vertalen naar de Nederlandse situatie gezien de lage resistentiecijfers in ons land. Tevens is van belang waar dergelijke diagnostiek het beste kan worden uitgevoerd (implementatievraag).

Een oriënterende search laat vooral veel studies zien die betrekking hebben op sneldiagnostiek naar tuberculose. Tevens zijn er een aantal studies naar GBS screening bij zwangere gepubliceerd. Een zeer beperkt aantal studies onderzocht sneldiagnostiek naar resistentie bij banale bacteriën direct in klinische materialen (dus niet BRMO screening).

02

Kunnen microbiologische testen/microbiologische ondersteuning in de eerste lijn ziekenhuisopnames als gevolg van urineweginfecties en luchtweginfecties verder terugdringen?

In 2017 hielden drie van de vijf meest voorkomende gezondheidsproblemen in de huisartsenpraktijk verband met een infectie, namelijk urineweginfectie (2,6%), hoesten (1,7%) en acute bovenste luchtweginfectie (1,6%) (5). Per 1000 ingeschreven patiënten verwezen huisartsen gemiddeld 303 patiënten naar de tweede lijn (6), waarvan het aantal ten gevolge van infecties echter onbekend is. De introductie van de CRP POCT heeft volgens een inventarisatie bij Primair Huisartsen-posten (regio Utrecht) geleid tot 40% minder verwijzingen bij verdenking pneumonie (7) en bijgedragen aan vermindering van antibioticagebruik. Aanvullende microbiologische ondersteuning en sneldiagnostiek kunnen waarschijnlijk verder bijdragen aan beter antibioticagebruik, de morbiditeit verminderen en verwijzingen naar de tweede lijn voorkomen. Hierbij zou gedacht kunnen worden aan snellere identificatie van verwekkers van bovenste luchtweginfecties (denk aan pneumokokken antigeentest of legionella antigeentest in de urine) en mogelijk snelle resistentiebepalingen van uropathogenen. In een uitgebreide search zijn geen relevante studies naar voren gekomen.

A circular graphic with a dark blue background. In the center is a teal circle containing white text. The background of the circle is a grayscale scanning electron micrograph (SEM) of a fungus, showing several spherical, textured structures (likely spores or fruiting bodies) on long, thin stalks.

PARASITOLOGIE –
MYCOLOGIE –
BACTERIOLOGIE
(OVERIG)

Wat is de juiste rol van microbiologische diagnostiek bij fluor vaginalis, inclusief onderbouwing van het testbeleid?

Fluor vaginalis (FV) is één van de meest voorkomende gynaecologische problemen in de huisartsenpraktijk met een incidentie 15,1 per 1000 vrouwelijke patiënten per jaar, waarbij tussen 19-24 jaar de incidentie oploopt tot 35,4 per 1000 vrouwen per jaar (8). FV kan veroorzaakt worden door specifieke ziekteverwekkers zoals *Candida species*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* of het gevolg zijn van bacteriële vaginose (BV), wat zich kenmerkt door een veranderde vaginale flora. Om de diagnose te kunnen stellen is op indicatie aanvullend onderzoek van fluor noodzakelijk, zoals een pH meting, aminetest, microscopie, kweek en PCR op seksueel overdraagbare aandoeningen. De pH meting, aminetest en microscopie zijn samen relatief tijdrovende en onpraktische onderzoeken om uit te voeren in de huisartsenpraktijk. Met

multiplex PCR onderzoek is het mogelijk om naast de aanwezigheid van SOA een bacteriële disbalans aan te tonen (9,10). Dit kan daarom een gebruiksvriendelijke vervanging zijn voor eerder genoemde onderzoeken. Het is echter nog onduidelijk op welk bacteriepanel getest moet worden. Duidelijkheid hierover zou de FV diagnostiek ingrijpend kunnen vereenvoudigen en verbeteren.

Er zijn reeds vele studies gepubliceerd waarin legio moleculaire targets werden bestudeerd. Daarnaast zijn er een aantal lopende studies. Het is echter onduidelijk welke de beste methode is voor het stellen van de diagnose.



ANTIMICROBIELE
THERAPIE
– PROFYLAXE

04

Wat is de optimale antibiotische behandeling bij patiënten met een vaatprothese-infectie?

Hoewel nog steeds veel onbekend is over de optimale behandeling van orthopedische prothese-infecties, worden op dit moment verschillende trials uitgevoerd die antwoord zouden moeten geven op belangrijke vragen (behandelduur en orale antibiotica versus intraveneuze antibiotica). Over de optimale behandeling van niet-orthopedische prothese-infecties zoals vaatprotheseinfecties is veel minder bekend, en goede klinische trials ontbreken. Deze onderzoeksvraag is daarom specifiek toegespitst op de behandeling van infecties van vasculaire protheses. Hoewel het vóórkomen van infectie van vasculaire protheses relatief laag is (geschat op 1-2% voor abdominale vaatprotheses) is de impact van deze infectieziekte op de patiënt zeer groot, vanwege de hoge mortaliteit en morbiditeit (11). Over dit specifieke gebied zijn geen klinische trials gepubliceerd, noch lopen hier trials voor.

Een belangrijk onderdeel van de behandelstrategie is het verwijderen van de vaatprothese door de vaatchirurg, maar dit valt buiten de scope van de kennisagenda van de medische microbiologie. Voor het aanpakken van deze lacune is samenwerking met onder andere vaatchirurgen nodig.

De meest optimale diagnostiek van een vaatprothese infectie is een andere belangrijke kennislacune en is een essentieel onderdeel van het kunnen instellen van een optimale behandeling.

05

Wat is de toegevoegde waarde van anaerobe dekking bij aspiratiepneumonie?

Hoewel prevalentie-cijfers van aspiratie bij pneumonie niet voorhanden zijn (12), leidt de mogelijkheid van aspiratie vaak tot uitbreiding van antibiotische therapie. Gebrek aan kennis rondom diagnostiek en behandeling van aspiratie-pneumonie veroorzaakt op het moment praktijkvariatie. Onmiddellijke toediening van effectieve antibiotische therapie, zodra bovengenoemde diagnose wordt overwogen, zorgt voor een lage mortaliteit bij patiënten met ernstige aspiratie pneumonie. Data uit de literatuur geven aan dat de belangrijkste veroorzakende anaëroben bij longinfecties (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, en *Fusobacterium* species) gevoelig zijn voor de meeste beta-lactam antibiotica (13,14). Dit suggereert dat de meest effectieve therapie bij aspiratie pneumonie, niet hoeft te verschillen van de therapie bij patiënten met ernstige community-acquired pneumonie, waarbij beta-lactam antibiotica de hoeksteen zijn voor de initiële antibiotische therapie.

Er is zeer beperkte literatuur op dit terrein. Veel richtlijnen baseren zich op een enkele studie met een heterogene populatie.

06

Is onderhoudsantibiotica of kortdurende ‘on demand’ antibiotica het meest effectief bij recidiverende urineweginfectie?


Recidiverende eenvoudige cystitis komt veel voor bij jonge, gezonde vrouwen (15). Onderzoek toont aan dat 2,7 procent van de vrouwen ten minste twee nieuwe door kweek bevestigde urineweginfecties (UWI) krijgt binnen zes maanden (16,17). De meerderheid van recidieven blijken re-infecties te zijn. De aanvankelijk infecterende stam kan persisteren in de fecale flora na eliminatie uit de urinewegen, om vervolgens de introïtus en blaas te rekoloniseren met een terugkerende UWI als consequentie. Er worden verschillende strategieën gebruikt om terugkerende UWI's te voorkomen. Continue profylaxe, postcoïtale profylaxe en intermitterende zelfbehandeling zijn allemaal effectief gebleken bij het behandelen van terugkerende eenvoudige cystitis (18). Data over welke strategie het meest effectief is ontbreken. Het onderzoek is relevant omdat het probleem van recidiverende cystitis veel voorkomt. Over de impact van het chronisch gebruik van antibiotica is nog weinig bekend. Het kan complicaties geven zoals bijvoorbeeld longfibrose bij het gebruik van nitrofurantoïne, maar ook selectie van resistente bacteriën. De mogelijke toename van resistentie en de gevolgen daarbij voor het individu en de maatschappij zijn niet voldoende onderzocht. Er is over dit onderwerp al heel veel versnipperde literatuur te vinden. Een goede analyse van alle huidige bestaande literatuur zou een goede start en een onderzoek op zich zijn.

07

Moet de preoperatieve profylaxe aanpast worden bij electieve schoon-besmette abdominale ingrepen als de patiënt gekoloniseerd is met resistente Gram-negatieve staven?

De internationale IDSA richtlijn geeft aan dat kennis ontbreekt of er rekening gehouden moet worden met kolonisatie door resistente Gram-negatieve staven kolonisatie met betrekking tot de keuze van antibiotische profylaxe bij chirurgische ingrepen (19). De huidige cefazoline (met metronidazol) profylaxe die vaak bij abdominale chirurgische ingrepen gegeven wordt biedt beperkte Gram-negatieve staven dekking. In hoeverre dit in de huidige tijd met antibiotica resistentie nog toereikend is en of er wellicht bij bepaalde ingrepen en/of bij bepaalde patiëntengroepen voor een andere profylaxe gekozen zou moeten worden om postoperatieve infecties te verminderen, is onbekend. Een mogelijk alternatief is toepassing van selectieve darm decontaminatie vooraf aan chirurgie. De literatuursearch wijst uit dat het preoperatieve gebruik van selectieve darmdecontaminatie als profylaxe een mogelijke verbetering zou zijn. Verschillende kleinere trials geven een verbetering aan, maar de antwoorden zijn niet eenduidig. Een grote klinische trial over het gebruik van SDD in patiënten die colorectale chirurgie ondergaan is in clinicaltrials.gov gerapporteerd (NCT01740947), maar deze is vroegtijdig afgebroken (reden: superiority was no longer attainable).





INFECTIEPREVENTIE
– OPENBARE
GEZONDHEIDSZORG
– VIROLOGIE

Wat is de meerwaarde van influenza/respiratoire virussen sneldiagnostiek met betrekking tot klinische en gezondheids-economische uitkomstparameters?

Bij verdenking op een virale luchtweginfectie worden patiënten in isolatie gelegd tot er een negatieve uitslag bekend is. Bij een negatieve uitslag leidt de ingestelde isolatie tot hoge kosten en beperking van de opnamecapaciteit van ziekenhuizen ten tijde van een epidemie. Daarnaast krijgt een deel van deze patiënten dan soms onterecht antivirale therapie. Bij andere patiënten wordt juist adequate antivirale therapie te laat gestart of krijgt men onnodig antibiotica. Dit heeft een grote impact op de ziekenhuisorganisatie en leidt tot hogere kosten. Snelle diagnostiek, waarbij de wachttijd tot de uitslag van de microbiologische diagnostiek bekort wordt tot minder dan een uur, maakt het mogelijk deze nadelige effecten zo beperkt mogelijk te maken: het leidt tot gericht inzetten van isolatiemaatregelen, een hogere bezettingsgraad van de beschikbare bedden en het sneller starten van adequate therapie (of stoppen van onnodige therapie) (20,21).

De volgende vragen moeten in groter verband beantwoord worden: 1) Wat is de impact van snelle respiratoire virus diagnostiek op medische handelen? Is er wat dit betreft een verschil tussen testen die alleen influenza en RSV aantonen, en testen die een breed panel aan humane respiratoire virussen aantonen? 2) Wat is de impact van snelle (“smalle” en “brede”) respiratoire virus diagnostiek op klinische uitkomsten (morbiditeit, mortaliteit, antibiotica gebruik)? 3) Wat is de cost-bene-

fit ratio van snelle (“smalle” en “brede”) respiratoire virus diagnostiek in ziekenhuizen? 4) Wat is de meest effectieve implementatie strategie van snelle respiratoire virus diagnostiek?

Een literatuursearch wijst uit dat er nog steeds onvoldoende kennis is over de effecten van snelle (< 2 uur) respiratoire virus diagnostiek op klinische uitkomsten, opname(duur), antibioticagebruik en isolatiecapaciteit.

Hoe kan patiëntenparticipatie bijdragen aan het voorkómen van ziekenhuisinfecties?

De vraag kan worden onderverdeeld in betrokkenheid van patiënten 1) om zorgverleners te stimuleren en te corrigeren bij het nemen van infectiepreventiemaatregelen en 2) om zelf handhygiëne etc. toe te passen. Over beide opties zijn studies verricht, met name naar de houding van patiënten en zorgverleners ten aanzien van patiënt empowerment. Er is sprake van ongelijkheid tussen en onder zorgverleners en patiënten over acceptatie en implementatie van een overeenkomst over handhygiëne compliance van zorgverleners (22). Ouders van opgenomen kinderen lijken positiever te staan ten opzichte van het aanspreken van zorgverleners dan artsen dat doen. Patiënten spreken zorgverleners, met name artsen niet altijd gemakkelijk aan op het toepassen van handhygiëne (23). Vanuit ethisch perspectief is onder zorgprofessionals geen consensus over de wenselijkheid om patiënten een actieve rol te geven ten aanzien van infectiepreventie in het behandeltraject. Invloed van patiëntenparticipatie op niveau van compliance met handhygiëne was niet duidelijk (24). Afhankelijk van de setting kan een substantieel deel van de patiënten (tot 39%) binnen 48 uur na opname op de handen gekoloniseerd raken met een ziekenhuisbacterie zoals MRSA, VRE of resistente Gram-negatieve staven (25,26). Dit suggereert een mogelijke transmissieroute van BRMO via de handen van patiënten, zodat een rol voor handhygiëne door de patiënt in het voorkomen van verspreiding van BRMO voor de hand ligt.

Wat is de implementatieroute van patiëntenparticipatie en

welk effect kan hiermee worden bereikt? Hoe kunnen patiënten die zelf een ernstige zorg gerelateerde infectie hebben doorgemaakt of die drager zijn (geweest) van een bijzonder resistent micro-organisme betrokken worden bij de opzet van dergelijk onderzoek? Welke rol is er voor gedragswetenschappen c.q. social nudging?

Een oriënterende search resulteert in een beperkt aantal artikelen op dit vlak. Een systematische kwalitatieve review op dit terrein had ook maar 3 artikelen kunnen includeren rondom patiënt participatie en handhygiëne compliance.

10

Wat is de beste methode voor desinfectie van de omgeving?

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de ziekenhuisomgeving bijdraagt aan verspreiding van BRMO zoals MRAB, CPE en VRE, al is vaak niet duidelijk in welke mate (27). Onder de ziekenhuisomgeving vallen ruimten en oppervlakken, maar ook medische hulpmiddelen. Van oudsher wordt eerst gereinigd en vindt daarna desinfectie van de omgeving plaats met alcohol 70% waar het kleine oppervlakken betreft en met chloor waar het grote oppervlakken zoals de vloer betreft (28). Nadelen van desinfectie met chloor zijn dat niet alle materialen hiertegen bestand zijn en dat blootstelling aan chloordampen schadelijk is voor schoonmaakpersoneel en patiënten. Andere desinfectantia zoals glucoprotamiden worden ingezet voor desinfectie van materialen die niet bestand zijn tegen alcohol of chloor zoals couveuses en echokoppen. Voor het desinfecteren van ruimtes na ontslag van een BRMO-positieve patiënt worden in toenemende mate middelen aangeboden waarmee in één stap gereinigd en gedesinfecteerd wordt, evenals gecombineerd geautomatiseerde systemen op commerciële basis op basis van verneveling met waterstofperoxide al dan niet in combinatie met UV-radiatie. Succesverhalen hierover doen de ronde (29,30), echter evidence voor de (meer)waarde van het gebruik van nieuwe desinfectiemethoden ten opzichte van handmatige reiniging gevolgd door desinfectie met alcohol en chloor ontbreekt.

11

Wat is de meerwaarde van point-of-care SOA diagnostiek in de eerste lijn en hoe kan dit goed worden geïmplementeerd?

Er is een groeiend aanbod van point-of-care SOA testen, die bij uitstek in de eerste lijn van grote waarde zouden kunnen zijn, omdat SOA sneller opgespoord en direct behandeld zou kunnen worden. Echter, kwaliteit van testen varieert op dit moment nogal (31,32). Door snelle technologische ontwikkelingen zal echter de komende jaren het aanbod van hoogkwalitatieve POC-testen verder toenemen (33).

In deze wereld van snel veranderende testmogelijkheden buiten het laboratorium is het van belang om het volgende te onderzoeken:

- 1) Wat is de kwaliteit van nieuwe POC SOA diagnostiek in een eerste lijn setting?
- 2) Kan POC SOA diagnostiek bijdragen tot verlagen van zorgkosten?
- 3) Resulteert POC SOA diagnostiek in de eerste lijn in snellere behandeling?
- 4) Hoe kan deze nieuwe diagnostiek het beste worden geïmplementeerd in de eerste lijn om kwaliteit te waarborgen? Uiteindelijk moet dit onderzoek leiden tot een richtlijn POC SOA diagnostiek in de eerste lijn.

Een literatuursearch wijst uit dat er gebrek is aan bewijsvoering voor het gebruik van point-of-care SOA testen in de eerste lijn. Dit wordt ook nog eens ondersteund doordat het beschreven is in de NHG-standaard en er is over gesproken tijdens een recente expert meeting.

De in deze kennisagenda geprioriteerde onderzoeksvragen vinden aansluiting met diverse richtlijnen (zie tabel 2 hieronder).

Kennishiaat	Richtlijn
Wat is de kosteneffectiviteit van point-of-care testen en van hypersnelle moleculaire diagnostiek voor bacteriële determinatie en gevoeligheidsbepalingen?	- NVK NVOG Preventie-en-behandeling-van-early-onset-neonatale-infecties, 2017
Kunnen microbiologische testen/ microbiologische ondersteuning in de eerste lijn ziekenhuisopnames als gevolg van urineweginfecties en luchtweginfecties verder terugdringen?	- Antimicrobiële therapie bij thuis-opgelopen pneumonie (Dutch Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults), 2011 - Thuis opgelopen pneumonie (CAP), 2017 - Urineweginfecties (UWI) bij kinderen, 2010 - Urineweginfecties (Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults), 2012 - Gecomplieerde urineweginfecties, 2013
Wat is de juiste rol van microbiologische diagnostiek bij fluor vaginalis, inclusief onderbouwing van het testbeleid?	- Invasieve schimmelinfecties, 2017 - NHG Fluor vaginalis, 2014
Wat is de optimale antibiotische behandeling bij patiënten met een vaatprothese infectie?	- Totale heupprothese, 2010 - Totale knieprothese, 2014
Wat is de toegevoegde waarde van anaerobe dekking bij aspiratiepneumonie?	- Antimicrobiële therapie bij thuis-opgelopen pneumonie (Dutch Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults), 2011 - Thuis opgelopen pneumonie (CAP), 2017
Is onderhoudsantibiotica of kortdurende 'on demand' antibiotica het meest effectief bij recidiverende urineweginfectie?	- Urineweginfecties (UWI) bij kinderen, 2010 - Urineweginfecties (Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults), 2012 - Gecomplieerde urineweginfecties, 2013
Moet de preoperatieve profylaxe aanpast worden bij electieve schoon-besmette abdominale ingrepen als de patiënt gekoloniseerd is met resistente Gram-negatieve staven?	- Abdominoplastiek, 2016 - Antimicrobial stewardship, 2017 - SWAB Richtlijn Peri-operatieve profylaxe, 2017
Wat is de meerwaarde van influenza/respiratoire virussen sneldiagnostiek met betrekking tot klinische en gezondheids-economische uitkomstparameters?	- Antimicrobiële therapie bij thuis-opgelopen pneumonie (Dutch Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults), 2011 - Thuis opgelopen pneumonie (CAP), 2017 - NVK Koorts bij kinderen, 2013
Hoe kan patiëntenparticipatie bijdragen aan het voorkomen van ziekenhuisinfecties?	- MRSA-dragers, 2012 - WIP-richtlijn Persoonlijke hygiëne patiënt en bezoeker, 2017 - WIP-richtlijn handhygiëne, 2012
Wat is de beste methode voor desinfectie van de omgeving?	- WIP-richtlijn Reiniging & Desinfectie: Ruimten, 2009
Wat is de meerwaarde van point-of-care SOA diagnostiek in de eerste lijn en hoe kan dit goed worden geïmplementeerd ?	- Multidisciplinaire richtlijn SOA, 2018

4. Implementatie

4.1 Organisatie en financiering

Deze NVMM kennisagenda dient als basis voor een continu proces waar kennislacunes worden opgespoord, geprioriteerd, en middels zorgevaluatieonderzoek worden ‘weggewerkt’. De geprioriteerde kennishiaten dienen te worden uitgewerkt tot onderzoeksvoorstellen. Dit dient zo veel mogelijk in multicentrisch verband te worden gedaan om de aansluiting met de praktijk en de implementatie in de klinische routine zo veel mogelijk te borgen. Klinisch toegepast onderzoek dat wordt uitgevoerd binnen netwerken van ziekenhuizen, zorgt veelal tot een versnelde implementatie van de gevonden resultaten en leidt tot kwaliteitsverbetering en vaak kostendaling. De centra met bewezen expertise op het betreffende onderzoeksgebied zijn bij voorkeur de trekkers van het onderzoek. Er kan gekozen worden voor verschillende evaluatievormen, zoals vergelijkend onderzoek met behulp van bestaande of nog te bouwen kwaliteitsregistraties, een gerandomiseerde studie of doelmatigheidsstudies. De evaluatievorm is contextspecifiek en hangt onder andere af van het onderwerp van het onderzoek, van langetermijngevolgen, van de benodigde bewijskracht, etc. Bovengenoemde overwegingen zijn ook van toepassing op onderzoek dat om een multidisciplinaire aanpak vraagt.

Organisatie binnen de NVMM

Door de leden van de NVMM wordt veel toonaangevend multicentrisch onderzoek verricht, zowel nationaal als internationaal. De verschillende bestaande netwerken worden aangemoedigd om onderzoeksvoorstellen te ontwikkelen die de NVMM helpen de geprioriteerde lacunes aan te pakken. De

uitvoering en voortgang van de NVMM kennisagenda wordt bewaakt en waar mogelijk ondersteund door de Commissie Wetenschap & Innovatie. Gedurende het project zijn centra bevraagd om aan te geven op welke deelgebieden de betreffende centra momenteel onderzoeklijnen ‘uit hebben staan’. Er is gekozen om de resultaten niet samen te vatten in dit rapport, aangezien overzicht té generiek bevonden is. Dit overzicht is wel gecommuniceerd met de commissie Wetenschap & Innovatie en kan indien nodig nog wel geraadpleegd worden voor de implementatie van deze kennisagenda.

Financiering

Er zijn meerdere mogelijke bronnen van financiering van de geprioriteerde onderzoeken, bijvoorbeeld:

1. Via het ZonMw programma Doelmatigheidsonderzoek (DO) of Goed Geneesmiddelen Gebruik (GGG). Hierbij kan de eerder genoemde projectgroep ondersteuning bieden door een kwaliteitstoets van het onderzoeksvoorstel en een aanbevelingsbrief.
2. Via de gelden die zijn vrijgemaakt voor onderzoek naar aanleiding van de Nationale Wetenschapsagenda, bijvoorbeeld binnen de thema's ‘Personalized Medicine’ of ‘Preventie’.
3. Voor de lange termijn vindt er een oriëntatie plaats op de haalbaarheid van een zorgevaluatiefonds (van zorgaanbieders, zorgverzekeraars, overheid en koepels van instellingen) waarin doelmatigheidswinst (gedeeltelijk) geherinvesteerd wordt in zorgevaluatie. Het principe van ‘shared savings’ biedt een oplossing voor de tekortschietende geldstroom voor zorgevaluatieonderzoek. De kostenreductie die gerealiseerd wordt dankzij

zorgevaluaties komt volgens dit principe uiteindelijk ten goede aan de premiebetaler. Hiermee wordt gerechtvaardigd dat het geld dat moet worden geïnvesteerd in het doen van zorgevaluaties afkomstig moet zijn uit premiegelden.

Implementatie van de onderzoeksresultaten

De resultaten van de onderzoeken kunnen, indien van toepassing, snel verwerkt worden in richtlijnen, onder andere door de modulaire opbouw van veel richtlijnen. Nieuwe modules of aanpassing van modules kunnen gefinancierd worden vanuit gelden van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Deze worden door de NVMM aangevraagd vanuit de verschillende commissies binnen de NVMM, na afstemming met het bestuur. Naar verwachting zal eens per vijf jaar de kennisagenda worden herzien, dit is afhankelijk van de uitvoering van de onderzoeken en de actualiteiten uit het veld.

4.2 Netwerken

Voor een goed georganiseerde, breed gedragen uitwerking en uitvoering van de kennisagendat die in deze kennisagenda beschreven worden, is het belangrijk dat er netwerkvorming ontstaat, waardoor medisch specialist (arts-microbioloog), medisch moleculair microbioloog en/of onderzoeker in het veld van de medische microbiologie zorg kunnen samenwer-

ken. Onderlinge concurrentie bij het aanvragen van subsidies wordt hierdoor tegengegaan. Daarnaast kan beter overzicht worden gehouden over welke vragen worden uitgewerkt en welke onderzoeken er lopen, waardoor het risico op dubbel uitgevoerd onderzoek afneemt. Tot slot zal er door een breed onderzoeksnetwerk meer draagvlak worden gecreëerd voor het onderzoek dat wordt uitgevoerd. Dit zal de implementatie ten goede komen.

Scenario's voor netwerkvorming

Er kunnen verschillende scenario's of fasen van netwerkvorming worden onderscheiden. In het Adviesrapport Zorgevaluatie (FMS, 2016) worden de volgende mogelijkheden voor netwerkvorming beschreven: (1) geen netwerk binnen de vereniging, (2) geen netwerk, enige coördinatie binnen de vereniging, (3) netwerk van onderzoekers binnen de vereniging en (4) een geïntegreerd netwerk. De verschillende scenario's vormen een groeimodel van de situatie 'geen netwerk' naar 'een geïntegreerd netwerk'. Scenario 3 en 4 zorgen voor een breed draagvlak binnen de vereniging. Het integreren van faciliteiten binnen het netwerk in scenario 4 vraagt om een grote investering en brengt financiële risico's met zich mee.

Netwerkvorming binnen de NVMM

Ten tijde van het verschijnen van de eerste kennisagenda van de NVMM is er sprake van een aantal landelijke en internatio-

nale onderzoeksnetwerken binnen het medische microbiologische werkveld. Verder is er landelijk al veel verbinding rondom initiatieven rondom surveillance en zorgnetwerken.

Binnen de vereniging zijn meerdere onderzoeksnetwerken actief met voldoende affiniteit met de onderwerpen van deze kennisagenda. Door professionals/ netwerken in het medisch microbiologische werkveld wordt bekeken welke vragen men mogelijk wil uitwerken en welke subsidiemogelijkheden hierbij passen. Dit wordt vervolgens afgestemd met de Commissie Wetenschap & Innovatie opdat deze goed op de hoogte is en de leden en stakeholders goed kan informeren. Bij uitblijven van initiatieven om de kennisagenda op te pakken zal door deze commissie actief en gericht aan leden en bestaande netwerken worden gevraagd wie interesse heeft om bepaalde vragen 'op te pakken'. Concreet voor de uitwerking van deze kennisagenda wordt door de Commissie Wetenschap & Innovatie geadviseerd om een onderzoeksvraag door meerdere ziekenhuizen/instellingen te laten uitvoeren en gebruik te maken van al bestaande netwerken. Voor draagvlak binnen het gehele netwerk is het belangrijk dat het onderwerp van onderzoek gezamenlijk wordt geselecteerd en dat later de onderzoeksaanvraag gezamenlijk wordt geformuleerd. Updates rondom de kennisagenda zullen op de NVMM website worden gepubliceerd.



5. Literatuur

1. Lessells RJ, Cooke GS, McGrath N, Nicol MP, Newell ML, Godfrey-Faussett P. Impact of Point-of-Care Xpert MTB/RIF on Tuberculosis Treatment Initiation. A Cluster-randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):901-910. doi: 10.1164/rccm.201702-0278OC.
2. García-Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra B, Silva DR, Palmero D, Gegia M, Migliori GB, Duarte R, Mambuque E3, Centis R, Cuevas LE, Izco S, Theron G. Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology*. 2018 Mar - Apr;24(2):73-85. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.12.002. Epub 2018 Feb 14.
3. El Helali N, Nguyen JC, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. *Clin Infect Dis*. 2009 Aug 1;49(3):417-23. doi: 10.1086/600303.
4. de Tejada BM, Pfister RE, Renzi G, François P, Irion O, Boulvain M, Schrenzel J. Intrapartum Group B streptococcus detection by rapid polymerase chain reaction assay for the prevention of neonatal sepsis. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Dec;17(12):1786-91. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03378.x. Epub 2011 Apr 12.
5. <https://www.nivel.nl/nl/NZR/zorgverlener/huisarts/gezondheidsproblemen><https://www.nivel.nl/nl/NZR/zorgverlener/huisarts/gezondheidsproblemen>
6. <https://www.nivel.nl/nl/NZR/Verwijzingen/huisarts>
7. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/diagnostische-sneltests-verdienen-brede-invoering.htm>
8. NHG-Werkgroep Fluor vaginalis. NHG-Standaard Fluor vaginalis (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2016;59:204-10.
9. Kusters JG, Reuland EA, Bouter S, Koenig P, Dorigo-Zetsma JW. A multiplex real-time PCR assay for routine diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015
10. van der Veer C, van Houdt R, van Dam A, de Vries H, Bruisten S. Accuracy of a commercial multiplex PCR for the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Med Micr* 2018.
11. Kitslaar, P.J.E.H.M. Infectie rondom abdominale vaatprothesen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 12-08-1990.
12. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest*. 2003 Jul;124(1):328-36.
13. Kwong JC1, Howden BP, Charles PG. New aspirations: the debate on aspiration pneumonia treatment guidelines.
14. Joundi RA, Wong BM, Leis JA. Antibiotics “just-in-case” in a patient with aspiration pneumonitis.
15. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urinenweginginfecties>
16. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors.; *Am J Public Health* 1990
17. Hooton TM. Recurrent simple cystitis in women.; Uptodate review oktober 2018
18. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.
19. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013 Feb;14(1):73-156.

20. Rahamat-Langendoen, ECCMID, Madrid 2018, oral presentation
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28213975>
22. Kim MK, Nam EY, Na SH, Shin MJ, Lee HS, Kim NH, Kim CJ, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, Park SW, Kim NJ, Oh MD, Kim HB. Discrepancy in perceptions regarding patient participation in hand hygiene between patients and health care workers. *Am J Infect Control*. 2015 May 1;43(5):510-5. doi: 10.1016/j.ajic.2015.01.018. Epub 2015 Mar 6.
23. McGuckin M, Govednik J. Patient empowerment and hand hygiene, 1997-2012. *J Hosp Infect*. 2013 Jul;84(3):191-9. doi: 10.1016/j.jhin.2013.01.014. Epub 2013 Apr 19.
24. Stewardson AJ, Sax H, Gayet-Ageron A, Touveneau S, Longtin Y, Zingg W, Pittet D. Enhanced performance feedback and patient participation to improve hand hygiene compliance of health-care workers in the setting of established multimodal promotion: a single-centre, cluster randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):1345-1355. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30256-0. Epub 2016 Sep 3.
25. Landers T, Abusalem S, Coty MB, Bingham J. Patient-centered hand hygiene: the next step in infection prevention. *Am J Infect Control*. 2012 May;40(4 Suppl 1):S11-7. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.006.
26. Banfield KR, Kerr KG. Could hospital patients' hands constitute a missing link? *J Hosp Infect*. 2005 Nov;61(3):183-8. Epub 2005 Aug 15.
27. Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Aug;26(4):338-44. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283630f04.
28. <https://www.rivm.nl/wip-richtlijn-reiniging-desinfectie-ruimten-zkh>
29. Otter JA, Yezli S, Perl TM, Barbut F, French GL. The role of 'no-touch' automated room disinfection systems in infection prevention and control. *J Hosp Infect*. 2013 Jan;83(1):1-13. doi: 10.1016/j.jhin.2012.10.002. Epub 2012 Nov 26.
30. Boyce JM, Guercia KA, Sullivan L, Havill NL, Fekieta R, Kozakiewicz J, Goffman D. Prospective cluster controlled crossover trial to compare the impact of an improved hydrogen peroxide disinfectant and a quaternary ammonium-based disinfectant on surface contamination and health care outcomes. *Am J Infect Control*. 2017 Sep 1;45(9):1006-1010. doi: 10.1016/j.ajic.2017.03.010. Epub 2017 Apr 18.
31. AD C, Bristow CC, Peeling RW, van der Pol B, Cortina SH De, Dimov IK, et al. Point-of-Care Sexually Transmitted Infection Diagnostics: Proceedings of the STAR Sexually Transmitted Infection— Clinical Trial Group Programmatic Meeting. *Sex Transm Dis* 2017; 44:211–218.
32. Cortina SH De, Bristow CC, Davey DJ, Klausner JD. A Systematic Review of Point of Care Testing for Chlamydia trachomatis , Neisseria gonorrhoeae , and Trichomonas vaginalis. 2016; 2016.
33. Shin DJ, Athamanola P, Chen L, Hardick J, Lewis M, Hsieh YH, et al. Mobile nucleic acid amplification testing (mobi-NAAT) for Chlamydia trachomatis screening in hospital emergency department settings. 2017; :1–10.

Bijlage 1 Afkortingenlijst

BRMO	Bijzonder resistente micro-organismen
CIb	Centrum Infectieziektebedrijding
CPE	Carbapenemase-Producterende Enterobacteriën
CRP	C-reactive protein
FMS	Federatie Medisch Specialisten
GBS	Groep B Streptokokken
IDSA	Infectious Disease Society of America
IGJ	Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd
MRAB	Multi-resistent Acinetobacter baumannii
MRSA	Meticilline-Resistente Staphylococcus Aureus
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
PCR	Polymerase chain reaction
POC(T)	Point-of-care(-testen)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SOA	Seksueel overdraagbare aandoening
STZ	Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen
SWAB	Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
TB	Tuberculose
UHD	Universitair hoofddocent
VRE	Vancomycine-Resistente Enterokok
WV	Wetenschappelijke vereniging

Bijlage 2 Richtlijnen

De onderstaande multidisciplinaire richtlijnen zijn gebruikt voor de inventarisatie van potentiële kennishiaten. Alleen de hoofdstukken die relevant zijn voor het medisch microbiologische vakgebied zijn meegenomen in de inventarisatie.

- Acneïforme dermatosen / Hidradenitis, 2010
- Antimicrobiële therapie in het ziekenhuis bij volwassenen met sepsis (Antibacterial therapy of adult patients with Sepsis), 2010
- Totale heupprothese, 2010
- Urineweginfecties (UWI) bij kinderen, 2010
- Varicella, 2010
- Acute appendicitis, 2010
- Antimicrobiële therapie bij thuis-opgelopen pneumonie (Dutch Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults), 2011
- Bloedtransfusie, 2011
- Guillain-Barré syndroom, 2011
- Pelvic inflammatory disease, 2011
- Subfertiliteit (landelijke netwerprichtlijn), 2011
- Acute diverticulitis van het colon, 2012
- Bacteriële CZS infecties, 2012
- Dreigende vroeggeboorte, 2012
- Gastro-oesofageale reflux(ziekte) 0-18 jaar, 2012
- Helicobacter pylori-infectie bij kinderen, 2012
- MRSA-dragers, 2012
- Otitis Media bij kinderen in de tweede lijn, 2012
- Urineweginfecties (Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults), 2012
- Chronische hepatitis B virusinfectie, 2012
- Acute buikpijn bij volwassenen, 2013
- Bacteriële Meningitis, 2013
- Cellulitis-Erysipelas onderste extremiteiten, 2013
- Delier bij volwassenen, 2013
- Epilepsie, 2013
- Gecompliceerde urineweginfecties, 2013
- Haemoptoe, 2013
- Hepatitis C mono infectie, 2013
- Het vergrote ovarium, 2013
- Koorts bij kinderen, 2013
- Lymeziekte, 2013
- Wondzorg, 2013
- Acute infectieuze diarree, 2014
- Diabetes Mellitus, 2014
- Medicamenteuze behandeling van tuberculose
- Nierstenen, 2014
- Pediatrisch delier, 2014
- Selectieve decontaminatie, 2014
- Totale knieprothese, 2014
- Veneuze pathologie / Ulcus cruris venosum, 2014
- Ziekten van Adenoïd en Tonsillen in de Tweede lijn (ZATT), 2014
- Astma, 2014
- Eerste opvang van brandwondpatiënten in de acute fase (1ste 24 uur) van verbranding en verwijzing naar een brandwondencentrum, 2014
- Constitutioneel eczeem, 2014
- Acute neurologie (nieuwe koppeling bestaande modules), 2015
- Proctologie, 2015
- Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek, 2015
- Ab profylaxe tandheelkunde prothese, 2016

- Abdominoplastiek, 2016
- Cervixcytologie, 2016
- Infectiepreventie dermatochirurgie, 2016
- Preventie, diagnostiek en behandeling van toegang-gere- lateerde infecties bij hemodialyse, 2016
- Antimicrobial Stewardship, 2017
- Invasieve schimmelinfecties, 2017
- Thuis opgelopen pneumonie (CAP), 2017
- Necrotiserende wekedeleninfecties, 2017

Bijlage 3 Patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden

De onderstaande patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden zijn benaderd om kennisdragers aan te leveren en aanwezig te zijn bij de prioriteringsbijeenkomst:

Patiëntenorganisaties:

- Longfonds
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Harteraad
- Stichting Family and patient Centered Intensive Care (FCIC)
- HIV vereniging
- Huidpatiënten Nederland
- Lymevereniging
- Q-uestion, Stichting voor mensen met Q-koorts
- Nederlandse Leverpatiënten Vereniging
- Sepsis en daarna*
- Patiëntenfederatie Nederland (overkoepelend)*

Stakeholders:

- Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)*
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Zorginstituut Nederland (ZiNL)
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.)*
- Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA)
- Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
- Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)*
- Rijksvaccinatieprogramma RIVM*
- Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) RIVM*

- Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde
- Soa Aids Nederland
- Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB)

Wetenschappelijke verenigingen:

- Het Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- NIV t.a.v. Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)*
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)*
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)*
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC)*
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Vereniging voor Infectieziekten (VIZ)
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)

**Deze organisaties waren aanwezig tijdens de prioriteringsbijeenkomst.*

Bijlage 4 Geprioriteerde kennishiaten met minder dan 8 stemmen

Hieronder worden de kennishiaten weergegeven die minder dan 8 stemmen hebben gekregen tijdens de prioriteringsbijeenkomst en niet in de top 11 zijn gekomen.

BACTERIOLOGIE

Is het op basis van een gerandomiseerde gecontroleerde studie aan te bevelen om bij sepsis rekening te houden met ernst van de infectie in keuze en duur van antimicrobiële therapie?

Een acute infectie die leidt tot orgaanfalen, ofwel sepsis, is een wereldwijd veelvoorkomende levensbedreigende situatie, waarbij antibiotica de hoeksteen van de behandeling vormen. Desondanks is de wetenschappelijke bewijsvoering voor keuzes in antibiotische therapie nog nauwelijks gebaseerd op RCT's.

Wat is de optimale antimicrobiële therapie en behandelduur bij patiënten in Nederland met gecompliceerde intra-abdominale infecties of abdominaal-gerelateerde skin and skin structure infection (SSSI) zonder mogelijkheid tot adequate lokale controle van de infectie?

Gecompliceerde intra-abdominale infecties komen veel voor in de dagelijkse praktijk en behoeven breedspectrum antimicrobiële therapie, gezien het scala aan potentiële pathogenen dat aanwezig is in de gastro-intestinale flora. Er bestaat aanzienlijke praktijkvariatie in de toepassing van antimicrobiële regimes voor deze indicatie, in afwezigheid van sturend wetenschappelijk bewijs.

Wat zijn carbapenem-sparende behandelstrategieën die we effectief kunnen inzetten bij resistente Gram-negatieve infecties?

Afgelopen jaren is het carbapenem gebruik in Nederland verviervoudigd. Dit geeft reden tot zorg gezien dit risico met zich meebrengt op een toename in carbapenem resistentie. Er zijn carbapenem-sparende alternatieven, echter het is onduidelijk of deze vaak duurdere middelen, even effectief zijn in klinische uitkomsten en minder resistentie druk geven.

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE – BACTERIOLOGIE (OVERIG)

Wat is de beste diagnostiek van *Helicobacter pylori*-infectie?

Er is met name behoefte naar meer kennis rondom de betrouwbaarheid en aanvullende waarde van verschillende diagnostische testen bij (jonge) kinderen met verdenking op *Helicobacter pylori*-infectie. Verder is er tevens behoefte aan meer inzicht rondom het actuele (Nederlandse) niveau van antibioticaresistentie in *H. pylori*.

Wat is bij patiënten met invasieve aspergillose het meest effectieve antimycoticum?

Resistentie tegen azolen neemt toe bij Aspergillus. Daardoor staat de plaats van azolen in de behandeling van invasieve aspergillose ter discussie. Er is maar een beperkt aantal alternatieve behandelingen. Welke hiervan is het meest effectief? Wat is de beste dosering en wat is de beste behandelduur?

Wat is de beste diagnostiek en behandeling van contactlens gerelateerde infecties (inclusief Fusarium en Acanthamoeba)?

Keratitis is een hoornvliesontsteking die ernstig kan verlopen. Bij falende behandeling van een infectie kan hoornvliestransplantatie nodig zijn. Keratitis komt met name voor bij dragers van zachte lenzen en is geassocieerd met slechte lenshygiëne. Meerdere pathogenen kunnen keratitis veroorzaken. Er zijn aanwijzingen dat contactlens keratitis in Nederland aan het toenemen is, mede door acanthamoeba en fusarium, en lastig te behandelen zijn. Rondom diagnostiek zijn er vooral vraagstukken rondom resistentie bepaling: voor welke middelen moet je testen en hoe? En om dat goed te weten zijn er studies nodig om te bestuderen welke middelen meest effectief zijn. Er wordt wereldwijd onderzoek naar gedaan. Nederland heeft de expertise hier een rol in te spelen.

Heeft β -D-glucan toegevoegde diagnostische waarde bij hoog risico patiënten met anastomose-lekkage of acute pancreatitis? Moeten gisten worden meebehandeld?

Gisten worden regelmatig gekweekt uit drainvochten uit het abdomen bij anastomose lekkage of acute pancreatitis. Omdat deze patiënten vaak met brede antibiotische therapie worden behandeld, is er een reële kans, dat de gisten uitgeselecteerd zijn en meer teken van kolonisatie dan van infectie zijn. Om in te schatten of het om kolonisatie of infectie gaat, is er behoefte aan biomarkers om in te kunnen schatten of patiënten al dan niet met antifungale middelen behandeld moeten worden. De literatuursearch leverde een aantal relevante artikelen op, die de vraag al beantwoorden.

ANTIMICROBIELE THERAPIE – PROFYLAXE

Kan men een urineweginfectie met weefselinvasie door ESBL-producerende Enterobacteriaceae oraal behandelen met een 3e generatie Cefalosporine (Ceftibuten) i.c.m. amoxicilline-clavulaanzuur?

De frequentie van ESBL-positieve Enterobacteriaceae als verwekkers van urineweginfecties neemt toe in Nederland. In 2017 was 31% van *E. coli* als verwekker van urineweginfecties met weefselinvasie ongevoelig voor amoxicilline-clavulaanzuur (Nethmap 2018). Wanneer sprake is van weefselinvasie kan er voorkeur zijn voor behandeling middels een Beta-lactam antibioticum. Op dit moment zijn er in zulk geval geen effectieve behandelingsmogelijkheden voor ESBL-positieve Enterobacteriaceae bekend.

INFECTIEPREVENTIE – OPENBARE GEZONDHEIDSZORG – VIROLOGIE

Welke patiënten dienen gescreend te worden op BRMO dragerschap?

Wanneer kan een BRMO-drager weer negatief worden verklaard en is eradicatie mogelijk?

Er is behoefte aan bewijsvoering welke patiënt risicogroepen (bv. patiënten die in buitenlandse zorginstelling gelegen hebben) gescreend zouden moeten worden op BRMO dragerschap en in welke situaties. Er is bovendien weinig bekend over de duur van dragerschap van BRMO bij individuele patiënten en wat risicofactoren zijn voor het persisteren van BRMO dragerschap bij een persoon. Tevens is onduidelijk hoe BRMO dragerschap betrouwbaar getest kan worden en derhalve wanneer een patiënt weer als BRMO-negatief gezien kan worden. Tot slot ontbreekt kennis over eradicatietherapieën voor BRMO anders dan MRSA.

Bijlage 5 Brief Patiëntenfederatie



Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
T.a.v. prof dr. H.F.L. Wertheim
Postbus 21020
8900 JA Leeuwarden

datum 23-04-2019
ons kenmerk 2019-55
voor informatie e.pels@patientenfederatie.nl
uw kenmerk
onderwerp **Kennisagenda NVMM**

Geacht bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie,

Middels deze brief geven wij aan dat de kennisagenda van de NVMM met inbreng van patiënten(organisaties) tot stand is gekomen.

De geprioriteerde thema's worden zowel door de specialisten als patiënten onderkend als belangrijke kennishiaten.

Namens Patiëntenfederatie Nederland,



Mr. Heleen Post
Manager Kwaliteit



Kennisagenda

**Nederlandse Vereniging voor
Medische Microbiologie**

Postbus 21020
8900 JA Leeuwarden

nvmm.nl

