

5

10

Conceptrichtlijn Infectiepreventie Bijzonder Resistente Micro- Organismen (BRMO)

15

20

INITIATIEF

25 Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI)

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie (NVMM)
Nederlandse Vereniging van Internist-Infectiologen (NIV/NVII)
30 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde (Verenso)
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
35 Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd door het ministerie van VWS

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN

© 2023

Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI)

5 Email: info@sri-richtlijnen.nl

Website: www.sri-richtlijnen.nl

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 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.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Startpagina	5
5	Verantwoording.....	7
	Module 1a – Criteria BRMO	14
	Module 1b – Enterobacterales met plasmidaal <i>ampC</i>	18
	Module 2 – Risico-inventarisatie.....	22
	Module 3a – Isolatie en infectiepreventiemaatregelen.....	32
10	Module 3b – Infectiepreventiemaatregelen op de polikliniek	44
	Module 3c – Einddesinfectie ESBL <i>E. coli</i>	48
	Module 4 – Bron- en contactonderzoek bij onverwachte BRMO	53
	Module 5 – Beëindiging van isolatie en infectiepreventiemaatregelen.....	58
	Module 6 – Organisatie van zorg	65
15	Bijlage 1 Literatuursamenvatting Module 1b (Enterobacterales met plasmidaal <i>ampC</i>)....	72
	Bijlage 2 Literatuursamenvatting Module 3b (Infectiepreventiemaatregelen op de polikliniek).....	82
	Bijlage 3 Literatuursamenvatting Module 5 (Beëindiging van isolatie en infectiepreventiemaatregelen)	87
20	Bijlage 4 Implementatieplan.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
	Bijlage 5 Kennislacunes	126
	Bijlage 6 Definities en Begrippen	129
	Bijlage 7 Notulen knelpunteninventarisatie	133
25		

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Dr. J.A. Severin (voorzitter), arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dr. E.D. Bathoorn, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- 10 • Dr. M.J. Tielemans, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dr. J. ten Oever, internist-infectioloog, Nederlandse Vereniging van Internist-Infectiologen (NIV/NVII)
- Dr. M.B. Visch, dermatoloog, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- 15 • P. Bergervoet, deskundige infectiepreventie, Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
- Dr. V. Weterings, deskundige infectiepreventie, Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
- 20 • Y. Reinders, deskundige infectiepreventie, Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
- Drs. J.R.A.M. Vissers, specialist ouderengeneeskunde, (Verenso)
- P.M. Molenaar, deskundige infectiepreventie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
- 25 • J.T.M. Pattipeilohy-van Ommen, verpleegkundige, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Drs. R.J. Naber, bedrijfsarts, Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)

Met ondersteuning van:

- 30 • Dr. I. van Dusseldorp, literatuurspecialist, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten
- Drs. A.E. Sussenbach, junior adviseur, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten
- Dr. A.J. Versteeg, adviseur, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten
- 35 • Dr. H. Graveland, senior adviseur, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten

Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

5 Deze richtlijn richt zich op de huidige maatstaven voor passende zorg op het gebied van infectiepreventie rondom Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRMO). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Criteria voor BRMO
 - Enterobacterales met plasmidaal ampC
- 10 - Risico-inventarisatie voor BRMO-dragerschap
- Isolatie en infectiepreventiemaatregelen
 - Infectiepreventiemaatregelen op de polikliniek
 - Einddesinfectie *E. coli* ESBL
- 15 - Contactonderzoek bij onverwachte BRMO
- Beëindiging van isolatie en infectiepreventiemaatregelen
- Organisatie van zorg

20 De richtlijn beschrijft de infectiepreventiemaatregelen ter voorkoming van transmissie van BRMO in ziekenhuizen, woonzorgcentra, gehandicaptenzorg, revalidatiecentra en thuiszorg. Voor informatie over diagnostiek wordt verwezen naar de richtlijn [Laboratorium detectie Bijzonder resistente micro-organismen \(BRMO\)](#). Wanneer in de richtlijn gesproken wordt over de patiënt worden hiermee de patiënt, cliënt en bewoner bedoeld, tenzij anders aangegeven.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

25 De beoogde gebruikers van de richtlijn betreffen al diegenen die betrokken zijn bij het opstellen van het infectiepreventiebeleid in zorginstellingen en thuiszorg.

Voor patiënten

30 Infecties (ontstekingen) kunnen veroorzaakt worden door bacteriën. Een infectie gaat vaak vanzelf over, maar soms zijn antibiotica nodig. Dit zijn medicijnen die helpen tegen een ontsteking met bacteriën. Sommige bacteriën zijn ongevoelig (resistent) voor antibiotica. De gebruikte antibiotica helpen dan niet meer. BRMO's zijn ongevoelig voor bepaalde antibiotica. Een infectie is vaak lastig te behandelen en daarom ongewenst. In deze richtlijn wordt beschreven welke maatregelen zorginstellingen moeten nemen om verspreiding van BRMO te voorkomen.

35 Meer informatie in begrijpelijke taal is te lezen op [Thuisarts.nl](#).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

40 De richtlijn betreft de herziening van de WIP-richtlijnen 'Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) ziekenhuizen' (<https://www.rivm.nl/wip-richtlijn-brmo-bijzonder-resistente-micro-organismen-zkh>) en 'BRMO, Verpleeghuizen, woonzorgcentra en voorzieningen voor kleinschalig wonen voor ouderen' (<https://www.rivm.nl/documenten/wip-richtlijn-brmo-vwk>). Deze richtlijnen zijn samengevoegd tot één overkoepelende richtlijn infectiepreventie BRMO die voor de verschillende zorgdomeinen toepasbaar is. Met het uitbrengen van deze richtlijn komen bovengenoemde richtlijnen te vervallen.

45 De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers van de NVMM, NIV/NVII, NVDV, RIVM, VHIG, V&VN, Verenso en NVAB. De richtlijn is in de

commentaarfase voorgelegd aan onder andere de Patiëntenfederatie Nederland (PFNL), de koepels van ziekenhuizen en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.

5 Het SRI is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De Federatie Medisch Specialisten heeft namens het SRI de leidende rol gehad bij de richtlijnontwikkeling. De richtlijnontwikkeling wordt ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante
10 ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

15

Verantwoording

Leeswijzer

- 5 [Deze verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elk van de in deze richtlijn opgenomen modules worden geplaatst. De paragrafen Autorisatie en geldigheid en Wkkgz zullen na de commentaarfase worden ingevuld].

Autorisatie en geldigheid

- 10 Autorisatiedatum: [datum]
Eerstvolgende beoordeling actualiteit [datum] [en evt. de reden dat de herbeoordeling/herziening dan plaats zou moeten vinden].
- 15 Geautoriseerd door: [Vereniging 1], initiatiefnemer
[Vereniging 2], etc.
[alle overige verenigingen (NB. Uitschrijven, geen afkortingen) en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd]
- 20 Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie: [Noteer hier de belangrijkste wijzigingen als de module een herziening betreft]
[datum]
Regiehouder(s): [Betreffende vereniging]

25 Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd door het ministerie van VWS. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

30

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met BRMO.

35

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

40

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

45

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dr. J.A. Severin	Arts-microbioloog Erasmus MC, medisch coördinator Unit infectiepreventie bij de afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, 08 fte In deze functie ook betrokken bij infectiepreventiebeleid Rijndam Revalidatie.	Sinds dec 2022 - lid RCT IP&ABR Zorgnetwerk Zuidwest Nederland, MAIL project. Sinds 2022, lid expertgroep WHO "Advisory Group on the Bacterial Priority Pathogen List". Sinds nov 2021 bestuurslid NVMM met portefeuille Wetenschap en Innovatie. Sinds 2015 vice-voorzitter SO-ZI/AMR. PI van diverse door ZonMw gesponsorde onderzoeksprojecten waaronder en SAMPAN, COINCIDE. Actief betrokken bij Fleming Fund Fellowship Programma.	geen	Geen actie vereist
Dr. E.D. Bathoorn	Arts- microbioloog UMCG Groningen	geen	geen	Geen actie vereist
Dr. M.J. Tielemans	Arts-microbioloog UMC Utrecht	geen	geen	Geen actie vereist
Dr. J. ten Oever	Internist-infectioloog Radboudumc	Voorzitter SWAB-werkgroep antimicrobial stewardship. Lid deelnemersraad SWAB. Lid Regionaal coördinatieteam GAIN.	geen	Geen actie vereist
Dr. M.B. Visch	Dermatoloog Rijnstate Ziekenhuis Arnhem	Voorzitter NVDV. Directeur Centrum voor Huid & Arbeid. Voorzitter Stichting beheer tijdschriften voor dermatologie. Lid bestuur Stichting Fonds onderzoek huidziekten. Lid bestuur Stichting Dermatologische scholing en communicatie. Voorzitter Richtlijn ulcus cruris venosum.	geen	Geen actie vereist
P. Bergervoet	Deskundige infectiepreventie bij Tensen en Nolte infectiepreventie	geen	geen	Geen actie vereist
Dr. V. Weterings	Deskundige infectiepreventie Amphia ziekenhuis Breda	geen	geen	Geen actie vereist
Y. Reinders	Deskundige infectiepreventie in ziekenhuis Nij Smellinghe	geen	geen	Geen actie vereist
Drs. J.R.A.M. Vissers	Specialist Ouderengeneeskunde bij Groenhuisen in Roosendaal.	geen	geen	Geen actie vereist

P.M. Molenaar	Deskundige infectiepreventie - RIVM- LCI	geen	geen	Geen actie vereist
J.T.M. Pattipeilohy-van Ommen	werkgroep lid	geen	geen	Geen actie vereist
Dr. R.J. Naber	Bedrijfsarts, arbo dienst Amsterdam UMC	Secretaris NVAB werkgroep BaZ. Lid NVAB commissie richtlijnontwikkeling en wetenschap. Lid NVAB commissie Intercollegiale toetsing en deskundigheidsbevordering.	geen	Geen actie vereist

Inbreng patiëntenperspectief

- 5 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door uitnodigen van Patiëntfederatie Nederland (PFNL) voor de invitational conference. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan PFNL en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

- 10 Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz
Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema op de Richtlijnen database).

- 15 Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er [waarschijnlijk geen/ mogelijk] substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Criteria voor BRMO	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Enterobacterales met plasmidaal ampC	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Risico-inventarisatie voor BRMO-dragerschap	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Isolatie en infectiepreventiemaatregelen	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Contactonderzoek bij onverwachte BRMO	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Beëindiging van isolatie en infectiepreventiemaatregelen	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Uitbraken op de polikliniek	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Einddesinfectie E. coli ESBL	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module Organisatie van Zorg	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Werkwijze

AGREE

5 Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

10 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met BRMO. De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijn 'Bijzonder resistente micro organismen (BRMO) ziekenhuizen' (<https://www.rivm.nl/wip-richtlijn-brmo-bijzonder-resistente-micro-organismen-zkh>) en 'BRMO, Verpleeghuizen, woonzorgcentra en voorzieningen voor kleinschalig wonen voor ouderen' (<https://www.rivm.nl/documenten/wip-richtlijn-brmo-vwk>) op noodzaak tot revisie. Tevens
15 zijn er knelpunten aangedragen door GGD GHOR, VGN, VDSMH, en ABR-zorgnetwerken via de invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

20 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

25 Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

30

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd
35 gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

40 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of
45 bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de
50 literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> – er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> – er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> – er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> – er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in 10 situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

15

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn 20 systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision 25 framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van 30 de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-

methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- 5 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- 10 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- 15 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 20 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 25 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 30 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- 35 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 40 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- 45
- 50

Module 1a – Criteria BRMO

Uitgangsvraag

5 Aan welke criteria dient een micro-organisme te voldoen om als BRMO te worden aangemerkt?

Inleiding

10 Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) zijn pathogene micro-organismen die ongevoelig zijn voor de meest geëigende (dus eerste keus) antibiotica of tegen een combinatie van therapeutisch belangrijke antibiotica en die zonder aanvullende maatregelen tot verspreiding kunnen leiden. Deze module geeft onderbouwing met betrekking tot de criteria waaraan een micro-organisme moet voldoen om aangemerkt te worden als BRMO.

15 Op basis van de beschreven criteria is onduidelijk of Enterobacterales met plasmidaal ampC als BRMO moet worden gedefinieerd. Voor een uitgebreide beschrijving van Enterobacterales met plasmidaal ampC wordt verwezen naar [module 1b](#).

Search and select

20 The WIP-guidelines '*bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)*', relevant international guidelines and relevant scientific articles were examined in order to answer the clinical question. No systematic literature analysis was performed for this clinical question. The working group made recommendations predominantly based on the previous WIP-guidelines and expert opinion.

25 Summary of literature

Not applicable.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Criteria BRMO

30 In de internationale literatuur zijn veel verschillende definities te vinden voor resistente micro-organismen. In 2012 werd door een internationale groep van experts een voorstel gepubliceerd voor interim standaard definities voor “multidrug-resistent”, “extensively drug-resistant” en “pandrug-resistant bacteria” in een poging om internationaal meer uniformiteit te krijgen (Magiorakos, 2012). Deze definities waren echter zeer uitgebreid en gedetailleerd,
35 en in de definities telden alle antibiotica groepen even zwaar mee. In 2017 werd door de [Wereldgezondheidsorganisatie](#) (WHO) een lijst gepubliceerd met resistente bacteriën waarvoor met prioriteit nieuwe antibiotica ontwikkeld zouden moeten worden. Deze lijst is daarna wereldwijd ook vaak gebruikt om infectiepreventie maatregelen te prioriteren, maar was daartoe niet primair opgesteld.

40 De NVMM heeft in 2021 een voorstel gedaan om in samenspraak met het werkveld de definitie van BRMO af te kaderen voor de Nederlandse praktijk. Bovengenoemde publicaties zijn meegenomen in dit proces, maar er is gekozen voor een meer pragmatische benadering die past bij de Nederlandse situatie. De werkgroep kan zich hierin vinden en heeft besloten
45 deze over te nemen.

Er zijn 3 kerncriteria (Kluytmans-Vandenbergh, 2005) om vast te stellen of een micro-organisme als bijzonder resistent (BRMO) moet worden beschouwd:

1. Veroorzaakt ziekte.
- 50 2. Heeft resistentie verworven, eventueel in combinatie met intrinsieke resistentie, die (eerste keus) therapie belemmert. Deze resistentie leidt tot beperking in de keus van

antibiotica en/of de toedieningswijze daarvan bij de behandeling van infecties waarbij nauwelijks alternatieve behandelmogelijkheden beschikbaar zijn.

3. Bacterie of plasmide kan zich verspreiden wanneer (naast basis hygiëne-maatregelen) geen aanvullende infectiepreventiemaatregelen worden getroffen of waarvan is aangetoond dat er in de dagelijkse praktijk, ondanks basis hygiëne-maatregelen verspreiding optreedt.

Factoren die moeten worden meegewogen bij de beslissing om een resistent micro-organisme als BRMO aan te merken en te bepalen of screening en isolatiemaatregelen nodig zijn:

- De mate waarin deze beperking van keus voor therapie leidt tot extra morbiditeit of mortaliteit bij patiënten met deze infectieziekten.
- De overdraagbaarheid van de bacterie of plasmide, en de mogelijkheden om door proportioneel infectiepreventiebeleid verspreiding ervan tegen te gaan.

Micro-organismen gedefinieerd als BRMO

De NVMM heeft onder haar achterban artsen-microbioloog geraadpleegd omtrent welke micro-organismen conform de aangegeven drie kerncriteria voor BRMO ook daadwerkelijk als BRMO gedefinieerd worden. Hiervoor zijn alle potentiële BRMO's door artsen-microbioloog op basis van expert opinion beoordeeld op het veroorzaken van ziekte, belemmering van standaardtherapie en overdraagbaarheid. Community-acquired BRMO zijn hierin niet meegenomen zoals pneumokokken, Salmonella, gonokokken en Mycobacterium tuberculosis. Indien er consensus was dat een micro-organisme aan alle drie de gestelde kerncriteria voldeed is deze als BRMO gedefinieerd en opgenomen in Tabel 1.1.

In specifieke settings kan er een afwijkend lokaal beleid worden gevoerd ten aanzien van definiëren BRMO's (bijvoorbeeld op een hematologie afdeling waarbij specifieke antibioticaprofylaxe gegeven wordt of bij lokale uitbraken).

Tabel 1.1: Overzicht BRMO

Micro-organisme	Resistentie(mechanisme)
Enterobacterales	ESBL ¹
Enterobacterales groep II ²	Aminoglycosiden ³ + ciprofloxacine + co-trimoxazol*
Enterobacterales	Carbapenem ^{4,*} of carbapenemase
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex ⁵	Aminoglycosiden ³ + ciprofloxacine of levofloxacine)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex ⁵	Carbapenemase ⁶
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥ 3 : <ul style="list-style-type: none"> • aminoglycosiden³ • carbapenem⁷ / carbapenemase • piperacilline • ceftazidim • fluorochinolonen
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine + penicilline-groep
<i>Staphylococcus aureus</i> complex ⁸	Meticilline
<i>Candida auris</i> ^{9,*}	Ongeacht resistentie

¹ ESBL, extended-spectrum beta-lactamase

² Zie [Laboratorium detectie Bijzonder resistente micro-organismen \(BRMO\)](#).

³ Indien resistent tegen aminoglycosiden wordt bedoeld: gentamicine óf tobramycine óf amikacine; bij *Serratia marcescens* telt tobramycine niet mee.

⁴ Bij *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Serratia marcescens* en *Morganella morganii* telt imipenem niet mee

⁵ Omvat *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* en *A. nosocomialis*

⁶ Het bla_{OXA-51} gen telt hierbij niet mee als carbapenemase gen; indien het laboratorium geen voor *Acinetobacter* relevante carbapenemase-genen kan detecteren, telt resistentie tegen imipenem en/of meropenem

5 ⁷ Ertapenem telt niet mee

⁸ Zie MRSA-richtlijn

⁹ Zie ook referentie van de [WHO](#)

* Nieuwe micro-organismen die zijn gedefinieerd als BRMO ten opzichte van het voorgaande BRMO-beleid

10 Eerder waren penicilline-resistente *Streptococcus pneumoniae*, Enterobacterales met resistentie tegen aminoglycosiden en fluorochinolonen, cotrimoxazol-resistente *Stenotrophomonas maltophilia* en *Acinetobacter* spp. (non-Acb-complex) met carbapenemase-gen als BRMO gedefinieerd. Op basis van beoordeling van de beschreven drie kerncriteria door de NVMM is de werkgroep van mening dat het niet langer
15 noodzakelijk is om deze micro-organismen als BRMO te definiëren. Zo wordt penicilline-resistente *S. pneumoniae* en Enterobacterales met resistentie tegen aminoglycosiden en fluorochinolonen niet tot nauwelijks belemmerd door standaardtherapie. Cotrimoxazol-resistente *Stenotrophomonas maltophilia* is komen te vervallen, omdat verspreiding niet wordt gezien, en ook niet voorkomt in de rapportages van Nethmap bij de overzichten van
20 het SO-ZI/AMR. Bij *Acinetobacter* spp. is onvoldoende duidelijk of deze ziekte veroorzaken en leiden tot verspreiding wanneer er alleen algemene voorzorgsmaatregelen worden getroffen. *Pseudomonas* spp. (non-aeruginosa) met een carbapenemase-gen en verder geen andere resistentie waren tot nu toe geen BRMO. Dit is zo gelaten, hoewel hier wel aanvullende opmerkingen over gemaakt kunnen worden (zie [module 6](#)).

25

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De therapeutische middelen (antibiotica) voor behandeling van een BRMO-infectie zijn beperkt. De beschikbare werkzame antibiotica kunnen vaak alleen intraveneus worden toegediend. Afhankelijk van het type BRMO kan een infectie mogelijk resulteren in een
30 langere opnameduur en een hogere sterfte. Verder kan een toename in het vóórkomen van BRMO op termijn gevolgen hebben voor het empirisch antibioticabeleid. Indien er sprake is van verspreiding van BRMO kunnen isolatiemaatregelen aangescherpt worden met als gevolg dat de zorgzwaarte toeneemt. De patiënt ligt veelal in isolement en voor de zorgverlener is dit meer arbeidsintensief doordat veelvuldig persoonlijke
35 beschermingsmiddelen toegepast dienen te worden. Gelet op de impact voor zowel de patiënt als zorgverlener is het daarom van belang om duidelijk te definiëren wat de criteria zijn om een micro-organisme als BRMO aan te merken.

Kosten (middelenbeslag)

40 Het definiëren van BRMO betekent dat er voor deze micro-organismen aanvullende infectiepreventiemaatregelen nodig zijn. Dit geeft kosten qua arbeid, materialen en middelen. Het niet definiëren van nieuwe micro-organismen als BRMO kan mogelijk resulteren in verdere verspreiding van een BRMO. Dit kan uiteindelijk hogere zorgkosten veroorzaken doordat (afhankelijk van het type BRMO) infecties bij nabije contacten mogelijk
45 moeizaam te behandelen zijn en gepaard kunnen gaan met een hogere ziektelast, intraveneuze behandeling of langere opnameduur. Naast dat er nieuwe BRMO zijn gedefinieerd heeft de werkgroep ook besloten om enkele bestaande BRMO te laten vervallen. Dit resulteert in vermindering van de zorgkosten omdat voor grote groepen patiënten niet langer aanvullende infectiepreventie of isolatiemaatregelen noodzakelijk zijn.

50

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Voor het merendeel van de micro-organismen die zijn aangemerkt als BRMO worden geen problemen verwacht met betrekking tot de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en

5 implementatie. Dit betreffen micro-organismen die conform het huidige BRMO-beleid al reeds als BRMO waren gedefinieerd. Het verwerken van nieuwe BRMO en het laten vervallen van micro-organismen die voorheen als BRMO waren gedefinieerd kan qua administratie en inrichting laboratoriumdiagnostiek tijdelijk arbeidsintensief en tijdrovend zijn.

Aanbeveling(en)

Beschouw onderstaande micro-organismen als BRMO:	
Micro-organisme	Resistentie(mechanisme)
Enterobacterales	ESBL ¹
Enterobacterales groep II ²	Aminoglycosiden ³ + ciprofloxacine + co-trimoxazol*
Enterobacterales	Carbapenem ^{4,*} of carbapenemase
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex ⁵	Aminoglycosiden ³ + ciprofloxacine of levofloxacine)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex ⁵	Carbapenemase ⁶
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥ 3 : <ul style="list-style-type: none"> • aminoglycosiden³ • carbapenem⁷ / carbapenemase • piperacilline • ceftazidim • fluorochinolonen
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine + penicilline-groep
<i>Staphylococcus aureus</i> complex ⁸	Meticilline
<i>Candida auris</i> ^{9,*}	Ongeacht resistentie

¹ ESBL, extended-spectrum beta-lactamase
² Zie [Laboratorium detectie Bijzonder resistente micro-organismen \(BRMO\)](#).
³ Indien resistent tegen aminoglycosiden wordt bedoeld: gentamicine óf tobramycine óf amikacine; bij *Serratia marcescens* telt tobramycine niet mee.
⁴ Bij *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia marcescens* en *Morganella morganii* telt imipenem niet mee
⁵ Omvat *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* en *A. nosocomialis*
⁶ Het bla_{OXA-51} gen telt hierbij niet mee als carbapenemase gen; indien het laboratorium geen voor *Acinetobacter* relevante carbapenemase-genen kan detecteren, telt resistentie tegen imipenem en/of meropenem
⁷ Ertapenem telt niet mee
⁸ Zie MRSA-richtlijn
⁹ Zie ook referentie van de [WHO](#)
 * Nieuwe micro-organismen die zijn gedefinieerd als BRMO ten opzichte van het voorgaande BRMO-beleid

Literatuur

10 Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA, Voss A. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection*. 2005 Oct;33(5-6):309-13. doi: 10.1007/s15010-005-5079-z. PMID: 16258859.

Module 1b – Enterobacterales met plasmidaal *ampC*

Uitgangsvraag

- 5 Worden er uitbraken gezien in zorginstellingen door Enterobacterales met een plasmidaal AmpC beta-lactamase (zonder extended-spectrum beta-lactamase of carbapenemase) als hier geen aanvullende infectiepreventie maatregelen voor worden genomen naast de algemene voorzorgsmaatregelen?

Inleiding

- 10 Op basis van 3 criteria wordt een micro-organisme aangeduid als bijzonder resistent micro-organisme (BRMO) ([module 1a](#)):
1. Veroorzaakt ziekte.
 - 15 2. Heeft resistentie verworven, eventueel in combinatie met intrinsieke resistentie, die (eerste keus) therapie belemmert. Deze resistentie leidt tot beperking in de keus van antibiotica en/of de toedieningswijze daarvan bij de behandeling van infecties waarbij nauwelijks alternatieve behandelmogelijkheden beschikbaar zijn.
 - 20 3. Bacterie of plasmide kan zich verspreiden wanneer (naast algemene voorzorgsmaatregelen) geen aanvullende infectiepreventie maatregelen worden getroffen of waarvan is aangetoond dat er in de dagelijkse praktijk, ondanks algemene voorzorgsmaatregelen verspreiding optreedt.

In de huidige situatie worden Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen niet beschouwd als BRMO. Deze groep van micro-organismen voldoen aan criterium 1 en 2. Het is onduidelijk of ook aan kerncriterium 3 wordt voldaan.

- 25 We richten ons in deze module dan op de 4 belangrijkste species die een plasmidaal *ampC* gen kunnen hebben: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* en *Proteus mirabilis* (Meini, 2019). *Salmonella* en *Shigella* spp. worden ook door Meini (2019) genoemd, maar zijn in dit kader minder relevant, omdat daar andere transmissieroutes en dus preventie maatregelen een rol spelen.

30

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: Are outbreaks seen in healthcare facilities caused by *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* or *Proteus mirabilis* with a plasmid *ampC* beta-lactamase (without extended-spectrum beta-lactamase or carbapenemase) if no additional infection prevention measures are taken in addition to the basic infection prevention measures?

- 35 P: Patients/clients in healthcare facilities who are infected with or carrier of plasmid AmpC beta-lactamase producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* or *Proteus mirabilis*
- 40 I: Transmission to patients/clients caused by an outbreak
- C: Standard infection prevention measures (no isolation)
- O: Outbreak with additional infection control measures used to eliminate the outbreak.

Relevant outcome measures

- 45 The guideline development group considered outbreaks as a critical outcome measure for decision making.

- 50 The strength of evidence cannot be graded with GRADE as no quantitative data and comparative studies will be available. Therefore, the working group defined that at least three outbreaks need to be described with plasmid *ampC* beta-lactamase-producing Enterobacterales in western countries including at least 10 individuals per outbreak. The

working group considers plasmid *ampC* beta-lactamase-producing Enterobacterales to be included as a highly resistant micro-organism if these conditions are met.

Search and select (Methods)

- 5 The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), Web of Science, and Cinahl, were searched with relevant search terms from 1 January 2000 until 15 April 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 493 hits.
- 10 Nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 6 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 3 studies were included (Arena, 2013; Diestra, 2011; Ohana, 2006).

Results

- 15 Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The summary of literature, results and evidence tables are included in [Appendix 1](#).

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

- 20 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
- De werkgroep ziet op basis van de literatuur onvoldoende aanleiding om Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen routinematig als BRMO te duiden, waarvoor aanvullende infectiepreventie maatregelen van toegevoegde waarde zijn om verspreiding te voorkomen. Verspreiding in ziekenhuizen met deze bacteriën zijn tot nu toe slechts sporadisch
- 25 beschreven en er zijn geen studies geïdentificeerd van uitbraken in andere zorgsettings. Daarnaast waren Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen in de afgelopen jaren ook niet gedefinieerd als BRMO in Nederland. Tot op heden is er geen literatuur verschenen die aanleiding geeft voor aanpassing van dit advies. In afwezigheid van extra infectiepreventie maatregelen heeft een surveillance studie in Nederland zelfs een afname laten zien in
- 30 dragerschap met deze micro-organismen bij patiënten opgenomen in ziekenhuizen over de periode 2013-2016 (den Drijver, 2018).

Surveillance

- 35 De epidemiologie van ziekenhuisbacteriën verandert continu, en de toekomst hiervan is moeilijk te voorspellen. Het is niet uitgesloten, dat in de komende tijd wel succesvolle Enterobacterales lineages met een plasmidaal *ampC* gen opkomen. Daarom dient er wel surveillance plaats te vinden om opkomst van nieuwe succesvolle Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen te monitoren. Voor surveillance verwijzen we naar [module 6](#).

40 Ziekenhuizen

- In ziekenhuizen met een hoge antibiotica druk en relatief veel immuungecompromitteerde patiënten, kan het risico in het algemeen hoger liggen op verspreiding van resistente micro-organismen en infectieuze complicaties. Indien in een ziekenhuis uitbraken plaatsvinden met Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen, kan dit wel aanleiding zijn om dit op zijn
- 45 minst lokaal als BRMO te duiden.

Langdurige zorg

- Ook voor de langdurige zorg geldt dat op basis van de literatuur er onvoldoende aanleiding is om Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen routinematig als BRMO te duiden.
- 50 Hoewel in de langdurige zorg setting de antibiotica druk lager is in vergelijking met de ziekenhuissetting, is er wel sprake van een kwetsbare populatie. Daarbij zijn er andere

omstandigheden binnen de langdurige zorg die het risico op verspreiding van resistente micro-organismen vergroten, zoals het gebruik van gemeenschappelijke ruimtes. Indien in een langdurige zorg setting uitbraken plaatsvinden met Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen, kan dit wel aanleiding zijn om dit op zijn minst lokaal als BRMO te duiden.

Kosten (middelenbeslag)

Fenotypisch is het niet goed mogelijk om onderscheid te maken tussen *E. coli* met een plasmidaal *ampC* gen, en verhoogde resistentie tegen 3^{de} generatie cefalosporines door expressie van het chromosomale *ampC* gen. Hiervoor is aanvullend genotypering nodig. De toename in kosten van genotypering wegen naar inschatting van de werkgroep op dit moment niet op tegen de onzekerheid over preventie van verspreiding door het nemen van extra maatregelen. Ook is op dit moment niet duidelijk of de extra belasting voor de patiënt en de verpleging, die behandeling in isolatie met zich meebrengt, op weegt tegen de baten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het beleid in Nederland was de afgelopen jaren om Enterobacterales met plasmidaal AmpC niet als BRMO aan te merken. De werkgroep heeft geen aanleiding gevonden om dit beleid te wijzigen. Aangezien er geen aanpassingen worden voorgesteld aan het huidige beleid worden er geen belemmeringen verwacht met betrekking tot aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie.

Duurzaamheid

Vanuit het oogpunt van duurzaamheid is bewust en doelmatig gebruik en inzet van infectiepreventiemaatregelen belangrijk. Pas deze alleen toe bij de juiste situatie en indicatie. Door Enterobacterales met plasmidaal AmpC niet aan te merken als BRMO zijn geen aanvullende infectiepreventiemaatregelen nodig en dit zal gunstig zijn voor het milieu.

Aanbevelingen

Beschouw Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen niet routinematig als BRMO.

Verricht in het ziekenhuis surveillance ([module 6](#)) om nosocomiale transmissie van Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen te monitoren.

Beschouw Enterobacterales met een plasmidaal *ampC* gen lokaal alleen als BRMO als in de instelling verspreiding is aangetoond tot de uitbraak onder controle is.

Literatuur

Arena F, Giani T, Becucci E, Conte V, Zanelli G, D'Andrea MM, Buonocore G, Bagnoli F, Zanchi A, Montagnani F, Rossolini GM. Large oligoclonal outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* ST14 and ST26 producing the FOX-7 AmpC β -lactamase in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec;51(12):4067-72. doi: 10.1128/JCM.01982-13. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24088849; PMCID: PMC3838045.

Diestra K, Miró E, Martí C, Navarro D, Cuquet J, Coll P, Navarro F. Multiclonal epidemic of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing DHA-1 in a Spanish hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul;17(7):1032-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03319.x. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20673270.

den Drijver E, Verweij JJ, Verhulst C, Oome S, Soer J, Willemsen I, Schrauwen EJA, Kluytmans-van den Bergh MFQ, Kluytmans JAJW. Decline in AmpC β -lactamase-producing *Escherichia*

coli in a Dutch teaching hospital (2013-2016). PLoS One. 2018 Oct 1;13(10):e0204864. doi: 10.1371/journal.pone.0204864. PMID: 30273375; PMCID: PMC6166941.

- 5 Ohana S, Denys P, Guillemot D, Lortat-Jacob S, Ronco E, Rottman M, Bussel B, Gaillard JL, Lawrence C. Control of an ACC-1-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a physical medicine and rehabilitation unit. J Hosp Infect. 2006 May;63(1):34-8. doi: 10.1016/j.jhin.2005.11.010. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16519958.

Module 2 – Risico-inventarisatie

Uitgangsvraag

- 5 Welke groepen patiënten hebben een verhoogd risico op dragerschap van één van de in [module 1a](#) genoemde BRMO (m.u.v. MRSA) en moeten bij opname in een zorginstelling gescreend worden op die BRMO?

Inleiding

- 10 Bij personen die drager zijn van een BRMO, worden aanvullende infectiepreventiemaatregelen genomen om transmissie tegen te gaan. Zonder screening op BRMO-dragerschap is niet duidelijk wie BRMO-positieve personen zijn. Het is daarom van belang om risicofactoren voor BRMO-dragerschap te identificeren, zodat patiënten met deze risicofactoren gericht op BRMO gescreend worden als zij in een zorginstelling worden opgenomen. Het beschrijven van de infectiepreventiemaatregelen valt buiten het bereik van
15 deze module. Voor het toepassen van infectiepreventiemaatregelen wordt verwezen naar [module 3a](#).

- 20 Tabel 2.1 beschrijft de patiëntgroepen met een verhoogde kans op BRMO-dragerschap conform het bestaande BRMO-beleid. Sinds 2015 wordt geadviseerd ook personen woonachtig in een vluchtelingenopvang te screenen bij opname. Dit is echter destijds op beperkte evidence gebaseerd. Verder is het op dit moment onduidelijk of sommige reizigers aan deze categorieën moeten worden toegevoegd.

- 25 **Tabel 2.1: Patiëntgroepen met een verhoogde kans op BRMO-dragerschap conform BRMO-beleid voorafgaand aan deze huidige richtlijn.**

1 - patiënten die minder dan twee maanden geleden langer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis werden verpleegd: onderzoek naar Gram-negatieve BRMO
2 - patiënten die komen uit een ander Nederlands ziekenhuis van een afdeling waar een BRMO-uitbraak heerst, en die nog niet onder controle is: onderzoek afhankelijk van het soort micro-organisme (BRMO) waar de uitbraak mee is.
3 - personen die minder dan twee maanden geleden woonachtig zijn geweest in een vluchtelingenopvang: onderzoek naar BRMO, zonder dat genoemd werd welke BRMO
4 – patiënten die reeds bekend zijn met een BRMO.

- 30 Het is onduidelijk of de vragen die bij opname worden gesteld ten behoeve van deze BRMO-screening voldoende effectief zijn en/of hier vragen moeten worden aangepast, of worden toegevoegd.

Search and select

- 35 The WIP-guidelines '*bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)*', relevant international guidelines and relevant scientific articles were examined in order to answer the clinical question. No systematic literature analysis was performed for this clinical question.

Summary of literature

Not applicable.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

5 Achtergrond prevalentie

Bij het beoordelen of het terecht is dat bij de genoemde patiëntgroepen bij opname in een zorginstelling actief gescreend en onderzocht worden op BRMO, moet de achtergrond prevalentie in Nederland meegenomen worden. Voor extended-spectrum beta-lactamase producerende Enterobacterales (ESBL-E) is de achtergrond prevalentie 5.3%-9.9% (Voor in 't holt, 2022). Voor carbapenem-resistente of carbapenemase-producerende Enterobacterales (CRE/CPE) wordt dragerschap nauwelijks gezien. In een punt-prevalentie studie bij 4420 bewoners van verpleeghuizen in 2018 werd geen CPE gevonden (Van Kleef, 2021). Bij opname op acht Nederlandse IC's in 2018 was dit ook 0% (0/1126) (Glasner, 2022). Voor vancomycine-resistente *Enterococcus faecium* (VRE) is het huidige dragerspercentage ook laag (0,1% bij opname op acht Nederlandse IC's; 0% bij 385 verpleeghuisbewoners in 2014-2015 (Van Dulm, 2019).

Opname in een ziekenhuis in het buitenland

Over recente opname in een ziekenhuis in het buitenland zijn verschillende studies verschenen, die allen het beleid ondersteunen om dit als risicogroep aan te houden (zie tabel 2.2).

Tabel 2.2: overzicht van studies uit vooral BRMO-laag-endemische landen die prevalenties rapporteren onder patiënten die in een buitenlands ziekenhuis zijn behandeld of anderszins data rapporteren over deze risicofactor.

Studie	Setting	Beschrijving	Micro-organisme	Prevalentie
Van Hout, 2021	Een cross-sectionele Nederlands single-center studie in een academisch ziekenhuis	Analyse van 372/673 (55,4%) patiënten die aangaven de afgelopen 2 maanden in een buitenlands ziekenhuis te zijn opgenomen en gescreend waren voor een resistent micro-organisme.	CRE	0,5% (2/372)
			ESBL-E of Enterobacterales met resistentie tegen chinolonen en aminoglycosiden	6,7% (25/372)
Vainio, 2021	Observationele data van een niet-academisch ziekenhuis in Nederland.	Analyse van 216/2344 (9,2%) patiënten die aangaven de afgelopen 2 maanden in een buitenlands ziekenhuis te zijn opgenomen en een positieve kweek voor een resistent micro-organisme. Van de 2344 patiënten die zijn getest zijn er 2070 op multiresistente Gram-negatieve staven getest en 59 op VRE.	Multiresistente Gram-negatieve staven	9,1% (190/2070)
			VRE	23,7% (14/59)
Kajova, 2021	Retrospectieve cohortstudie in een academisch ziekenhuis in Finland	Analyse van 698 patiënten die meer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis doorgebracht hadden alvorens direct naar een academisch ziekenhuis in Finland te zijn vervoerd.	ESBL-E	23,4% (163/698)
			Resistente <i>Acinetobacter baumannii</i>	3,6% (25/698)
			VRE	3,6% (25/698)

			CPE	2,0% (12/698)
			Multiresistente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	1,7% (12/698)
Kajova, 2021	Retrospectieve cohortstudie in een academisch ziekenhuis in Finland	Analyse van 295/1772 (16,6%) patiënten die meer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis hebben doorgebracht of een invasieve ingreep ondergaan en zijn positief getest op een multi-resistent micro-organisme	ESBL-E	12,5% (221/1772)
			ESBL <i>K. pneumoniae</i>	2,8% (49/1772)
			VRE	2,2% (30/1394)
			Multiresistente <i>Acinetobacter baumannii</i>	0,9% (16/1772),
			Multiresistente <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,7% (12/1772)
			CPE	0,6% (11/172).
Westerholt, 2021	Retrospectieve studie in een academisch ziekenhuis in Denemarken	Patiënten werden gescreend op VRE en carbapenemase producerende micro-organismen indien zij in de afgelopen 6 maanden in een ziekenhuis in het buitenland opgenomen hadden gelegen. In totaal waren 103/2849 (3,6%) verzamelde screeningssets positief voor een resistent micro-organisme	Carbapenemase-producerend micro-organisme	1,5% (43/2849)
			VRE	1,1% (31/2849)
Wielders, 2022	Analyse van Nederlandse surveillance data.	Analyse van 660 patiënten met een CRE/CPE in Nederland (2017-2019) 45,9% (303/660) patiënten was in de afgelopen 2 maanden opgenomen geweest in een ziekenhuis in het buitenland voor >24 uur	N.v.t.	N.v.t.
Hamprecht, 2019	7 Cases in Duitsland in de periode 2015-2017.	6/7 cases waren patiënten die opgenomen waren geweest in een ziekenhuis buiten Duitsland.	<i>C. auris</i>	N.v.t.
Kholenberg, 2022	Analyse van Europese surveillance data (2013-2021).	Survey data van 30 Europese landen m.b.t. tot de epidemiologische situatie van <i>C. auris</i> (infectie, dragerschap en uitbraken). <i>C. auris</i> werd in 15 landen gerapporteerd. Het aantal gerapporteerde cases is in de afgelopen jaren verdubbeld.	<i>C. auris</i>	N.v.t.

		In een toenemend aantal landen worden uitbraken gezien.		
Meijer, 2022	Overzichtsartikel	<i>C. auris</i> is wereldwijd wijdverspreid in meer dan 50 landen. Uitbraken komen in toenemende mate voor. Ziekenhuizen worden gezien als belangrijke bron van verspreiding.	<i>C. auris</i>	N.v.t.

VRE, Vancomycine-resistente *Enterococcus faecium*; CPE, carbapenemase-producerende Enterobacterales; CRE, carbapenemase-resistente Enterobacterales; ESBL-E, Extended spectrum β -lactamase producerende Enterobacterales.

- 5 De werkgroep ziet op basis van deze gegevens geen aanleiding om opname in een zorginstelling in het buitenland als onderdeel van de risico-inventarisatie aan te passen t.a.v. Gram-negatieve BRMO. Wel wordt aanbevolen om ook screening op VRE toe te voegen bij deze groep gezien de huidige lage prevalentie in de Nederlandse bevolking en de soms hoge percentages dragerschap in deze risicogroep. Ook wordt aanbevolen te screenen op *Candida auris*.

10

Omdat deze groep patiënten ook gescreend moet worden op MRSA, kiest de werkgroep er voor deze groepen gelijk te trekken in de aanbevelingen wat betreft de screeningsperiode (2 maanden), opnameduur en/of (invasieve) handelingen in de buitenlandse zorginstelling.

15

Na opname in een Nederlands ziekenhuis waar een BRMO uitbraak heerst

Dit is onderdeel van de Transmurale afspraken en wordt nader beschreven in [module 6](#).

Personen woonachtig (geweest) in een vluchtelingenopvang.

- 20 In 2015 is *ad hoc* geadviseerd om alert te zijn op BRMO bij personen die minder dan 2 maanden geleden woonachtig zijn geweest in een opvanglocatie voor asielzoekers in afwachting van prevalentiegegevens over BRMO's bij deze groep (Mascini, 2015). Sinds dit advies zijn er meerdere studies gepubliceerd waarin het vóórkomen van BRMO is onderzocht bij asielzoekers en/of vluchtelingen (Tabel 2.3).

25

Tabel 2.3: overzicht van studies die BRMO-prevalenties rapporteren onder asielzoekers/mensen woonachtig in een vluchtelingenopvang.

Studie	Setting	Beschrijving	Micro-organisme	Prevalentie
Ravensbergen, 2019	Retrospectieve studie in Nederlandse ziekenhuizen (2014-2016).	Analyse van samples van 2091 asielzoekers. Combinatie van klinische kweken en gerichte screeningskweken. Analyse iedere 4 weken na aankomst in Nederland.	MDRE	18,5% (331/1789)
			MRSA	9,5% (185/1954)
			VRE	0% (0/972)
Nellums, 2018	Systematic review van observationele studies naar vóórkomen van antibiotica	Analyse van 23 observationele studies die antimicrobiële resistentiedata rapporteren van micro-organismen afkomstig	MRSA	7,8% (95% CI 4,8-10,7) (= gepoolde prevalentie (12 studies))

	resistentie onder asielzoekers en andere migranten in Europa (2000-2017).	van asielzoekers (n=2319).	Gram-negatieve bacteriën	27,2% (95%CI 17,2-37,1%) bij asielzoekers en 32,1% (95%CI 19,9-44,4) in 'high-migrant community setting' (= gepoolde prevalentie (12 studies))
Aro, 2018	Retrospectieve studie, klinische en microbiologische data van asielzoekers in een ziekenhuis in Helsinki, Finland (2010-2017).	Screening van 447 asielzoekers bij opname in een ziekenhuis in Helsinki, Finland.	MRSA	21,3% (95/447)
			VRE	0% (0/447)
			ESBL-E	32,9% (147/447)
			CPE	0,7% (3/447)
			MRAB	0,4% (2/447)
			MRPA	0,4% (2/447)
Ehlikes, 2019	Cross-sectionele studie onder asielzoekers in Duitsland (2016-2017).	Onderzoek naar de prevalentie van ESBL-E en CPE. Analyse van fecale samples van 1544 asielzoekers die tussen april 2016 en maart 2017 in (Staat Rhineland-Palatinate) Duitsland arriveerden.	ESBL-E	19% (294/1544)
			CPE	0% (0/1544)

MDRE, Resistente Enterobacterales; VRE, Vancomycine-resistente *Enterococcus faecium*; CPE, carbapenemase-producerende Enterobacterales; CRE, carbapenemase-resistente Enterobacterales; ESBL-E, Extended-spectrum β -lactamase producerende Enterobacterales, MRAB: multiresistente *Acinetobacter baumannii*, MRPA: multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*

5

Ten opzichte van de achtergrondprevalentie in Nederland wordt er een verhoogde prevalentie van BRMO waargenomen bij personen die verblijven of woonachtig zijn in een vluchtelingenopvang. Om deze reden adviseert de werkgroep om vluchtelingen minimaal te screenen op ESBL-E en CPE (voor MRSA wordt verwezen naar de richtlijn MRSA). Aanvullend wordt screening naar resistente *Pseudomonas aeruginosa* (conform criteria uit [module 1a](#)), resistente *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex (conform criteria uit [module 1a](#)) geadviseerd.

10

De werkgroep geeft geen advies bij deze groep ten aanzien van screening op dragerschap van *C. auris* vanwege ontbrekend bewijs.

15

Bij personen die gedurende langere tijd verblijven in een vluchtelingenopvang is sprake van een persisterend risico op BRMO. Als personen met een persisterend risico op BRMO negatieve BRMO-screeningskweken hebben, moet bij een volgende opname de screening wel opnieuw worden uitgevoerd.

20

Patiënten die recent in het buitenland zijn geweest (zonder verblijf in zorginstelling)

Een veelgenoemde risicofactor voor BRMO-dragerschap is reizen naar het buitenland. Hierover zijn reeds meerdere overzichtsartikelen gepubliceerd, met veelal dezelfde strekking. In een recent systematisch overzichtsartikel waarin 22 studies waren opgenomen, was de conclusie dat het verkrijgen van een BRMO afhankelijk was van de reisbestemming en of er antibiotica gebruikt waren tijdens de reis. Het hoogste percentage BRMO-dragerschap werd gezien na een reis naar Zuid-Azië (mediaan 71%), gevolgd door reizen naar Noord-Afrika (mediaan 41%). ESBL-*E. coli* werd het meest gevonden. CPE werd slechts

25

bij enkele personen gevonden, maar hier was de gekozen kweekmethode ook niet altijd op gericht (Voor in 't holt, 2020). Ook de publicatie van Wuerz 2022, waarin 15 studies zijn opgenomen laat zien dat bij reizigers een verhoogde prevalentie van ESBL-E wordt gevonden. Met name indien een fluorochinolon is gebruikt tijdens de reis. De duur van het dragerschap van BRMO verkregen tijdens een reis is doorgaans niet lang: mediaan 30 dagen (Armand-Lefèvre, 2018) tot mediaan 1-2 maanden (Ling, 2022), hoewel dit kan verschillen per kloon.

Op basis van deze gegevens, wil de werkgroep een groep toevoegen aan de risico-inventarisatie, namelijk patiënten die minder dan twee maanden geleden in Azië (inclusief Turkije) en/of Afrika zijn geweest. Screen minimaal op ESBL-E en CPE.

Patiënt die reeds bekend is met een BRMO.

Bij bekend dragerschap van een BRMO bij een patiënt, moeten passende maatregelen genomen worden ([zie module 3a](#)). Er moet wel nagegaan worden of de patiënt in een opvolgtraject zit ([zie module 6](#)).

Overige risicofactoren

Er zijn nog vele risicofactoren aan te wijzen voor de afzonderlijke BRMO's die de risico-inventarisatie zouden kunnen verbeteren. Een algemene risicofactor die uit vele studies naar voren komt is recent gebruik van antibiotica (Reuland, 2016). Dit is een moeilijke risicofactor om uit te vragen, omdat patiënten hier niet altijd goed van op de hoogte zijn. Ook het gebruik van protonpompremmers is in studies naar voren gekomen als risicofactor (Huizinga 2017). Goede elektronische uitwisseling van medische informatie is ons inziens onmisbaar om deze risicofactoren goed op te kunnen nemen in een risico-inventarisatie.

Strategie screenen

De werkgroep constateert ook dat met de huidige risico-inventarisatie niet alle BRMO's gedetecteerd worden. Van Hout, 2021 berekenden dat <1% van de ESBL-E gevonden worden via de risico-inventarisatie. In een studie in een Nederlands academisch ziekenhuis werd gevonden dat 80,4% van de ESBL-E dragers überhaupt niet gedetecteerd wordt, dus niet uit een klinische kweek komt en niet uit de risico-inventarisatie (Van der Schoor, 2022).

BRMO kunnen worden opgemerkt bij microbiologisch onderzoek van klinische monsters, of er kan gericht naar worden gezocht. Voor gericht onderzoek naar BRMO-dragerschap kunnen de volgende strategieën worden onderscheiden:

- 1) Universele screening, waarbij bij alle patiënten die worden opgenomen in een zorginstelling gericht onderzoek wordt gedaan naar BRMO.
- 2) Gerichte screening bij patiënten die op een hoog-risico afdeling worden opgenomen, bijvoorbeeld de intensieve zorgafdeling (IC) of de afdeling hematologie.
- 3) Gerichte screening bij opname bij patiënten of cliënten die risicofactoren hebben die een verhoogd risico op dragerschap van BRMO geven.

Tot nu toe is in Nederland gekozen voor de laatste strategie waarbij risicoschatting en kosten in balans worden gehouden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten met een hoog risico op BRMO-dragerschap worden gescreend en verpleegd met infectiepreventiemaatregelen (waaronder isolatie) om zo overdracht naar andere patiënten te voorkomen en veilige zorg te leveren. Screening en het toepassen van infectiepreventiemaatregelen kunnen belastend zijn voor patiënten. Derhalve is het van

belang om uitsluitend de juiste groepen patiënten te screenen en bij de juiste groepen infectiepreventiemaatregelen toe te passen.

Waar mogelijk verdient het de voorkeur de BRMO-screening al voorafgaand aan een opname te laten plaatsvinden zodat bij BRMO negatieve kweekuitslagen geen infectiepreventiemaatregelen nodig zijn tijdens opname.

- 5 In een academisch ziekenhuis in Nederland is recent onderzocht of patiënten de screening op BRMO steunen indien patiënten recent op reis zijn geweest in het buitenland. Het merendeel (~86% van de patiënten) stond hier positief tegenover (Voor in 't holt, 2022).

10 Kosten (middelenbeslag)

Screening uitvoeren betekent extra materialen afnemen en extra diagnostische testen. Dit geeft kosten qua materialen en middelen. De gevolgen van het *niet* uitvoeren van een screening kan mogelijk resulteren in verdere verspreiding en potentiële uitbraken van een BRMO. Dit kan uiteindelijk hogere zorgkosten veroorzaken doordat (afhankelijk van het type BRMO) infecties bij nabije contacten mogelijk moeizaam te behandelen zijn en gepaard kunnen gaan met een hogere ziektelast, intraveneuze behandeling of langere opnameduur. Uitbraken brengen ook hoge kosten met zich mee.

- 15 Het toevoegen van een extra groep voor screening kan meer kosten. In een academisch ziekenhuis in Nederland is recent onderzocht hoeveel patiënten recent op reis zijn geweest in Afrika en/of Azië; dit was 0,8% (2/247) indien een periode van twee maanden voor opname werd genomen (Voor in 't holt, 2022). Hoewel dit getallen zijn uit een single-center studie, en dit in andere zorginstellingen en regio's anders kan zijn, geeft dit wel een indicatie hoeveel patiënten extra gescreend zouden worden.

- 20 De risico-inventarisatie is nu expliciet voor opname op een afdeling. De risico-inventarisatie hoeft niet op de polikliniek uitgevoerd te worden. Omdat dit momenteel in veel zorginstellingen wel gebeurt, zal dit veel tijd en dus kosten besparen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 30 De risico-inventarisatie is al onderdeel van het zorgproces, en in veel zorginstellingen is daar ook een ICT-infrastructuur voor. Voor die zorginstellingen zal een extra vraag (minder dan twee maanden geleden in Azië (inclusief Turkije) en/of Afrika geweest) in het systeem gezet moeten worden, waarbij zorginstellingen soms afhankelijk zijn van de leverancier van het systeem. Het heeft de voorkeur om de risico-inventarisatie indien mogelijk voorafgaand aan de opname uit te vragen, bijvoorbeeld telefonisch of door middel van een digitale vragenlijst.

- 35 De werkgroep is voorts van mening dat de risico-inventarisatie niet nodig is bij een poliklinisch bezoek (zie [module 3b](#)). Omdat dit op dit moment in veel ziekenhuizen wel ingevoerd is, zal dit een verlichting geven van maatregelen.

- 40 Patiënten die verblijven in een vluchtelingenopvang worden nu al door de meeste ziekenhuizen bij opname gescreend op BRMO-dragerschap. Eerdergenoemde data laten een verhoogde prevalentie onder deze groep zien. Het toevoegen van deze groepen aan de risicocategorieën lijkt een logische stap.

Aanbeveling(en)

Inventariseer bij, of kort vóór opname in een zorginstelling of een patiënt al een bekende BRMO-drager is en neem hierop gericht actie ([module 3a](#)).

Screen de hieronder genoemde patiënten op BRMO-dragerschap: onderzoek op Gram-negatieve BRMO, VRE en *C. auris* bij, of kort vóór opname in een zorginstelling:

- Patiënten die minder dan twee maanden geleden langer dan 24 uur in een zorginstelling in het buitenland verbleven.

- Patiënten die minder dan twee maanden geleden korter dan 24 uur in een buitenlandse zorginstelling verbleven en een invasieve ingreep hebben gehad in de buitenlandse zorginstelling.
- Patiënten die langer dan twee maanden geleden in een in een zorginstelling in het buitenland verbleven en een invasieve ingreep hebben gehad in de buitenlandse zorginstelling.

Screen op BRMO-dragerschap bij patiënten die komen uit een andere Nederlandse zorginstelling van een afdeling waar een BRMO-uitbraak heerst, en die nog niet onder controle is. Onderzoek op de BRMO waar desbetreffende uitbraak mee is.

Screen op Gram-negatieve BRMO bij patiënten die minder dan twee maanden geleden woonachtig zijn geweest in een vluchtelingenopvang.

Screen op ESBL-E en CPE bij patiënten die minder dan twee maanden geleden in Azië (inclusief Turkije) en/of Afrika zijn geweest.

Literatuur

- Armand-Lefèvre, A. Andremont, E. Ruppé, Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae, *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 48, Issue 7, 2018, Pages 431-441, ISSN 0399-077X, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.005>.
5
- Aro T, Kantele A. High rates of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* among asylum seekers and refugees admitted to Helsinki University Hospital, 2010 to 2017. *Euro Surveill.* 2018 Nov;23(45):1700797. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.45.1700797. PMID: 30424828; PMCID: PMC6234530.
10
- Ehlkes L, Pfeifer Y, Werner G, Ignatius R, Vogt M, Eckmanns T, Zanger P, Walter J. No evidence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in stool samples of 1,544 asylum seekers arriving in Rhineland-Palatinate, Germany, April 2016 to March, 2017. *Euro Surveill.* 2019 Feb;24(8):1800030. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800030. PMID: 30808444; PMCID: PMC6446954.
15
- Glasner C, Berends MS, Becker K, Esser J, Gieffers J, Jurke A, Kampinga G, Kampmeier S, Klont R, Köck R, von Müller L, Al Naemi N, Ott A, Ruijs G, Saris K, Tami A, Voss A, Waar K, van Zeijl J, Friedrich AW. A prospective multicentre screening study on multidrug-resistant organisms in intensive care units in the Dutch-German cross-border region, 2017 to 2018: the importance of healthcare structures. *Euro Surveill.* 2022 Feb;27(5):2001660. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.5.2001660. PMID: 35115078; PMCID: PMC8815100.
20
- Hamprecht A, Barber AE, Mellinghoff SC, Thelen P, Walther G, Yu Y, et al. *Candida auris* in Germany and Previous Exposure to Foreign Healthcare. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(9):1763-1765. <https://doi.org/10.3201/eid2509.190262>
25
- Huizinga Pepijn, Marjolein Kluytmans– van den Bergh, Miranda van Rijen, Ina Willemsen, Nils van 't Veer, Jan Kluytmans, Proton Pump Inhibitor Use Is Associated With Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae Rectal Carriage at Hospital Admission: A Cross-Sectional Study, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 3, 1 February 2017, Pages 361–363, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw743>
30

- Kajova M, Khawaja T, Kangas J, Mäkinen H, Kantele A. Import of multidrug-resistant bacteria from abroad through interhospital transfers, Finland, 2010-2019. *Euro Surveill.* 2021 Sep;26(39):2001360. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2001360. PMID: 34596014; PMCID: PMC8485579.
- 5 Kajova M, Khawaja T, Kantele A. European hospitals as source of multidrug-resistant bacteria: analysis of travellers screened in Finland after hospitalization abroad. *J Travel Med.* 2022 Jul 14;29(4):taac022. doi: 10.1093/jtm/taac022. PMID: 35234907; PMCID: PMC9282090.
- 10 Kohlenberg A, Monnet DL, Plachouras D; Candida auris survey collaborative group; Candida auris survey collaborative group includes the following national experts. Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021. *Euro Surveill.* 2022 Nov;27(46):2200846. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200846. PMID: 36398575; PMCID: PMC9673237.
- 15 Ling, Weiping Anna Maria Peri, Luis Furuya-Kanamori, Patrick N.A. Harris, and David L. Paterson. Carriage Duration and Household Transmission of Enterobacteriales Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase in the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbial Drug Resistance* 2022 28:7, 795-805
- 20 Mascini E, Hendrix R, Vos G, Stuart CH namens de regieraad en de permanente Expertgroepen MRSA en BRMO van de Werkgroep Infectie Preventie. Correctie in alinea over meldingsplichtig - Alertheid gevraagd voor mogelijk risico van MRSA/BRMO-dragerschap onder asielzoekers 2015.
<http://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/Correctie%20-%20Alertheid%20gevraagd%20voor%20mogelijk%20risico%20van%20MRSA.pdf>
- 25 Meijer, FJ, Voss A, Meis JF. *Candida Auris*: de huidige inzichten. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2022; 30: nr 2
- 30 Nellums LB, Rustage K, Hargreaves S, Friedland JS. Multidrug-resistant tuberculosis treatment adherence in migrants: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2018 Feb 22;16(1):27. doi: 10.1186/s12916-017-1001-7. PMID: 29466983; PMCID: PMC5822608.
- 35 Ravensbergen SJ, Louka C, Ott A, Rossen JW, Cornish D, Pournaras S, Bathoorn E, Stienstra Y. Proportion of asylum seekers carrying multi-drug resistant microorganisms is persistently increased after arrival in the Netherlands. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Jan 7;8:6. doi: 10.1186/s13756-018-0455-5. PMID: 30637100; PMCID: PMC6323800.
- 40 Reuland EA, Al Naiemi N, Kaiser AM, Heck M, Kluytmans JA, Savelkoul PH, et al. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(4):1076–82.
- 45 Vainio S, Bril W. The Dutch questionnaire-based risk assessment upon hospital admission is unable to identify the majority of carriers of multi-drug-resistant micro-organisms. *J Hosp Infect.* 2021 Sep;115:124-125. doi: 10.1016/j.jhin.2021.07.001. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246722.
- 50 van Dulm E, Tholen ATR, Pettersson A, van Rooijen MS, Willemsen I, Molenaar P, Damen M, Gruteke P, Oostvogel P, Kuijper EJ, Hertogh CMPM, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Scholing

- M. High prevalence of multidrug resistant Enterobacteriaceae among residents of long term care facilities in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One*. 2019 Sep 12;14(9):e0222200. doi: 10.1371/journal.pone.0222200. PMID: 31513682; PMCID: PMC6742385.
- 5 van Hout D, Bruijning-Verhagen PCJ, Blok HEM, Troelstra A, Bonten MJM. Universal risk assessment upon hospital admission for screening of carriage with multidrug-resistant micro-organisms in a Dutch tertiary care centre. *J Hosp Infect*. 2021 Mar;109:32-39. doi: 10.1016/j.jhin.2020.12.007. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33347938.
- 10 van Kleef E, Wielders CCH, Schouls LM, Feenstra SG, Hertogh CMPM, Bonten MJM, van Weert Y, Tostmann A, van der Lubben M, de Greeff SC; PPO study group. National point prevalence study on carriage of multidrug-resistant microorganisms in Dutch long-term care facilities in 2018. *J Antimicrob Chemother*. 2021 May 12;76(6):1604-1613. doi: 10.1093/jac/dkab042. PMID: 33694365.
- 15 van der Schoor AS, Severin JA, van der Weg AS, Strepis N, Klaassen CHW, van den Akker JPC, Bruno MJ, Hendriks JM, Vos MC, Voor In 't Holt AF. The effect of 100% single-occupancy rooms on acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales and intra-hospital patient transfers: a prospective before-and-after study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Jun 2;11(1):76. doi: 10.1186/s13756-022-01118-7. PMID: 35655322; PMCID: PMC9164559.
- 20 Voor in 't holt, A.F., van der Schoor, A.S., Mourik, K. *et al.* Pre-COVID-19 international travel and admission to hospital when back home: travel behavior, carriage of highly resistant microorganisms, and risk perception of patients admitted to a large tertiary care hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* **11**, 78 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01106-x>
- 25 Wielders CCH, Schouls LM, Woudt SHS, Notermans DW, Hendrickx APA, Bakker J, Kuijper EJ, Schoffelen AF, de Greeff SC; Infectious Diseases Surveillance Information System-Antimicrobial Resistance (ISIS-AR) Study Group; Dutch CPE Surveillance Study Group. Epidemiology of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacterales in the Netherlands 2017-2019. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Apr 9;11(1):57. doi: 10.1186/s13756-022-01097-9. PMID: 35397546; PMCID: PMC8994189.
- 30 35 Westerholt M, Hasman H, Hansen DS, Roer L, Hansen TA, Petersen A, Holzknicht BJ. Screening patients at admission to Copenhagen hospitals for carriage of resistant bacteria after contact with healthcare systems abroad, 2016-2019. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Dec;58(6):106452. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106452. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34648944.
- 40 45 Wuerz TC, Kassim SS, Atkins KE. Acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) carriage after exposure to systemic antimicrobials during travel: Systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Sep-Oct;37:101823. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101823. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32755674.

Module 3a – Isolatie en infectiepreventiemaatregelen

Uitgangsvraag

- 5 Welke infectiepreventiemaatregelen dragen bij aan het voorkomen van transmissie van BRMO in zorginstellingen?

Inleiding

- 10 Doel van deze module is het beschrijven van isolatie- en andere infectiepreventie maatregelen die (deels) aanvullend zijn op de algemene voorzorgsmaatregelen. Het knelpunt hierbij is dat onduidelijk is welke afzonderlijke maatregelen specifiek bijdragen aan het voorkomen van transmissie. Daarnaast zijn de risico's op transmissie met bijbehorende gevolgen voor patiënten in de verschillende sectoren zeer verschillend. In ziekenhuizen (cure) met meer risico's voor patiënten en de langdurige zorg (care) waar de risico's wellicht minder zijn, maar met meer gevolgen voor zowel het welzijn van de patiënten als ook de
- 15 mogelijke duur van de maatregelen.

Search and select

- 20 The WIP-guidelines '*bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)*', relevant international guidelines and relevant scientific articles were examined in order to answer the clinical question. No systematic literature analysis was performed for this clinical question. The working group made recommendations predominantly based on the previous WIP-guidelines and expert opinion.

Summary of literature

- 25 Not applicable.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Algemene voorzorgsmaatregelen

- 30 De algemene voorzorgsmaatregelen zijn de maatregelen die gelden bij ieder patiëntcontact ongeacht de infectie- en/of BRMO status (zie richtlijn algemene voorzorgsmaatregelen). Dit omvat o.a. de vijf momenten van handhygiëne (zie richtlijn Handhygiëne & Persoonlijke hygiëne medewerker), persoonlijke hygiëne medewerkers (zie richtlijn Handhygiëne & Persoonlijke hygiëne medewerker) en het dragen van persoonlijke
- 35 beschermingsmiddelen (PBM) bij handelingen waarbij (mogelijk) contact optreedt met lichaamsvochten, slijmvliezen en/of niet-intacte huid. Het toepassen van deze maatregelen verkleint het risico op overdracht van micro-organismen naar de medewerker of via de medewerker naar de patiënt en vice versa.
- 40 Echter, bij BRMO's is het toepassen van de algemene voorzorgsmaatregelen niet voldoende om verspreiding te voorkomen. Deze module beschrijft per BRMO welke PBM en andere infectiepreventiemaatregelen worden geadviseerd om transmissie in zorginstellingen en thuiszorg te voorkomen.

45 Isolatievorm

Zie richtlijn isolatie voor toelichting m.b.t. isolatievorm, kamer en gebruik van sluis.

Persoonlijke beschermingsmiddelen

- 50 De wettelijke eisen en normen voor persoonlijke beschermingsmiddelen staan beschreven in de richtlijn Persoonlijke beschermingsmiddelen.

Handschoenen

De belangrijkste besmettingsweg voor zorggerelateerde besmettingen en infecties van o.a. BRMO zijn de handen van de zorgmedewerkers (WHO, 2009). Na verzorging van BRMO positieve patiënt en/of na contact met de omgeving van een BRMO positieve patiënt kunnen de handen van de zorgmedewerkers gecontamineerd raken met de BRMO en daarmee een bron vormen voor verspreiding van de BRMO (Taconelli, 2014). Door het dragen van handschoenen (gevolgd door handhygiëne) zal er minder contaminatie plaatsvinden van de handen van de zorgmedewerkers. Door het verlagen van de contaminatie is het aannemelijk dat de kans op overdracht van BRMO naar andere patiënten en/of zorgmedewerkers wordt verkleind. De werkgroep adviseert daarom om handschoenen te dragen bij de verzorging van een BRMO positieve patiënt en/of contact met de patiëntenomgeving. Het is van belang om na het uitdoen van handschoenen handhygiëne toe te passen (Zie richtlijn Handhygiëne & Persoonlijke hygiëne medewerker) Deze aanbeveling is in lijn met internationale infectiepreventie richtlijnen (Taconelli, 2014; Siegel, 2006).

Schorten

Er is weinig tot geen wetenschappelijk bewijs dat het dragen van enkel een schort door zorgmedewerkers verspreiding van BRMO voorkomt (Puzniak, 2002). Er is wel aangetoond dat na verzorging van BRMO positieve patiënt en/of na contact met de omgeving van een BRMO positieve patiënt, kleding van de zorgmedewerkers gecontamineerd kunnen raken met de BRMO (Mitchell, 2015; Wilson, 2007). Op basis hiervan adviseert de werkgroep om in zorginstelling een schort te dragen bij de verzorging van een BRMO positieve patiënt en/of contact met de patiëntenomgeving. Deze aanbeveling is ook in lijn met internationale infectiepreventie richtlijnen (Taconelli, 2014; Siegel, 2006).

Keuze soort schort

Er zijn verschillende soorten schorten beschikbaar in de zorg. Tijdens de zorg kan gekozen worden voor o.a. een schort zonder mouwen (zgn. halterschort) en schort met lange mouw en manchet. Er zijn geen studies die onderscheid maken tussen halterschorten en schorten met lange mouwen (ARHAI Scotland, 2022). Gezien de grotere risico's op transmissie (op basis van antibiotica druk, patiëntenpopulatie en handelingen) binnen de ziekenhuis setting adviseert de werkgroep het dragen van een schort met lange mouwen bij de verzorging van BRMO (verdachte) patiënten.

In de langdurige zorg acht de richtlijnwerkgroep voor de meeste BRMO's een halterschort voldoende beschermend. In het geval van intensief contact met een BRMO positieve patiënt waarbij een halterschort mogelijk niet voldoende bescherming biedt, adviseert de werkgroep wel het dragen van een schort met lange mouwen. Eigenschappen van bepaalde BRMO, zoals het langdurig op de huid commensaal kunnen verblijven (*Acinetobacter*) of de grootte van de gevolgen bij een eventuele verspreiding (CPE) of het grotere risico op verspreiding (VRE, *Candida auris*) zijn voor de werkgroep ook redenen om een schort met lange mouwen te adviseren voor deze BRMO's in de langdurige zorg. Ook situaties waarbij er sprake is van epidemische verspreiding van een BRMO binnen een langdurige zorginstelling dient te worden overgegaan op gebruik van een schort met lange mouw i.p.v. het gebruik van een halterschort.

Mondneusmasker

In het algemeen geldt dat transmissie via de lucht geen aannemelijke besmettingsroute is voor BRMO's. De uitzondering hierop is *A. calcoaceticus-baumannii* complex waarbij aangetoond is dat deze micro-organismen zich aerogeen kunnen verspreiden (Neonakis, 2011; Yakupogullari, 2016). Ondanks dat aerogene transmissie mogelijk is, lijkt de rol van

zorgmedewerkers in de *A. calcoaceticus-baumannii* complex transmissieketen zeer gering. Eén case report beschrijft het ontstaan van een ernstige longontsteking bij een zorgmedewerker na inademing van *A. baumannii* in een aerosolvorm tijdens endotracheale afzuiging van een beademde patiënt (Whitman, 2008). Een andere studie beschrijft neusdragerschap van *A. baumannii* bij zorgmedewerkers in een langdurige zorginstelling. Echter, in deze studie wordt niet duidelijk of *A. baumannii* neusdragerschap van medewerkers heeft bijgedragen aan de uitbraak (Liou, 2017).

Van *Pseudomonas spp.* is ook bekend dat de bacterie in staat is om de bovenste luchtwegen te koloniseren. Maar in de huidige (inter)nationale richtlijnen wordt geen mondneusmasker geadviseerd voor medewerkers bij de verzorging van patiënten die gekoloniseerd zijn met *Pseudomonas spp.* in de bovenste luchtwegen. Daarnaast is er bij de werkgroep geen literatuur bekend die het advies van het dragen van mondneusmasker bij *Pseudomonas spp.* onderbouwen.

Over kolonisatie potentieel van de bovenste luchtwegen of de overdracht via druppels van *Candida auris* is nog niet veel bekend. In een Amerikaanse studie werd bij 184 patiënten uit contactonderzoeken een neuskweek afgenomen, daarvan werd bij 2 patiënten (1%) een *C. auris* aangetoond (Tsay, 2017). Op basis van deze bevinding adviseert het Zwitserse nationale centrum voor infectiepreventie (Swissnoso) mondneusmasker voor medewerkers en bezoekers (Vuichard-Gysin, 2020). Overige expertgroepen adviseren geen mondneusmasker (Aldejohann, 2022; Meijer, 2022; Jeffery-Smith, 2018).

Samenvattend, de werkgroep adviseert geen masker om overdracht van BRMO van patiënten naar zorgmedewerkers te voorkomen. Voor *A. calcoaceticus-baumannii* complex en *Candida auris* kan de werkgroep geen uitspraak doen.

Ruimte

De werkgroep adviseert een isolatiekamer voor bronisolatie voor Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex aangezien dit micro-organisme zich aerogeen kan verspreiden (Neonakis, 2011; Yakupogullari, 2016).

Candida auris is geassocieerd met (moeilijk controleerbare) infectieziekten-uitbraken in zorginstellingen (Kohlenberg, 2022). Ondanks dat het zeer aannemelijk is dat *C. auris* zich niet aerogeen verspreidt, adviseert de infectiepreventie werkgroep van international Society of Antimicrobial Chemotherapy een bronisolatie kamer voor *C. auris* gekoloniseerde en geïnfecteerde patiënten (Kenters, 2019). Als onderbouwing wordt de mogelijke hogere naleving van isolatiemaatregelen gegeven. In andere studies wordt minimaal een eenpersoonskamer met of zonder sluis geadviseerd (Jeffery-Smith, 2018). Gezien de wereldwijde opkomst, het ziekmakend vermogen en makkelijke overdraagbaarheid van *C. auris* adviseert de werkgroep ook voor *C. auris* een isolatiekamer voor bronisolatie.

Voor de overige BRMO acht de werkgroep een standaard patiëntenkamer voldoende.

Een- versus meerpersoonskamer

Er is weinig onderzoek verricht naar de specifieke bijdrage van het gebruik van eenpersoonskamers aan het voorkomen van de overdracht van BRMO's. Desondanks is de werkgroep van mening dat een eenpersoonskamer de voorkeur heeft boven een meerpersoonskamer voor het verplegen van BRMO (verdachte) patiënten. Reden hiervoor is dat de omgeving van een BRMO positieve patiënt hevig gecontamineerd kan zijn met de BRMO (Freeman, 2014; Cochard, 2014; Wendt, 1998; Weterings, 2015) wat het risico op

BRMO-kolonisatie of infectie bij andere patiënten verhoogd (Hilty, 2012). Daarnaast kan verpleging op eenpersoonskamers in vergelijking met verpleging op meerpersoonskamer de naleving van handhygiëne verbeteren, reiniging en desinfectie van de ruimte vergemakkelijken en zo bijdragen aan het voorkomen van BRMO-transmissie naar andere patiënten (Ulrich, 2008; Halaby, 2017)

Voor ESBL producerende Enterobacterales is recent wel een cluster gerandomiseerde studie in 14 Nederlandse ziekenhuizen op niet-IC en niet haematologie afdelingen uitgevoerd, waarin isolatie strategieën (contact isolatie op eenpersoonskamer versus meerpersoonskamer) voor patiënten die gekoloniseerd waren met ESBL producerende Enterobacterales (Kluytmans-van den Bergh, 2019) werden onderzocht. De studie liet geen verschil zien in besmettingsrisico van ESBL-producerende Enterobacterales tussen contactisolatie op een eenpersoonskamer of een meerpersoonskamer. De werkgroep is echter toch van mening dat ook bij ESBL-producerende Enterobacterales een eenpersoonskamer de voorkeur heeft i.v.m. de redenen die hierboven genoemd zijn (contaminatie omgeving, betere naleving maatregelen, etc). Bij wijze van uitzondering mag contact isolatie van een patiënt met ESBL-producerende Enterobacterales op een meerpersoonskamer plaatsvinden, mits wordt voldaan aan de eis van het College van Ziekenhuisvoorzieningen dat rondom het bed een ruimte van 1,5 meter vrij is. Als laatste, bij (vermoeden) van een epidemische verheffing is de aanbeveling om patiënten met BRMO (ongeacht welk type BRMO) altijd in een eenpersoonskamer of in cohort te verplegen.

Sanitair

Bij alle BRMO is een eigen toilet en badkamer geïndiceerd. Naast de veelvuldige aanwezigheid van resistente micro-organismen in de darmflora is ook de ondersteuning bij toiletgang een ideale transmissieroute/-bron.

Bezoek aan gemeenschappelijke ruimte

De keuze of dit mogelijk is hangt voornamelijk af van het transmissierisico maar ook van de gevolgen voor het welzijn. Bij bepaalde micro-organismen is langdurig dragerschap mogelijk waardoor het onthouden van bezoek aan gemeenschappelijke ruimten te veel impact heeft op het welzijn van de patiënt. In overleg met een deskundige infectiepreventie en/of arts-microbioloog kunnen keuzes worden gemaakt waarbij rekening wordt gehouden met het welzijn van patiënt en een eventuele risico op verspreiding naar andere personen.

Reiniging en desinfectie

Uit literatuur is gebleken dat de omgeving van een patiënt met BRMO hevig gecontamineerd kan zijn en dat sommige BRMO bijzonder goed in materialen en oppervlakken kunnen overleven (Kramer, 2006; Weber, 2010; Chia, 2020). Zie voor het reinigen en desinfecteren van ruimten (o.a. middelen en frequentie) de richtlijn reiniging en desinfectie van ruimten.

Einddesinfectie

Het reinigings- en desinfectiebeleid bij BRMO-patiënten wijkt op één punt af van het normale reinigings- en desinfectiebeleid bij isolatie: na ontslag, overplaatsing of overlijden van de patiënt met BRMO vindt altijd einddesinfectie van de isolatiekamer plaats, ongeacht de isolatievorm. Indien een patiënt op een meerpersoonskamer is verpleegd, krijgt de kamer na vertrek van de laatste BRMO positieve patiënt een einddesinfectie ([zie module 3c](#)). Einddesinfectie is altijd van toepassing, omdat de omgeving inclusief bed/ woning intensief wordt gebruikt door de nieuwe gebruiker. Eindreiniging zal het micro-organismen niet doden of onvoldoende reduceren tot een aanvaardbaar niveau. Belangrijk is te vermelden

dat bij eindreiniging en opvolgende einddesinfectie ook alle aanwezige verpleegkundige materialen dienen te worden verwijderd/vervangen en/of gedesinfecteerd. In het kader van duurzaamheid is het daarom van belang niet meer dan een dagvoorraad op de kamer te gebruiken om te voorkomen dat veel moet worden weggegooid.

5

Langdurige zorg

De situatie rondom de zorg voor BRMO positieve patiënten zal anders zijn dan in de ziekenhuizen. De redenen hiervoor zijn;

- Er is sprake van een woonsituatie met dito omgevingsfactoren.
- De zorg zal niet, relatief, kortdurend zijn, zoals binnen de muren van het ziekenhuis, maar langdurig.

10

De infectiepreventiemaatregelen rondom BRMO positieve patiënten zal in de langdurige zorg daarop aangepast moeten worden al kunnen veel van de standaard maatregelen wel gehanteerd worden, zoals het gebruik van PBM bij zorgmomenten.

15

Gezien het feit dat dragerschap in de meeste gevallen langdurig zal zijn en er sprake is van een woonsituatie zijn er wel afspraken nodig rondom de bewegingsvrijheid van de patiënt en de voorwaarden waaronder. In het algemeen geldt dat een patiënt met een BRMO in een langdurige zorgsetting zich vrij mag bewegen, inclusief bezoek aan gemeenschappelijke ruimtes en deelname aan sociale activiteiten. De maatregelen zijn erop gericht om verspreiding van de BRMO door zorgmedewerkers te voorkomen. Alle zorgmomenten zullen zich dus ook altijd afspelen op de kamer van de patiënt. Bijvoorbeeld toiletbezoek op de eigen kamer.

20

Het kan echter nodig zijn om maatwerk te leveren en deze vast te leggen in instellingsprotocollen en/of afspraken in het patiëntendossier. De reden daarvoor kan zijn de instrueerbaarheid van de patiënt, de specifieke BRMO of de bouwkundige mogelijkheden van de instelling. Op die momenten moet er overleg zijn met een deskundige infectiepreventie of arts-microbioloog om verantwoorde keuzes te maken.

25

30

Thuiszorg

In de thuiszorg is geen noodzaak om op de transmissie naar de omgeving te richten, immers de cliënt en eventuele huisgenoten maken in het algemeen gebruik van dezelfde sanitair, materialen en isolatie is veelal niet mogelijk/wenselijk. Wel zijn de standaard voorzorgsmaatregelen nodig om te voorkomen dat BRMO via de medewerker en/of materialen wordt overgedragen naar andere patiënten bij het verlenen van zorghandelingen. Naast standaardmaatregelen moet medisch en verpleegkundig materiaal na gebruik worden gereinigd en gedesinfecteerd. Dit geldt ook voor materialen/hulpmiddelen die worden gedeeld/uitgeleend via bijvoorbeeld een uitleencentrale.

35

40

Duurzaamheid en hergebruik

Infectiepreventie, zoals het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen zijn nodig in het voorkomen van transmissie van BRMO. Belangrijk hierin is dat het vooral effectief, maar ook efficiënt ingezet wordt. Bewustzijn creëren bij de zorgmedewerker en de inzet van persoonlijke beschermingsmiddelen daar waar nodig, kan verspilling van deze materialen tegengaan en daarmee minder uitstoot van afval. Hergebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen is niet wenselijk vanwege het risico op contaminatie en daarmee een risico op verspreiding. Halterschorten zijn veelal van plastic en kunnen na gebruik gescheiden als plastic afval gerecycled worden.

45

50

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Infectiepreventiemaatregelen dragen bij aan het voorkomen van transmissie van BRMO in de zorg van een BRMO positieve patiënt. Maatregelen zijn effectief gebleken (Royal College of Physicians of Ireland, 2014). Door het toepassen van de infectiepreventie maatregelen wordt transmissie naar nabije contacten voorkomen. Eventuele complicaties, zoals infecties en langere opnameduur t.g.v. BRMO kunnen uitblijven.

5

Uniform beleid in de praktische uitvoering van de infectiepreventiemaatregelen geeft duidelijkheid binnen de zorgsettings en onder de zorgmedewerkers.

10 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In het gebruik van de persoonlijke beschermingsmiddelen verandert er minimaal t.o.v. het huidige beleid. Het verplegen van een BRMO positieve patiënt op een eenpersoonskamer kan in de praktijk een uitdaging worden. Indien een isolatiekamer voor bronisolatie geadviseerd wordt, kan dit niet in alle zorgsettings gelden, gezien deze niet voorzien zijn van zo'n betreffende kamer.

15

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Door het uitvoeren van infectiepreventiemaatregelen wordt voorkomen dat de BRMO zich verspreiden naar de patiënt/zorgmedewerker of via de zorgmedewerker naar een volgende patiënt.

20

Isolatie met gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen kunnen als ongemakkelijk/bedreigend ervaren worden door zowel de BRMO positieve patiënt, maar ook door de afdelingsgenoten.

25

Uniformiteit in wanneer toepassen van welke persoonlijke beschermingsmiddelen in alle zorgdomeinen geeft duidelijkheid richting patiënt wanneer deze zowel in het ziekenhuis als in de verpleeg-, verzorgingshuizen en thuiszorginstellingen verpleegd wordt (eenduidig werken binnen de professionele gezondheidszorg).

Kosten (middelenbeslag)

30

Infectiepreventiemaatregelen omvatten inzet van middelen en materialen en brengt kosten met zich mee. Dit weegt niet op tegen de gevolgen wanneer deze maatregelen niet toegepast worden, transmissie van BRMO. Dit kan uiteindelijk hogere zorgkosten veroorzaken doordat (afhankelijk van het type BRMO) infecties mogelijk moeizaam te behandelen zijn en gepaard kunnen gaan met een hogere ziektelast, intraveneuze

35

behandeling of langere opnameduur.

Overzicht isolatie- en infectiepreventiemaatregelen

Tabellen 3.1, 3.2 en 3.3 geven een overzicht van de beschreven isolatie- en infectiepreventiemaatregelen per BRMO.

Tabel 3.1: Isolatie en Persoonlijke beschermingsmiddelen

Micro-organisme	Resistentie	Ruimte	Persoonlijke beschermingsmiddelen		
			Schort	Mondneusmasker	Handschoenen
Enterobacterales	ESBL ¹	eenpersoonskamer	Lange mouw*	Nee	Ja
Enterobacterales groep II ²	aminoglycosiden ³ + ciprofloxacine + co-trimoxazol*	eenpersoonskamer	Lange mouw*	Nee	Ja
Enterobacterales	carbapenem ^{4,*} /carbapenemase productie	eenpersoonskamer	Lange mouw	Nee	Ja
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex ⁵	≥ 2 klassen (aminoglycosiden ³ , ciprofloxacine of levofloxacine)	isolatiekamer [#]	Lange mouw		Ja
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex ⁵	carbapenem ⁶	isolatiekamer [#]	Lange mouw		Ja
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥ 3 klassen (aminoglycosiden ³ , carbapenem ⁷ , piperacilline, ceftazidim of fluorochinolonen)	eenpersoonskamer	Lange mouw*	Nee	Ja
<i>Enterococcus faecium</i>	vancomycine en penicilline-groep	eenpersoonskamer	Lange mouw	Nee	Ja
<i>Staphylococcus aureus</i> complex ^{8,*}	Meticilline	Zie MRSA-richtlijn			
<i>Candida auris</i> ^{9,*}	ongeacht resistentie	isolatiekamer [#]	Lange mouw		Ja

5 * in verpleeghuis, VGZ psychiatrie en thuiszorg halterschort

gesluisde kamer met luchtbehandeling voor bronisolatie, buiten het ziekenhuis is eenpersoonskamer van toepassing indien een isolatiekamer niet beschikbaar is

¹ ESBL, *extended-spectrum beta-lactamase*

² Zie [Laboratorium detectie Bijzonder resistente micro-organismen \(BRMO\)](#).

³ Indien resistent tegen aminoglycosiden wordt bedoeld: gentamicine óf tobramycine óf amikacine; bij *Serratia marcescens* telt tobramycine niet mee.

10 ⁴ Bij *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia marcescens* en *Morganella morganii* telt imipenem niet mee

⁵ Omvat *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* en *A. nosocomialis*

⁶ *Bl_{OXA-51}* telt hierbij niet mee als carbapenemase; indien het laboratorium geen voor *Acinetobacter* relevante carbapenemase-genen kan detecteren, telt resistentie tegen imipenem en/of meropenem

⁷ Ertapenem telt niet mee

⁸ Zie MRSA-richtlijn

⁹ Zie ook referentie van de [WHO](#)

5

Tabel 3.2: Sanitair en gemeenschappelijke ruimten

Micro-organisme	Resistentie	Delen Sanitair		Bezoek aan gemeenschappelijke verblijfsruimte [^] Instrueer patiënt over handhygiëne en bedek eventuele wonden, katheters e.d.
		Toilet/po(-stoel)	Badkamer	
Alle BRMO	Ongeacht type resistentie	Nee	Nee*	Nee, m.u.v. langdurige zorg

*: indien niet mogelijk tot persoonsgebonden sanitair dan reiniging/ desinfectie na gebruik patiënt met een BRMO.

[^] Thuiszorg: patiëntgebonden toilet en badkamer niet mogelijk. Bezoek aan gemeenschappelijk ruimten niet van toepassing.

10

Tabel 3.3: Reiniging en Desinfectie van patiëntenkamer

Micro-organisme	Resistentie	Reiniging en desinfectie		
		Reiniging	Desinfectie [^]	Eindreiniging / einddesinfectie na ontslag / overlijden ^{*,#,^}
		Zie richtlijn Reiniging en Desinfectie van ruimten	Zie richtlijn Reiniging en Desinfectie van ruimten	Zie richtlijn Reiniging en Desinfectie van ruimten
Alle BRMO	Ongeacht type resistentie	Dagelijks	Nee	Ja

* Verpleeghuis en verstandelijk gehandicapten zorg: geen einddesinfectie bij groep II Enterobacterales met aminoglycosiden + ciprofloxacin + co-trimoxazol resistentie

Psychiatrie: einddesinfectie niet van toepassing

[^] Thuiszorg: sanitair dagelijks reinigen. (Eind)desinfectie niet van toepassing

Aanbevelingen

Ziekenhuis

- Pas bij de verzorging van BRMO positieve patiënten de isolatie- en infectiepreventiemaatregelen toe conform tabellen 3.1, 3.2 en 3.3.

Langdurige zorg

- Pas bij de verzorging van BRMO positieve cliënten de isolatie- en infectiepreventiemaatregelen toe conform tabellen 3.1, 3.2 en 3.3
- Gebruik van de gemeenschappelijke ruimte mag mits voldaan wordt aan de gestelde voorwaarden.
- Bij een indicatie voor een gesluisde kamer met luchtbehandeling volstaat een eenpersoonskamer.
- Overleg casuïstiek met de deskundige infectiepreventie of arts-microbioloog in geval van specifieke knelpunten die niet conform richtlijn uitgevoerd kunnen worden.

Literatuur

- 5 Aldejohann AM, Wiese-Posselt M, Gastmeier P, Kurzai O. Expert recommendations for prevention and management of *Candida auris* transmission. *Mycoses*. 2022 Jun;65(6):590-598. doi: 10.1111/myc.13445. Epub 2022 May 12. PMID: 35437832.
- 10 ARHAI Scotland. Standard Infection Control and Transmission Based Precautions Literature Review. Personal Protective Equipment (PPE): Aprons and Gowns. 2022
<https://www.nipcm.hps.scot.nhs.uk/media/1775/2022-01-10-ppe-aprons-and-gowns-v11.pdf>
- 15 Cochard H, Aubier B, Quentin R, van der Mee-Marquet N; Réseau des Hygiénistes du Centre. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in French nursing homes: an association between high carriage rate among residents, environmental contamination, poor conformity with good hygiene practice, and putative resident-to-resident transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Apr;35(4):384-9. doi: 10.1086/675599. PMID: 24602943.
- 20 Chia PY, Sengupta S, Kukreja A, S L Ponnampalavanar S, Ng OT, Marimuthu K. The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Feb 11;9(1):29. doi: 10.1186/s13756-020-0685-1. PMID: 32046775; PMCID: PMC7014667.
- 25 Halaby T, Al Naiemi N, Beishuizen B, Verkooijen R, Ferreira JA, Klont R, Vandenbroucke-Grauls C. Impact of single room design on the spread of multi-drug resistant bacteria in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Nov 15;6:117. doi: 10.1186/s13756-017-0275-z. PMID: 29177048; PMCID: PMC5688743.
- 30 Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K. Transmission dynamics of extended-spectrum β -

- lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(7):967-75. doi: 10.1093/cid/cis581. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22718774; PMCID: PMC3436924.
- 5 Freeman JT, Nimmo J, Gregory E, Tiong A, De Almeida M, McAuliffe GN, Roberts SA. Predictors of hospital surface contamination with Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: patient and organism factors. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014 Feb 4;3(1):5. doi: 10.1186/2047-2994-3-5. PMID: 24491119; PMCID: PMC3922547.
- 10 Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A; Candida auris Incident Management Team; Manuel R, Brown CS. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Nov 15;31(1):e00029-17. doi: 10.1128/CMR.00029-17. PMID: 29142078; PMCID: PMC5740969.
- 15 Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, Denning DW, Pemán J, Saris K, Schelenz S, Tartari E, Widmer A, Meis JF, Voss A. Control of *Candida auris* in healthcare institutions: Outcome of an International Society for Antimicrobial Chemotherapy expert meeting. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Oct;54(4):400-406. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.013. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31419480.
- 20 Kluytmans-van den Bergh MFQ, Bruijning-Verhagen PCJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, de Brauwier EIGB, Buiting AGM, Diederén BM, van Elzakker EPM, Friedrich AW, Hopman J, Al Naiemi N, Rossen JWA, Ruijs GJHM, Savelkoul PHM, Verhulst C, Vos MC, Voss A, Bonten MJM, Kluytmans JAJW; SoM Study Group. Contact precautions in single-bed or multiple-bed rooms for patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Oct;19(10):1069-1079. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30262-2. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31451419.
- 30 Kohlenberg A, Monnet DL, Plachouras D; *Candida auris* survey collaborative group; *Candida auris* survey collaborative group includes the following national experts. Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021. *Euro Surveill*. 2022 Nov;27(46):2200846. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200846. PMID: 36398575; PMCID: PMC9673237.
- 35 Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 16;6:130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130. PMID: 16914034; PMCID: PMC1564025. Chia PY, Sengupta S, Kukreja A, S L
- 40 Liou ML, Chen KH, Yeh HL, Lai CY, Chen CH. Persistent nasal carriers of *Acinetobacter baumannii* in long-term-care facilities. *Am J Infect Control*. 2017 Jul 1;45(7):723-727. doi: 10.1016/j.ajic.2017.02.005. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28284750.
- 45 Meijer FJ, Voss A, Meis JF. *Candida auris*: huidige inzichten. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2022; 30: nr 2.
- 50 Mitchell A, Spencer M, Edmiston C Jr. Role of healthcare apparel and other healthcare textiles in the transmission of pathogens: a review of the literature. *J Hosp Infect*. 2015 Aug;90(4):285-92. doi: 10.1016/j.jhin.2015.02.017. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25935701; PMCID: PMC7132459.

- Musa EK, Desai N, Casewell MW. The survival of *Acinetobacter calcoaceticus* inoculated on fingertips and on formica. *J Hosp Infect.* 1990 Apr;15(3):219-27. doi: 10.1016/0195-6701(90)90029-n. PMID: 1971628.
- 5 Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Feb;37(2):102-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.014. Epub 2010 Dec 4. PMID: 21130607.
- 10 Ponnampalavanar S, Ng OT, Marimuthu K. The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020 Feb 11;9(1):29. doi: 10.1186/s13756-020-0685-1. PMID: 32046775; PMCID: PMC7014667.
- 15 Puzniak LA, Leet T, Mayfield J, Kollef M, Mundy LM. To gown or not to gown: the effect on acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 1;35(1):18-25. doi: 10.1086/340739. Epub 2002 Jun 7. PMID: 12060870.
- 20 Royal College of Physicians of Ireland. Clinical Advisory Group on Healthcare Associated Infections. *Guidelines for the Prevention and Control of Multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting.* Royal College of Physicians of Ireland, 2014.
- 25 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S165-93. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.006. PMID: 18068814.
- 30 Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55. doi: 10.1111/1469-0691.12427. PMID: 24329732.
- 35 Tsay S, Welsh RM, Adams EH, Chow NA, Gade L, Berkow EL, Poirot E, Lutterloh E, Quinn M, Chaturvedi S, Kerins J, Black SR, Kemble SK, Barrett PM; MSD; Barton K, Shannon DJ, Bradley K, Lockhart SR, Litvintseva AP, Moulton-Meissner H, Shugart A, Kallen A, Vallabhaneni S, Chiller TM, Jackson BR. Notes from the Field: Ongoing Transmission of *Candida auris* in Health Care Facilities - United States, June 2016-May 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 May 19;66(19):514-515. doi: 10.15585/mmwr.mm6619a7. PMID: 28520710; PMCID: PMC5657645.
- 40 Ulrich RS, Zimring C, Zhu X, DuBose J, Seo HB, Choi YS, Quan X, Joseph A. A review of the research literature on evidence-based healthcare design. *HERD.* 2008 Spring;1(3):61-125. doi: 10.1177/193758670800100306. PMID: 21161908.
- 45 Vuichard-Gysin D, Sommerstein R, Martischang R, Harbarth S, Kuster SP, Senn L, Widmer A. *Candida auris* - recommendations on infection prevention and control measures in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2020 Sep 25;150:w20297. doi: 10.4414/smw.2020.20297. PMID: 32975306.
- 50

- Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control*. 2010 Jun;38(5 Suppl 1):S25-33. doi: 10.1016/j.ajic.2010.04.196. PMID: 20569853.
- 5
- Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Rüden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol*. 1998 Dec;36(12):3734-6. doi: 10.1128/JCM.36.12.3734-3736.1998. PMID: 9817912; PMCID: PMC105279.
- 10
- Weterings V, Zhou K, Rossen JW, van Stenis D, Thewessen E, Kluytmans J, Veenemans J. An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Aug;34(8):1647-55. doi: 10.1007/s10096-015-2401-2. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26067658.
- 15
- Whitman TJ, Qasba SS, Timpone JG, Babel BS, Kasper MR, English JF, Sanders JW, Hujer KM, Hujer AM, Endimiani A, Eshoo MW, Bonomo RA. Occupational transmission of *Acinetobacter baumannii* from a United States serviceman wounded in Iraq to a health care worker. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):439-43. doi: 10.1086/589247. PMID: 18611162; PMCID: 20
- PMC4074882.
- Wilson JA, Loveday HP, Hoffman PN, Pratt RJ. Uniform: an evidence review of the microbiological significance of uniforms and uniform policy in the prevention and control of healthcare-associated infections. Report to the Department of Health (England). *J Hosp Infect*. 2007 Aug;66(4):301-7. doi: 10.1016/j.jhin.2007.03.026. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17602793.
- 25
- WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009. PMID: 23805438.
- 30
- Yakupogullari Y, Otlu B, Ersoy Y, Kuzucu C, Bayindir Y, Kayabas U, Tugal T, Kizilkaya C. Is airborne transmission of *Acinetobacter baumannii* possible: A prospective molecular epidemiologic study in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2016 Dec 1;44(12):1595-1599. doi: 10.1016/j.ajic.2016.05.022. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27561435.
- 35

Module 3b – Infectiepreventiemaatregelen op de polikliniek

Uitgangsvraag

- 5 Worden er uitbraken gezien op de polikliniek door vancomycine-resistente *Enterococcus faecium* (VRE), Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) of carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex (CRAb) als hier geen aanvullende infectiepreventie maatregelen voor worden genomen naast de basis infectiepreventiemaatregelen?

10 Inleiding

In het algemeen zijn de contact- en zorgmomenten in een poliklinische setting korter en minder intensief in vergelijking met de klinische setting. Een Nederlandse studie toonde eerder aan dat standaard voorzorgsmaatregelen op de polikliniek voldoende zijn om overdracht van MRSA naar zorgmedewerkers te voorkomen (Van Rijen, 2014).

- 15 Echter, voor andere BRMO's is het onbekend of transmissie plaatsvindt bij polikliniek bezoek van patiënten die deze BRMO's bij zich dragen. Als gevolg hiervan is het onduidelijk of er voor deze groep patiënten aanvullende infectiepreventiemaatregelen nodig zijn op de polikliniek.

- 20 De werkgroep heeft de huidige literatuur search naar de noodzaak van aanvullende infectiepreventie maatregelen afgebakend tot de BRMO's VRE, CRE en CRAb. Deze selectie is gebaseerd op het mogelijke risico op verspreiding binnen een instelling en het veroorzaken van infecties die nauwelijks meer met antibiotica te behandelen zijn.

25 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: Are there outbreaks seen in outpatient clinics caused by VRE CPE and CRAb if no additional infection prevention measures are taken in addition to the standard infection prevention measures?

30

P: Patients/clients visiting an outpatient clinic who are infected with or carrier of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), or *Acinetobacter* (CRAb)

I: Additional infection control measures used to eliminate the outbreak.

- 35 C: Standard infection prevention measures (no isolation)

O: Transmission (outbreaks) involving patients, clients or healthcare workers

Relevant outcome measures

- 40 The guideline development group considered transmission (outbreaks) as a critical outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

45 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), Web of Science, and Cinahl, were searched with relevant search terms from 1 January 2016 until 13 July 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 425 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic

reviews, randomized controlled trials, or observational studies describing transmission or outbreaks in an outpatient clinic caused by VRE, CRE or Acinetobacter. Sixteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 12 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 4 studies were included (Grabsch, 2006; Heinrichs, 2019; Kalocheretis, 2004; Klein, 2012).

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. The summary of literature and results are included in [appendix 2](#).

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De literatuur search resulteert in drie uitbraakstudies (Grabsch, 2006; Heinrichs, 2009; Kalocheretis, 2004) met CPE en VRE waar poliklinische afdelingen bij betrokken zijn.

Daarnaast werd één observationele studie gevonden (Klein, 2021) die het risico van omgevingscontaminatie van VRE bij polikliniekbezoek beschrijft. De drie uitbraakstudies laten zien dat overdracht van CPE op de polikliniek voor kan komen, en sporadisch het startpunt is van een uitbraak. In twee studies wordt de uitgebreide contaminatie van de omgeving met VRE op dialyse afdelingen beschreven hetgeen tot uitbraken kan leiden. Er zijn geen studies met betrekking tot uitbraken van CRAB in de poliklinische setting gevonden.

De studies laten zien dat transmissie van BRMO in de poliklinische setting mogelijk is, maar sporadisch wordt beschreven. Bovendien wordt in deze studies de meerwaarde van het toepassen van aanvullende infectiepreventie maatregelen nauwelijks onderzocht en/of beschreven. Op basis van de literatuur analyse is de richting van de aanbeveling met betrekking tot de noodzaak van aanvullende infectiepreventiemaatregelen in de poliklinische setting voor CPE, VRE en CRAB niet duidelijk.

Risico op transmissie van BRMO

Het risico op transmissie van (resistente) micro-organisme is hoger naar mate de zorg complexer en intensiever is. Met name bij intensief contact zoals bij slijmvliescontact en contact met lichaamsvochten zoals bij wondverzorging, kunnen (resistente) micro-organisme effectief overgedragen worden (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/brmo>). Aangezien contact- en zorgmomenten op de poliklinieken over het algemeen kort en minder intensief zijn dan in de klinische setting, acht de werkgroep algemene voorzorgsmaatregelen in de meeste situaties voldoende om transmissie van BRMO in poliklinische setting te voorkomen.

Specifieke omstandigheden

In specifieke omstandigheden acht de werkgroep het wel noodzakelijk om aanvullende maatregelen te nemen zoals beschreven in [module 3a](#):

- *Op basis van soort zorg en/of patiëntenpopulatie.*

In sommige poliklinische settings vinden invasieve ingrepen plaats. Daarnaast zijn er ook afdelingen die als klinische afdelingen beschouwd kunnen worden op basis van patiëntenpopulatie of soort zorg, zoals dialyse, oncologisch dagcentrum. In deze omstandigheden kan het risico op BRMO-transmissie groter zijn of een grotere impact hebben, waardoor aanvullende infectiepreventiemaatregelen zoals beschreven bij de klinische afdelingen ([module 3a](#)) geïndiceerd zijn. De werkgroep acht het aan de ziekenhuizen om te bepalen welke afdelingen als klinische afdelingen worden beschouwd op basis van de invasiviteit van de ingrepen die er verricht worden of de patiëntenpopulatie op afdeling.

- *Uitbraak situaties*

In situaties waarbij er sprake is van epidemische verspreiding van een BRMO binnen een zorginstelling kunnen aanvullende infectiepreventie maatregelen nodig zijn.

5

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van extra infectiepreventie maatregelen nemen bij BRMO positieve patiënten is het voorkomen van transmissie van BRMO naar andere personen. Een patiënt zal verwachten van zijn behandelende zorgmedewerker dat hij/zij op de hoogte is van de indicaties waarop extra infectiepreventie maatregelen nodig zijn in de poliklinische setting bij BRMO positieve patiënten.

10

Doordat infectiepreventie maatregelen kunnen verschillen tussen klinische en poliklinische setting voor BRMO positieve patiënt, kan het verwarrend zijn voor BRMO (verdachte) patiënten en evt. hun verzorgers. De werkgroep acht het belangrijk om patiënten goed te informeren waarom (geen) extra infectiepreventie maatregelen noodzakelijk zijn in de poliklinische setting.

15

20 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de meeste situaties zijn geen extra infectiepreventie maatregelen noodzakelijk in de poliklinische setting. De werkgroep verwacht daarom geen problemen met betrekking tot de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementeerbaarheid van de aanbevelingen.

25 **Rationale van de aanbeveling**

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat evidence ontbreekt voor het advies om standaard aanvullende infectiepreventie maatregelen in de poliklinische setting te nemen bij BRMO-verdachte en/of positieve patiënten. Ook het feit dat contact- en zorgmomenten in op de poliklinieken in het algemeen kort en minder intensief zijn dan in de klinische setting, is meegenomen bij het opstellen van de aanbevelingen.

30

Echter, in situaties waarbij de poliklinische afdeling als klinische afdeling kan worden beschouwd (op basis van soort zorg en/of patiëntenpopulatie) acht de werkgroep het risico op en de impact van BRMO-transmissie groter, waardoor aanvullende infectiepreventie maatregelen wel geïndiceerd zijn.

35

Aanbeveling

Neem bij patiënten met (verdenking op) BRMO op poliklinische afdelingen alleen aanvullende infectiepreventie maatregelen als het risico op overdracht op basis van de soort zorg hoog is, en/of de impact van transmissie bij de patiëntenpopulatie groot is.

Literatuur

40 Grabsch EA, Burrell LJ, Padiglione A, O'Keeffe JM, Ballard S, Grayson ML. Risk of environmental and healthcare worker contamination with vancomycin-resistant enterococci during outpatient procedures and hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Mar;27(3):287-93. doi: 10.1086/503174. Epub 2006 Feb 28. PMID: 16532417.

45 Heinrichs A, Argudín MA, De Mendonça R, Deplano A, Roisin S, Dodémont M, Coussement J, Filippin L, Dombrecht J, De Bruyne K, Huang TD, Supply P, Byl B, Glupczynski Y, Denis O. An Outpatient Clinic as a Potential Site of Transmission for an Outbreak of New Delhi Metallo- β -Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 716: A Study Using Whole-

genome Sequencing. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 5;68(6):993-1000. doi: 10.1093/cid/ciy581. PMID: 30032179.

5 Kalocheretis P, Baimakou E, Zerbala S, Papaparaskevas J, Makriniotou I, Tassios PT, Iatrou C, Kouskouni E, Zerva L. Dissemination of vancomycin-resistant enterococci among haemodialysis patients in Athens, Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Dec;54(6):1031-4. doi: 10.1093/jac/dkh450. Epub 2004 Oct 21. PMID: 15498878.

10 Klein S, Boutin S, Späth I, Kimmich C, Brandt J, Müller-Tidow C, Heeg K, Nurjadi D. Acquisition and Transmission of Carbapenemase-Producing (blaKPC-2) *Enterobacter cloacae* in a Highly Frequented Outpatient Clinic. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e158-e161. doi: 10.1093/cid/ciaa1734. PMID: 33211115.

Module 3c – Einddesinfectie ESBL *E. coli*

Uitgangsvraag

5 Is einddesinfectie van de patiëntenkamer noodzakelijk na behandeling/ontslag van een patiënt/cliënt wanneer deze geïnfecteerd is met of drager van een ESBL-producerende *E. coli*?

Inleiding

10 Conform het huidige beleid vindt er einddesinfectie plaats van de patiëntenkamer na ontslag of overplaatsing van patiënten die geïnfecteerd zijn met of drager zijn van ESBL-producerende *E. coli* (ESBL-*E. coli*-positieve patiënt). In geval dat een patiënt op een meerpersoonskamer is verpleegd, krijgt deze kamer na vertrek van de laatste ESBL-*E. coli*-positieve patiënt een einddesinfectie. Einddesinfectie is een intensieve handeling, en kan t.g.v. tijdsdruk en/of personeelstekort leiden tot het niet opnemen van nieuwe patiënten, en 15 vindt, in geval het een meerpersoonskamer betreft, plaats in directe aanwezigheid van andere patiënten.

ESBL-*E. coli*-positieve patiënten worden met enige regelmaat op een meerpersoonskamer behandeld. Einddesinfectie na ontslag, overplaatsing of overlijden van patiënten, kan in deze 20 situatie lastig uitvoerbaar zijn voor zorginstellingen. Het is echter onbekend wat de toegevoegde waarde is van een einddesinfectie na ontslag van een ESBL-*E. coli*-positieve patiënt, al dan niet op een meerpersoonskamer, en of dit transmissie naar patiënten die in dezelfde kamer verblijven voorkomt. Daarnaast is het onduidelijk of in geval van een meerpersoonskamer, het reinigen van het bed en directe patiënten omgeving voldoende is en of desinfectie van het sanitair (badkamer en/of toilet) hierbij ook noodzakelijk is.

25

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: Is terminal disinfection of a patient room necessary after discharge, transfer or death of a patient/client when that person is infected or carries an ESBL *E. coli*?

30

P: Patients/clients in health care facilities who are infected with or carrier of extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* (ESBL-*E. coli*) and are nursed in a multiple occupancy room.

35

I: Terminal disinfection of the entire patient room after the patient is discharged or transferred or died.

C: No or partial (sanitation and direct patient environment) disinfection of the patient room after the patient is discharged or transferred or died.

40

O: Transmission of ESBL-*E. coli* to roommates during hospital stay or patients occupying the same bed/room after discharge of the ESBL-*E. coli*-positive patient?; or identical ESBL-*E. coli* isolate found in the patient room.

Relevant outcome measures

45 The guideline development group defined Transmission of ESBL-*E. coli* to roommates during hospital stay or patients occupying the same bed/room after discharge of the ESBL-*E. coli*-positive patient as a critical outcome measure for decision making; and environmental contamination of high contact surfaces as an important outcome measure for decision making.

50 A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE-standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR < 0.8 or > 1.25), and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

5 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), Web of Science, and Cinahl, were searched with relevant search terms until 22 August 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 436 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review and randomized
10 controlled trials and comparative observational studies answering the search question. None of the studies fulfilled the selection criteria, thus no studies were selected for the literature summary.

15 **Summary of literature**

It was not possible to provide a summary of literature, because no studies were found that fulfilled the PICO-criteria.

20 **Conclusions**

No conclusions could be drawn because of the absence of relevant comparative studies.

25 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden die specifiek kijken naar einddesinfectie en eindreiniging van de patiëntenkamer en sanitair van ESBL-*E.coli*-positieve patiënten.

Vóórkomen en overleven van Enterobacterales in de patiënten omgeving

In de patiënten omgeving van patiënten die drager zijn van multi-resistente Gram-negatieve staven werd in 4,9% van de omgevingskweken hetzelfde isolaat aangetroffen vergeleken met 24,7% van de omgevingskweken bij patiënten die drager zijn van resistente Gram-positieve bacteriën (Lemmen, 2004). In deze studie werd ook specifiek gekeken naar multi-resistentie *E. coli* en hierbij waren 4,4% van de omgevingskweken positief. In deze studie is niet gekeken naar het effect van reiniging en/of desinfectie.

Gram-negatieve bacteriën, waaronder *E. coli*, kunnen langdurig overleven in de omgeving (Kramer, 2006). Een vochtige omgeving bevordert deze overleving.

Transmissie ESBL Enterobacterales via de patiëntenkamer

De associatie tussen verblijf op een patiëntenkamer waar eerder een patiënt opgenomen is geweest met een ESBL Enterobacterales en de acquisitie van betreffende bacterie is onderzocht in enkele studies. In een kleine prospectief observationele studie op de intensive care (Nseir, 2010) werd een niet-statistisch significant verschil gevonden in acquisitie van ESBL Enterobacterales na opname op een patiëntenkamer waarop wel versus niet de voorgaande patiënt ESBL-E-positief was (16% versus 10% - OR 1,5 (95%CI 0,6-3,5)). In deze studie werd desinfectie van de omgeving verricht na ontslag van de patiënt. Er werd geen moleculaire typering verricht.

45 In een grote observationele studie op de intensive care (Ajao, 2013) was verblijf op een patiëntenkamer waar eerder een patiënt opgenomen is geweest met ESBL-E dragerschap niet geassocieerd met een verhoogd risico op acquisitie van ESBL-E na correctie voor confounders (OR 1,39 (95%CI 0,94-2,08). Ondanks reiniging en desinfectie met een quaternair desinfectiemiddel van de patiëntenkamer na ontslag van de patiënt toonde
50 typeringsresultaten aan dat bij 18% van de patiënten met ESBL-E acquisitie het isolaat

verwant was aan het isolaat van de patiënt die eerder op die kamer opgenomen was geweest.

ESBL Enterobacterales en einddesinfectie

5 Er is een beperkt aantal observationele studies naar het effect van einddesinfectie in geval van ESBL-Enterobacterales (ESBL-E). Twee 'before-after' studies beschrijven het effect van terminale reiniging/desinfectie als onderdeel van een infectiepreventiebundel op de incidentie van nosocomiale ESBL-E infecties (Barbut 2013, Conterno 2007). Een infectiepreventiebundel met daarin einddesinfectie met waterstofperoxide verneveling
10 resulteerde in een statistisch niet-significante daling van 36% in de incidentie van nosocomiale ESBL-E infecties (Barbut 2013). In de tweede studie (Conterno 2007), waarin einddesinfectie als onderdeel van een bundel werd onderzocht, werd een lichte toename in de incidentie van nosocomiale ESBL-E-dragerschap gezien ondanks de tegelijkertijd sterk stijgende incidentie van ESBL-E dragerschap buiten het ziekenhuis (Conterno 2007).

15

ESBL *E. coli* en einddesinfectie

In Nederland is circa 5-10% van de bevolking drager van ESBL-E waarvan 75% ESBL-E. coli (Kluytmans-van den Bergh, 2019). Dit maakt het lastiger om nosocomiale transmissie vast te stellen en is aanvullende typering middels whole genome sequentieanalyse nodig. Het is dan
20 ook de vraag of uitbraken met ESBL-E.coli worden gemist of dat deze nauwelijks plaatsvinden.

Het laten vervallen van einddesinfectie voor specifiek ESBL-E.coli heeft een relatief groot verlagend effect op bijvoorbeeld de werkdruk vanwege de hoge prevalentie in de algemene bevolking (Kluytmans-van den Bergh, 2019). Resultaten van de SoM-studie (Kluytmans-van
25 den Bergh, 2019) toonden dat transmissie van ESBL-E.coli naar kamergenoten relatief minder vaak voorkwam dan transmissie van ESBL K. pneumoniae. Echter in absolute aantallen werd transmissie van E. coli ESBL het vaakst gezien, namelijk in 62% (95%CI 48-75) van alle transmissies.

Species-specifieke aanbevelingen voor ESBL-E.coli moeten met voorzichtigheid worden
30 genomen, omdat ESBL-E.coli een rol kunnen spelen bij de verspreiding van plasmiden (Doi, 2012).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten en hun verzorgers is het belangrijk dat er geen nosocomiale acquisitie van
35 ESBL-*E. coli* plaatsvindt. In geval van een meerpersoonskamer geeft einddesinfectie een hogere belasting voor de resterende kamergenoten dan eindreiniging, ten gevolge van de gebruikte desinfectiemiddelen.

Kosten (middelenbeslag)

40 Einddesinfectie kan zorgkosten besparen als dit nosocomiale acquisitie van *E. coli* ESBL voorkomt, onder andere omdat geen aanvullende isolatiemaatregelen hoeven te worden getroffen en meer antimicrobiële behandelopties mogelijk zijn. Aan einddesinfectie zijn extra kosten verbonden, omdat deze wordt uitgevoerd na de eindreiniging. Deze kosten bestaan uit desinfectiemiddelen en –materialen, personele kosten en de (indirect) extra
45 kosten aan het langer niet beschikbaar zijn van patiëntenkamers voor nieuwe opnames.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van einddesinfectie na ontslag of overplaatsing van een ESBL-*E. coli*-positieve patiënt is niet kwalitatief of kwantitatief onderzocht.

Ten aanzien van implementatie van einddesinfectie voor ESBL-*E.coli* worden geen bezwaren gezien, omdat dit niet afwijkt van het huidige advies rondom einddesinfectie beschreven in [module 3a](#).

5 **Duurzaamheid**

Het gebruik van desinfectiemiddelen is vaak milieubelastend. In het kader van duurzaamheid is het daarom belangrijk een afweging te maken tussen de noodzaak tot enkel reiniging en reiniging en desinfectie. Om het effect op het milieu te beperken is het essentieel dat middelen uitsluitend conform het wettelijk gebruiksvoorschrift worden toegepast. Zie richtlijn Reiniging en desinfectie ruimte.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

15 Argumenten voor einddesinfectie na ontslag van ESBL-*E.coli* positieve patiënt: uniformiteit in de richtlijn ten aanzien van eindreiniging en einddesinfectie bij BRMO. Er is geen nieuw wetenschappelijk bewijs ten opzichte van de eerdere BRMO-richtlijn dat bij ESBL-*E. coli* eindreiniging voldoende is. Er zijn geen studies die inzicht geven op welke manier een meerpersoons patiëntenkamer gereinigd en gedesinfecteerd moet worden na ontslag van ESBL-*E.coli* positieve patiënt en daarom wordt dezelfde werkwijze geadviseerd als bij andere BRMO.

20 Argumenten tegen einddesinfectie na ontslag van ESBL-*E.coli* positieve patiënt: Er is geen wetenschappelijke literatuur waarin de noodzaak van einddesinfectie na ontslag van ESBL-*E.coli* positieve patiënt de transmissie dit micro-organisme vermindert vergeleken met eindreiniging. Einddesinfectie brengt extra kosten met zich mee en kan problemen geven in de capaciteit van beschikbare bedden. Desinfectiemethoden kunnen belastend zijn voor het milieu.

Verricht na ontslag van een ESBL-*E.coli* positieve patiënt eindreiniging en einddesinfectie van de patiëntenkamer en het sanitair conform het beleid bij andere BRMO. Dit geldt zowel voor eenpersoons- als meerpersoons patiëntenkamers.

Literatuur

30 Ajao AO, Johnson JK, Harris AD, Zhan M, McGregor JC, Thom KA, Furuno JP. Risk of acquiring extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* species and *Escherichia coli* from prior room occupants in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 May;34(5):453-8. doi: 10.1086/670216. PMID: 23571360; PMCID: PMC3660030.

35 Barbut F, Yezli S, Mimoun M, Pham J, Chaouat M, Otter JA. Reducing the spread of *Acinetobacter baumannii* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burns unit through the intervention of an infection control bundle. *Burns*. 2013 May;39(3):395-403. doi: 10.1016/j.burns.2012.07.007. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22884127.

40 Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Toye B, Zvonar R, Roth V. Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting. *J Hosp Infect*. 2007 Apr;65(4):354-60. doi: 10.1016/j.jhin.2006.12.014. Epub 2007 Feb 6. PMID: 17289215.

45 Doi Y, Adams-Haduch JM, Peleg AY, D'Agata EM. The role of horizontal gene transfer in the dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and

Klebsiella pneumoniae isolates in an endemic setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Sep;74(1):34-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.020. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22722012; PMCID: PMC3427399

5 Kluytmans-van den Bergh MFQ, Bruijning-Verhagen PCJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, de Brauwier EIGB, Buiting AGM, Diederens BM, van Elzakker EPM, Friedrich AW, Hopman J, Al Naiemi N, Rossen JWA, Ruijs GJHM, Savelkoul PHM, Verhulst C, Vos MC, Voss A, Bonten MJM, Kluytmans JAJW; SoM Study Group. Contact precautions in single-bed or multiple-bed rooms for patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Oct;19(10):1069-1079. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30262-2. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31451419.

15 Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 16;6:130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130. PMID: 16914034; PMCID: PMC1564025.

20 Lemmen SW, Häfner H, Zolldann D, Stanzel S, Lütticken R. Distribution of multi-resistant Gram-negative versus Gram-positive bacteria in the hospital inanimate environment. *J Hosp Infect*. 2004 Mar;56(3):191-7. doi: 10.1016/j.jhin.2003.12.004. PMID: 15003666.

25 Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Aug;17(8):1201-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03420.x. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21054665.

30 van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, Scharringa J, de Greeff SC, Schürch AC, Mughini-Gras L, Bonten MJM, Fluit AC. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro Surveill*. 2019 Oct;24(41):1800594. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1800594. PMID: 31615600; PMCID: PMC6794991.

35 van der Schoor AS, Severin JA, van der Weg AS, Strepis N, Klaassen CHW, van den Akker JPC, Bruno MJ, Hendriks JM, Vos MC, Voor In 't Holt AF. The effect of 100% single-occupancy rooms on acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales and intra-hospital patient transfers: a prospective before-and-after study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Jun 2;11(1):76. doi: 10.1186/s13756-022-01118-7. PMID: 35655322; PMCID: PMC9164559.

40

Module 4 – Bron- en contactonderzoek bij onverwachte BRMO

Uitgangsvraag

5 Wanneer en op welke wijze wordt er bron- en contactonderzoek uitgevoerd nadat bij een patiënt een onverwachte BRMO is aangetroffen?

Inleiding

10 Wanneer bij een patiënt onverwacht een BRMO is aangetroffen kan dit een incidentele bevinding zijn of het gevolg van verspreiding op een afdeling. Bron- en contactonderzoek zou potentiële verspreiding kunnen voorkomen of in een vroeg stadium kunnen opsporen. Bij een contactonderzoek wordt getracht in kaart te brengen wie door de index besmet is. Een brononderzoek achterhaalt mogelijk waar de patiënt besmet is. Bij een dergelijk bron- en contactonderzoek wordt het ringprincipe toegepast, waarbij de meest nabije contacten van de patiënt worden gekweekt op mogelijk dragerschap. Bron- en contactonderzoek
15 brengt financiële gevolgen met zich mee en kan belastend zijn voor zowel de zorgverlener als de patiënt. Daarom is het noodzakelijk om vast te stellen wat de exacte plaatsbepaling van bron- en contactonderzoek is bij onverwacht dragerschap of een infectie met een BRMO. Bij het formuleren van de overwegingen en aanbevelingen is uitgegaan van de situatie van een afdeling met opgenomen patiënten.

20

Search and select

The WIP-guidelines '*bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)*', relevant international guidelines and relevant scientific articles were examined in order to answer the clinical question. No systematic literature analysis was performed for this clinical question. The
25 working group made recommendations predominantly based on the previous WIP-guidelines and expert opinion.

Summary of literature

30 Not applicable.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

35 Wanneer bij een patiënt onverwacht een BRMO is aangetroffen ("index") kan dit een incidentele bevinding zijn of het gevolg van verspreiding op een afdeling. Om potentiële verspreiding in een vroeg stadium op te sporen wordt voor alle BRMO's contactonderzoek aanbevolen voor tenminste de nabije contacten (kamergenoten en sanitaire contacten; afdelingscontacten op indicatie) van de gehele opnameduur van de index, tenzij er naar professionele inschatting van de arts-microbioloog of deskundige infectiepreventie epidemiologische of microbiologische argumenten zijn om deze periode te verkorten of te
40 verlengen. Onder sanitaire contacten wordt verstaan de patiënten/cliënten die hetzelfde toilet en/of dezelfde badkamer hebben gebruikt als de index toen er nog geen isolatiemaatregelen waren genomen. Bij een brononderzoek in het ziekenhuis moet ook overwogen worden de patiënt die voor de index opgenomen heeft gelegen op dezelfde plek als de index te testen op de BRMO; bij een contactonderzoek moet overwogen worden de patiënt die na de index op dezelfde plek opgenomen was te testen op de BRMO. Bij een
45 onverwachte bevinding in de thuiszorgsituatie of kleinschalig wonen, maakt de betrokken arts-microbioloog of deskundige infectiepreventie een inschatting of bron- en contactonderzoek nodig is.

50 Indien een contactpatiënt overgeplaatst is naar een andere afdeling of zorginstelling is het van belang om de ontvangende afdeling of instelling te informeren over het BRMO-contact (conform regionale transmurale werkafspraken, zie [module 6](#)). In overleg met de arts-microbioloog of deskundige infectiepreventie van de ontvangende instelling kan afhankelijk

van de situatie een risico-inschatting gemaakt worden om deze contacten al dan niet te onderzoeken op de BRMO. Indien een contactpatiënt naar huis is gegaan maakt de arts-microbioloog of deskundige infectiepreventie een inschatting of deze patiënt benaderd moet worden voor screening.

- 5 Bron- en contactonderzoek wordt altijd aanbevolen volgens het ringprincipe, waarbij de meest nabije contacten van de patiënt eerst worden onderzocht. Als daar besmetting wordt vastgesteld, volgt verder onderzoek naar minder nabije contacten, en tevens de maatregelen zoals benoemd in [module 6](#). Het inschatten van de grootte van de ring (en evt. uitbreiding) valt onder de professionele verantwoordelijkheid van de deskundige infectiepreventie en de arts-microbioloog. (Srinivasan, 2010). De infectiecommissie van een
- 10 zorginstelling kan hier ook een rol in spelen. Wanneer tijdens dit ringonderzoek sprake blijkt te zijn van verspreiding, dan wordt er verwezen naar de procedure die geldt voor een uitbraaksituatie (zie [module 6](#)).
- 15 In afwachting van de kweekuitslag van de BRMO is het isoleren van de nabije contacten niet altijd nodig. Dit is ter beoordeling van een deskundige (arts-microbioloog, deskundige infectiepreventie of infectiecommissie). De algemene voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing en zijn erop gericht om overdracht van micro-organismen te voorkomen. Aanvullende maatregelen zijn eventueel noodzakelijk op indicatie, maar dat moet in de
- 20 lokale situatie worden beoordeeld en is een afweging van risico's.

ESBL-E. coli

- Onder de voorwaarde dat er adequate surveillance in de betreffende zorginstelling wordt verricht op detectie van verheffingen (zie [module 6](#)) kan het bron- en contactonderzoek
- 25 achterwege gelaten worden bij een onverwachte ESBL-*E. coli* in een niet-uitbraaksituatie. Omdat circa 5% van de Nederlandse bevolking drager is van een ESBL-*E. coli* is verspreiding namelijk lastig vast te stellen (van den Bunt, 2019; van Pelt, 2019). Dit was een aanbeveling uit de vorige BRMO-richtlijn, die door de werkgroep wordt overgenomen, met de volgende kanttekeningen:
- 30 - Hoewel er in 2020 en 2021 geen uitbraken werden gemeld met ESBL-*E. coli* bij het SO-ZI/AMR (de Greeff, 2021; de Greeff, 2022), is het de vraag of er geen uitbraken zijn of dat verspreiding gemist wordt. Het is bekend dat op basis van alleen klinische kweken dragers van ESBL-*E. coli* worden gemist (Van Hout, 2020; Van der Schoor, 2022).
- 35 - Door middel van steeds betere typeringstechnieken kan er ook bij een 5% reeds aanwezig dragerschap van ESBL-*E. coli* bij contacten gekeken worden naar verspreiding, mits aanvullende typering wordt ingezet met behulp van whole genome sequentieanalyse.
- 40 - ESBL-*E. coli* kunnen een rol spelen bij verspreiding van plasmiden, hoewel de rol hiervan nog onduidelijk is (Doi, 2012).
- Bepaalde klonen van ESBL-*E. coli* zijn meer ziekmakend (zgn. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*, ExPEC); een onverwachte nosocomiale bloedbaaninfectie die wordt veroorzaakt door een ESBL-*E. coli*, kan aanleiding zijn om toch een bron- en contactonderzoek in te stellen.

- 45 Voor overige ESBL-positieve Enterobacterales wordt wel bron- en contactonderzoek aanbevolen.

Medewerkers

- 50 Dragerschap van BRMO bij medewerkers leidt niet tot overdracht van BRMO als de medewerker de algemene voorzorgsmaatregelen correct naleeft (Siegel, 2007). BRMO's

betreffen over het algemeen darmbacteriën. De kans dat een medewerker BRMO-drager wordt door onbeschermd contact met een BRMO positieve patiënt wordt klein beschouwd indien de algemene voorzorgsmaatregelen correct worden toegepast.

5 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Bron- en contactonderzoek levert inzicht op in de eventuele verspreiding van betreffende BRMO. Door het uitvoeren van een bron- en contactonderzoek worden BRMO tijdig opgespoord en wordt verdere verspreiding onder patiënten voorkomen. Hiermee kunnen eventuele complicaties, zoals infecties en verlengde opnameduur t.g.v. de BRMO worden voorkomen. Als een patiënt in een bron- en contactonderzoek als drager van de BRMO wordt gedetecteerd, zullen aanvullende infectiepreventiemaatregelen genomen moeten worden, die voor zorgmedewerkers of de patiënt als belastend ervaren kunnen worden.

15 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De therapeutische middelen (antibiotica) voor behandeling van een BRMO-infectie zijn beperkt. De beschikbare werkzame antibiotica kunnen vaak alleen intraveneus worden toegediend. Afhankelijk van het type BRMO kan een infectie mogelijk resulteren in een langere opnameduur en een hogere sterfte. Verder kan een toename in het vóórkomen van BRMO op termijn gevolgen hebben voor het empirisch antibioticabeleid.

20 Indien er sprake is van verspreiding van BRMO kunnen isolatiemaatregelen aangescherpt worden met als gevolg dat de zorgzwaarte toeneemt. De patiënt ligt veelal in isolement en voor de zorgverlener is dit meer arbeidsintensief doordat veelvuldig persoonlijke beschermingsmiddelen toegepast dienen te worden. Daarom is het van belang om vroegtijdig BRMO op te sporen indien er onbeschermd contact is geweest door het
25 uitvoeren van bron- en contactonderzoek. Goede voorlichting m.b.t. BRMO en de bijbehorende maatregelen naar patiënten is belangrijk.

Kosten (middelenbeslag)

Bron- en contactonderzoek uitvoeren betekent extra materialen afnemen en extra
30 diagnostische testen. Dit geeft kosten qua materialen en middelen. De gevolgen van het *niet* uitvoeren van een bron- en contactonderzoek kan mogelijk resulteren in verdere verspreiding van een BRMO. Dit kan uiteindelijk hogere zorgkosten veroorzaken doordat (afhankelijk van het type BRMO) infecties bij nabije contacten mogelijk moeizaam te behandelen zijn en gepaard kunnen gaan met een hogere ziektelast, intraveneuze
35 behandeling of langere opnameduur.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bron – en contactonderzoek wordt in zijn algemeenheid beschouwd als basisonderdeel van infectiepreventiebeleid. Het kan echter arbeidsintensief en tijdrovend zijn, met name als een
40 goede ICT-infrastructuur ontbreekt. ICT-ondersteuning en optimalisatie van de mogelijkheid om gegevens uit te wisselen met andere instellingen is nodig om het bron-en contactonderzoek goed te laten verlopen.

Aanbevelingen

Voer bron- en contactonderzoek uit volgens het ringprincipe bij ten minste nabije contacten wanneer bij een patiënt/cliënt onverwacht een BRMO is aangetroffen. Bij een onverwachte ESBL- *E.-coli* kan het bron- en contactonderzoek achterwege gelaten worden indien er adequate surveillance ([module 6](#)) module wordt gedaan.

Bron-en contactonderzoek onder medewerkers is niet nodig.

Overleg met de arts-microbioloog of deskundige infectiepreventie of infectiecommissie of de nabije contacten van de patiënt in afwachting van de kweekuitslag van de BRMO in isolatie moeten worden verpleegd.

Volg de procedure die geldt voor een uitbraaksituatie als uit het bron- en contactonderzoek blijkt dat verspreiding heeft plaatsgevonden (zie [module 6](#)).

Literatuur

- al Naiemi N, Bart A, de Jong MD, Vandenbroucke-Grauls CM, Rietra PJ, Debets-Ossenkopp YJ, Wever PC, Spanjaard L, Bos AJ, Duim B. Widely distributed and predominant CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2006 Aug;44(8):3012-4. doi: 10.1128/JCM.01112-06. PMID: 16891530; PMCID: PMC1594640.
- de Greeff, S. C., Kolwijck, E., Schoffelen, A. F., & Verduin, C. M. (2022). NethMap 2022. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2021/MARAN 2022. *Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2021.*
- de Greeff, S. C., Kolwijck, E., Schoffelen, A. F., & Verduin, C. M. (2021). NethMap 2021. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2020/MARAN 2021. *Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2020*
- Doi Y, Adams-Haduch JM, Peleg AY, D'Agata EM. The role of horizontal gene transfer in the dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in an endemic setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Sep;74(1):34-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.020. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22722012; PMCID: PMC3427399.
- Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, Heck M, Savelkoul P, Vandenbroucke-Grauls C, van der Zwaluw K, Huijsdens X, Kluytmans J. Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011 Jul;17(7):1216-22. doi: 10.3201/eid1707.110209. PMID: 21762575; PMCID: PMC3381403.
- Paltansing S, Vlot JA, Kraakman ME, Mesman R, Bruijning ML, Bernards AT, Visser LG, Veldkamp KE. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2013 Aug;19(8):1206-13. doi: 10.3201/eid1908.130257. PMID: 23885972; PMCID: PMC3739527.
- Reuland EA, Overdevest IT, Al Naiemi N, Kalpoe JS, Rijnsburger MC, Raadsen SA, Ligtenberg-Burgman I, van der Zwaluw KW, Heck M, Savelkoul PH, Kluytmans JA, Vandenbroucke-Grauls CM. High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jun;19(6):542-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03947.x. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22757622.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S165-93. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.006. PMID: 18068814.

Srinivasan A, Jarvis WR. (2010) The Society for Healthcare Epidemiology of America (2010). Edited by Lautenbach E, et al. Practical Healthcare Epidemiology, 3rd ed. Chapter 12 Outbreak Investigations.

5 van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, Scharringa J, de Greeff SC, Schürch AC, Mughini-Gras L, Bonten MJM, Fluit AC. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. Euro Surveill. 2019 Oct;24(41):1800594. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1800594. PMID: 31615600; PMCID: PMC6794991.

10
15 van der Schoor AS, Severin JA, van der Weg AS, Strepis N, Klaassen CHW, van den Akker JPC, Bruno MJ, Hendriks JM, Vos MC, Voor In 't Holt AF. The effect of 100% single-occupancy rooms on acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales and intra-hospital patient transfers: a prospective before-and-after study. Antimicrob Resist Infect Control. 2022 Jun 2;11(1):76. doi: 10.1186/s13756-022-01118-7. PMID: 35655322; PMCID: PMC9164559.

20
25 van der Schoor AS, Severin JA, van der Weg AS, Strepis N, Klaassen CHW, van den Akker JPC, Bruno MJ, Hendriks JM, Vos MC, Voor In 't Holt AF. The effect of 100% single-occupancy rooms on acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales and intra-hospital patient transfers: a prospective before-and-after study. Antimicrob Resist Infect Control. 2022 Jun 2;11(1):76. doi: 10.1186/s13756-022-01118-7. PMID: 35655322; PMCID: PMC9164559.

Module 5 – Beëindiging van isolatie en infectiepreventiemaatregelen

5 **Uitgangsvraag**

Wanneer kan een patiënt, bij wie eerder een BRMO is aangetoond, BRMO vrijverklaard worden (na welke tijd en/of onder welke omstandigheden)?

Inleiding

10 Patiënten die drager zijn van een BRMO worden in isolatie verpleegd om verspreiding naar andere personen te voorkomen. In het huidige beleid staat het kweekbeleid om isolatie te beëindigen tijdens het verblijf in een zorginstelling opgenomen. Echter is er onzekerheid over het uitblijven van rekolonisatie.

15 Wat het nog complexer maakt is, dat duur van dragerschap afhankelijk kan zijn van verschillende factoren, zoals antibiotica gebruik, ziektelast, type bacterie, infectiestatus, etc. Doordat het momenteel onduidelijk is na hoeveel tijd en/of kweken iemand BRMO vrijverklaard kan worden, is er veel praktijkvariatie tussen zorginstellingen wat betreft de afspraken over het beëindigen van isolatiemaatregelen en het ontlabellen van patiënten.

20 **Search and select**

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: when can a patient with ESBL-E, CRE or VRE be determined as ESBL-E-, CRE- or VRE-free (after how long or under which circumstances)?

- 25 P: patients in health care facilities infected with or with carriage of:
- (I) Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales (ESBL-E), or
 - (II) Carbapenem resistant Enterobacterales (ongeacht resistentie-mechanisme) (CRE), or
 - (III) Vancomycin resistant Enterococcus faecium (VRE)
- 30 I: a) determining duration of carriage
b) quantity and site of sampling
- C: *n/a*
- O: a) duration of carriage
b) number and site of sampling needed to determine end of carriage

35

Relevant outcome measures

The guideline development group considered duration of carriage as a critical outcome measure for decision making; and number and site of sampling needed to determine end of carriage as an important outcome measure for decision making.

40

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE-standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25), and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically

45

(patient) important difference

Search and select (Methods)

50 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 24-02-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 2823 hits. First, systematic reviews (SR) were selected if they reported on the duration of ESBL-E, CRE or VRE carriage and

infection. Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 5 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included. One SR reported on VRE (Shenoy, 2014) and one SR reported on ESBL and CRE (Bar-Yoseph, 2016). The search strategy of the systematic review of Shenoy (2014) was completed up to July 2012. The search strategy of the systematic review of Bar-Yoseph (2016) was completed up to November 2015.

Secondly, RCTs and observational studies were selected which reported on VRE and were published from 2012 onwards or which reported on ESBL and CRE and were published from 2015 onwards. 96 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 85 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 11 studies were included.

Finally, the search was updated on 18-09-2022 because a relevant article was published by Weterings (2022) after the initial search date. This search resulted in an additional 159 hits, resulting in another 2 (including Weterings 2022) studies that were included in our analysis. Overall, a total of 15 included studies were included (Bar-Yoseph, 2016; Shenoy, 2014; Choi, 2011; Davido, 2018; Haverkate, 2014; Jimenez, 2021; Lim, 2018; Nordberg, 2018; gedik, 2014; Lister, 2016; Miu, 2016; Overdevest, 2016; Sohn, 2013; Weterings, 2022; Wangchinda, 2022).

Results

Fifteen studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The summary of literature, results and evidence tables are included in [Appendix 3](#).

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuur ziet de werkgroep een grote spreiding van de duur van dragerschap van BRMO's. Dit wordt voor een deel verklaard door verschillen in de gebruikte diagnostische methodes om BRMO's aan te tonen, het aantal kweken en kweek locaties, en de intrinsieke eigenschappen van de verschillende bacteriën. Wel is duidelijk dat spontane dekolonisatie na enkele maanden vaak voor komt, maar dat een deel van de dragers jarenlang de BRMO's bij zich houden.

De literatuur laat zien dat meerdere kweken nodig zijn om betrouwbaar het einde van BRMO-dragerschap aan te tonen. De studies passen 1 tot 3 negatieve kweken toe om een patiënt ESBL/CRE negatief te verklaren, en 2 tot 5 negatieve kweken om een patiënt VRE negatief te verklaren. Wanneer een BRMO-drager ten onrechte als negatief wordt beschouwd, bestaat het risico dat door het opheffen van isolatiemaatregelen een uitbraak met deze BRMO ontstaat. De kans dat een patiënt terecht negatief is, wordt mede bepaald door de duur van dragerschap, en het aantal negatieve kweken. Omdat het bewijs niveau van de optimale timing en aantal kweken zeer laag is, doet de werkgroep haar aanbevelingen op basis van inzichten vanuit de literatuur, expert opinion, het risico van het type BRMO op verspreiding binnen een instelling en het veroorzaken van infecties die nauwelijks meer met antibiotica te behandelen zijn. Voor de onderbouwing van de sample sites verwijst de werkgroep naar de richtlijn [Laboratorium detectie Bijzonder resistente micro-organismen \(BRMO\)](#).

Voor ESBL-positieve Enterobacterales acht de werkgroep het zinvol om vanaf drie maanden na de eerste positieve kweek vervolgekweken af te nemen met het doel het einde van BRMO-dragerschap vast te stellen. De studie met het grootste aantal patiënten (Bar-Yoseph, 2016)

5 liet zien dat na 3 maanden 25% van de dragers spontaan gedekoloniseerd zijn. De werkgroep acht de impact van het onterecht negatief verklaren van de patiënt bij dit BRMO type het laagst. Daarom adviseert de werkgroep een einde van dragerschap vast te stellen op basis van 2 negatieve kweken afgenomen op verschillende dagen. Dit aantal kweken wordt het vaakst gebruikt in studies, en sluit ook het beste aan bij de huidige praktijk. Indien antibiotica zijn gegeven waar de bacterie gevoelig voor is, moet na het staken daarvan tenminste 48 uur gewacht worden met het afnemen van de eerste kweek.

10 Voor CRE rapporteert de studie van Bar-Yoseph, eveneens dat na 3 maanden 25% van de dragers spontaan gedekoloniseerd zijn. Oren et al. laat echter zien dat 45% van de CRE-dragers die een negatieve kweek hebben gehad, later toch weer CRE positieve kweken hadden. Aangezien de impact van verspreiding van CRE groot is, en het de ervaring van de werkgroep is dat ondanks eerdere negatieve kweken in het eerste jaar een persoon bij latere
15 vervolg kweken toch nog drager blijkt te zijn, adviseert de werkgroep een CRE-drager gedurende het eerste jaar na de laatste positieve kweek als positief te beschouwen ook al zijn er negatieve kweken. Na een jaar is de kans op het einde van dragerschap hoger, en kan het einde van dragerschap worden vastgesteld op basis van 2 negatieve kweken zoals bij ESBL-dragerschap. Omdat het risico van onterecht negatief verklaren blijft bestaan, adviseert de werkgroep kweken af te nemen in het jaar na beëindiging van dragerschap op
20 het moment dat de patiënt wordt opgenomen in een instelling bij opname.

Voor VRE geldt ook dat langdurig dragerschap vaak voorkomt. Daarnaast is het risico op verspreiding van VRE in instellingen hoog. Daarom adviseert de werkgroep, net als bij CRE, een drager gedurende het eerste jaar als positief te beschouwen, ook al zijn er negatieve
25 kweken. Fout negatieve kweekuitslagen komen bij VRE vaker voor dan bij resistente Enterobacterales. Volgens de huidige inzichten kan op basis van 5 negatieve kweken het einde van dragerschap het meest betrouwbaar (>=95%) worden aangetoond indien een aankweekmedium wordt gebruikt in de diagnostiek (Sinnige, 2015). De gevoeligheid van detectie van VRE kan verder worden verhoogd door gebruik te maken van moleculaire
30 diagnostiek, en een aankweek medium (Fonville, 2017). Indien zowel aankweek als PCR op de aankweek wordt gebruikt, adviseert de werkgroep op basis van 3 negatieve kweken het einde van VRE-dragerschap vast te stellen. Ook bij VRE adviseert de werkgroep kweken af te nemen in het jaar na beëindiging van dragerschap op het moment dat de patiënt wordt opgenomen in een instelling bij opname.

35 Overige BRMO's

Voor de meest onderzochte BRMO's ESBL, CPE en VRE is geen evidence gevonden voor timing en aantal kweken voor vaststelling van beëindiging van dragerschap van de ESBL, CPE
40 en VRE. Voor de overige BRMO's, groep II Enterobacterales met resistentie tegen aminoglycosiden + ciprofloxacin + cotrimoxazol, carbapenemase-producerende *P. aeruginosa* (CPPA) en CRAb zijn bij de werkgroep ook geen adequate studies bekend over deze vraagstellingen. Aangezien vanuit het veld wel behoefte is aan aanbevelingen voor deze BRMO's, hebben we dezelfde redenatie hiervoor doorgezet. Voor groep II Enterobacterales met resistentie tegen aminoglycosiden + ciprofloxacin + cotrimoxazol
45 verwachten we dat de duur van dragerschap en impact nagenoeg hetzelfde is als voor ESBL, en doen we de identieke aanbeveling als beschreven voor ESBL.

Voor CPPA, CRAb en *Candida auris* achten we de risico's en gevoeligheid van detectiemethodes vergelijkbaar met CRE, en geven we hetzelfde advies als voor CRE voor de
50 timing en het aantal kweken. Voor *Candida auris* zijn de optimale sample sites anders om einde van dragerschap vast te stellen, namelijk door een set van keel-, neus- en peri-anale

kweken met additionele swab van oksel en lies plus andere eerder positief bevonden locaties af te nemen (Meijer, 2022).

Kosten (middelenbeslag)

- 5 De werkgroep acht het zinvol om bij een BRMO-drager actief vervolgekweken af te laten nemen om het einde van BRMO-dragerschap aan te tonen. Indien het einde van BRMO-dragerschap is aangetoond, kunnen kosten van isolatiemaatregelen worden bespaard. Bovendien kunnen isolatiemaatregelen nadelig zijn voor de kwaliteit van zorg, en het welzijn van de patiënt. Daarom is het zinvol om te voorkomen, dat personen met
- 10 isolatiemaatregelen worden verpleegd die geen BRMO-drager meer zijn.

Langdurige zorg

- Zowel voor ziekenhuizen als voor de langdurige zorg geldt de aanbeveling dat het zinvol is om bij BRMO-dragers vervolgekweken af te nemen om einde van dragerschap vast te stellen.
- 15 Indien een patiënt langdurig drager is, kan de kweek frequentie om een patiënt negatief te verklaren worden bijgesteld: dit is maatwerk.
- In het jaar na BRMO-negatief verklaren kan overwogen worden om bij patiënten vervolgekweken af te nemen op het moment nadat ze een antibioticakuur hebben gehad, omdat door uitselectie een eventueel recidief dragerschap dan kan worden aangetoond.
- 20

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- De werkgroep verwacht dat de aanbeveling voor het bepalen van het einde van BRMO-dragerschap aanvaardbaar, haalbaar en implementeerbaar is, omdat aanbeveling deze aansluit op de huidige praktijk.
- 25

Aanbevelingen

Neem vervolgekweken af bij een BRMO-drager om het einde van BRMO-dragerschap aan te tonen. Kweken zijn niet betrouwbaar bij gebruik van antibiotica die de groei van de BRMO onderdrukken in de 48 uur voor afname.

ESBL en MDR Enterobacterales

- Bepaal het eind van ESBL en MDR Enterobacterales dragerschap op basis van 2 negatieve (peri-)rectale of faeces kweken, en indien van toepassing tevens van andere sampling sites waar de BRMO eerder is gevonden, afgenomen op verschillende dagen vanaf 3 maanden na laatste positieve kweek.

Carbapenem resistente Enterobacterales (CRE)

- Bepaal het eind van CRE-dragerschap op basis van 2 negatieve samples van rectum/perirectum/faeces, en indien van toepassing tevens van andere sampling sites waar de CRE eerder is gevonden, afgenomen op verschillende dagen vanaf 1 jaar na laatste positieve kweek.
- Neem vervolgekweken af indien een persoon in een instelling wordt opgenomen in het eerste jaar na beëindiging dragerschap om op recidieven te controleren.

Vancomycine Resistente Enterococcus Faecium (VRE)

- Bepaal het eind van VRE-dragerschap op basis van 5 negatieve samples van rectum/perirectum/faeces, en indien van toepassing tevens van andere sampling sites waar de VRE eerder is gevonden, afgenomen op verschillende dagen vanaf 1 jaar na eerste positieve kweek. Indien in de detectie gebruik wordt gemaakt van PCR en aankweek, zijn 3 negatieve samples voldoende.

- Neem vervolgwekken af indien een persoon in een instelling wordt opgenomen in het eerste jaar na beëindiging dragerschap om op recidieven te controleren.

Carbapenemase-producerende P. aeruginosa (CPPA) en carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex (CRAb)

- Bepaal het eind van CPPA en CRAb dragerschap op basis van 2 negatieve samples van rectum, en indien van toepassing tevens van andere sampling sites waar deze BRMO eerder is gevonden, afgenomen op verschillende dagen vanaf 1 jaar na laatste positieve kweek.
- Neem vervolgwekken af indien een persoon in een instelling wordt opgenomen in het eerste jaar na beëindiging dragerschap om op recidieven te controleren.

Candida auris

- Bepaal het eind van *Candida auris* dragerschap op basis van 2 negatieve samples van een set van keel-, neus- en (peri-)rectale kweken met additionele swab van oksel en lies plus andere eerder positief bevonden locaties, afgenomen op verschillende dagen vanaf 1 jaar na laatste positieve kweekset.
- Neem vervolgwekken af indien een persoon in een instelling wordt opgenomen in het eerste jaar na beëindiging dragerschap om op recidieven te controleren.

Literatuur

5 Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2016 Oct;71(10):2729-39. doi: 10.1093/jac/dkw221. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27317444.

10 Choi HE, Lee JH, Sim YJ, Jeong HJ, Kim GC. Predictors of prolonged vancomycin-resistant enterococci colonization in acute stroke patients admitted to an intensive care unit: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2021 Aug 13;100(32):e26913. doi: 10.1097/MD.00000000000026913. PMID: 34397929; PMCID: PMC8360475.

15 Davido B, Moussiegt A, Dinh A, Bouchand F, Matt M, Senard O, Deconinck L, Espinasse F, Lawrence C, Fortineau N, Saleh-Mghir A, Caballero S, Escaut L, Salomon J. Germs of thrones - spontaneous decolonization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Western Europe: is this myth or reality? Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Aug 13;7:100. doi: 10.1186/s13756-018-0390-5. PMID: 30123500; PMCID: PMC6090624.

20 Duployez C, Wallet F, Rouzé A, Nseir S, Kipnis E, El Kalioubie A, Dessein R, Loïez C, Le Guern R. Spontaneous decolonization during hospitalization in intensive care unit patients colonized by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales. J Hosp Infect. 2020 Nov;106(3):500-503. doi: 10.1016/j.jhin.2020.07.029. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32745588.

25 Evain S, Bourigault C, Juvin ME, Corvec S, Lepelletier D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae digestive carriage at hospital readmission and the role of antibiotic exposure. J Hosp Infect. 2019 May;102(1):25-30. doi: 10.1016/j.jhin.2019.02.002. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30769146.

30 Fonville JM, van Herk CMC, Das PHAC, van de Bovenkamp JHB, van Dommelen L. A Single Negative Result for *van* Quantitative PCR on Enrichment Broth Can Replace Five Rectal Swab

- Cultures in Screening for Vancomycin-Resistant Enterococci. *J Clin Microbiol.* 2017 Jul;55(7):2261-2267. doi: 10.1128/JCM.00258-17. Epub 2017 May 10. PMID: 28490489; PMCID: PMC5483929.
- 5 Haverkate MR, Derde LP, Brun-Buisson C, Bonten MJ, Bootsma MC. Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. *Intensive Care Med.* 2014 Apr;40(4):564-71. doi: 10.1007/s00134-014-3225-8. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24522879; PMCID: PMC3969519.
- 10 Jimenez A, Fennie K, Munoz-Price LS, Ibrahimou B, Pekovic V, Abbo LM, Martinez O, Rosello G, Sposato K, Doi Y, Trepka MJ. Duration of carbapenemase-producing Enterobacteriales carriage among ICU patients in Miami, FL: A retrospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2021 Oct;49(10):1281-1286. doi: 10.1016/j.ajic.2021.06.006. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34146625.
- 15 Jørgensen SB, Søråas A, Sundsfjord A, Liestøl K, Leegaard TM, Jenum PA. Fecal carriage of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* after urinary tract infection - A three year prospective cohort study. *PLoS One.* 2017 Mar 7;12(3):e0173510. doi: 10.1371/journal.pone.0173510. PMID: 28267783; PMCID: 20 PMC5340397.
- Kim YK, Chang IB, Kim HS, Song W, Lee SS. Prolonged Carriage of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Clinical Risk Factors and the Influence of Carbapenemase and Organism Types. *J Clin Med.* 2021 Jan 15;10(2):310. doi: 10.3390/jcm10020310. PMID: 33467637; 25 PMCID: PMC7830152.
- Kim YK, Song SA, Lee JN, Oh M, Jo KM, Kim HJ, Lee JH, Park J, Jang HJ, Kim HK, Kiem S. Clinical factors predicting persistent carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients with known carriage. *J Hosp Infect.* 2018 Aug;99(4):405-412. doi: 10.1016/j.jhin.2017.10.017. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111353.
- 30 Lim YJ, Park HY, Lee JY, Kwak SH, Kim MN, Sung H, Kim SH, Choi SH. Clearance of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) carriage: a comparative study of NDM-1 and KPC CPE. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Oct;24(10):1104.e5-1104.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2018.05.013. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29870856.
- 35 Meijer FJ, Voss A, Meis JF. *Candida auris*: huidige inzichten. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2022; 30: nr 2.
- 40 Nakai M, Oka K, Watanabe G, Kamei K, Tsukada N, Mori R, Nagaya M, Ukai Y, Morioka H, Tetsuka N, Iguchi M, Yagi T. Epidemiology and molecular characterization of fecal carriage of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriales among elderly residents in Japan. *J Infect Chemother.* 2022 Apr;28(4):569-575. doi: 10.1016/j.jiac.2021.12.033. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039227.
- 45 Nordberg V, Jonsson K, Giske CG, Iversen A, Aspevall O, Jonsson B, Camporeale A, Norman M, Navér L. Neonatal intestinal colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae-a 5-year follow-up study. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Sep;24(9):1004-1009. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.028. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29326011.
- 50

Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, Walensky RP, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014 Mar 31;14:177. doi: 10.1186/1471-2334-14-177. PMID: 24678646; PMCID: PMC4230428.

5

Sinnige JC, Willems RJ, Ruijs GJHM, Mascini E, Arends JP, Troelstra A, NVMM Guideline HRMO VRE. https://www.nvmm.nl/media/1049/2015_hrmo_vre.pdf.

Module 6 – Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

- 5
- Op welke wijze dient de organisatie van zorg ingericht te zijn om patiënten met BRMO de juiste zorg op de juiste plek te laten ontvangen?
 - Hoe kan surveillance ingezet worden om vroegtijdig verspreiding te detecteren?
 - Wat is het beleid bij verspreiding van BRMO, dus bij uitbraken in een zorginstelling?

Inleiding

10 Nederland staat bekend als een land waar veel minder BRMO voorkomt dan in veel andere landen in de wereld (Murray 2022, ECDC, 2021). De infectiepreventiemaatregelen om dit zo te houden zijn van oudsher vooral gericht op de ziekenhuissetting, maar met de inrichting van de ABR-zorgnetwerken, is de infrastructuur voor de keten brede aanpak van en aandacht voor BRMO neergezet.

15 Doel van deze module is het beschrijven van de randvoorwaarden in de organisatie van zorg bij patiënten met een BRMO (infectie/dragerschap vastgesteld of verdenking). Hierbij wordt aandacht besteed aan verantwoordelijkheden in de organisatie, communicatie tussen zorgprofessionals, surveillance van BRMO, en het beleid bij een epidemische verheffing.

20 Search and select

The WIP-guidelines '*bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)*', relevant international guidelines and relevant scientific articles were examined in order to answer the clinical question. No systematic literature analysis was performed for this clinical question. The working group made recommendations predominantly based on the previous WIP-guidelines and expert opinion.

25

Summary of literature

Not applicable.

30 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Organisatie

Verantwoordelijkheden en beleid

35 De bestuurder van een zorginstelling heeft de wettelijke plicht (Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg) goede, veilige zorg te leveren. Infectiepreventie is hier onderdeel van en dit wordt vaak vormgegeven door het instellen van een infectie(preventie)commissie, waarin infectiepreventiebeleid wordt vastgesteld. Het vastleggen van instelling brede afspraken m.b.t. de verantwoordelijkheden en taken rondom BRMO is belangrijk voor het bepalen van de juiste zorg op de juiste plek voor een patiënt met een BRMO, het adequaat detecteren, 40 bestrijden en voorkomen van een uitbraak. In het ziekenhuis zullen ten minste een arts-microbioloog en deskundige infectiepreventie betrokken zijn bij de directe invulling en uitvoering van het beleid. In verpleeghuizen of vergelijkbare zorginstellingen heeft de betrokkenheid van een arts-microbioloog en deskundige infectiepreventie ook de voorkeur, met name als het gaat over microbiologische inschattingen van risico's en nut en noodzaak 45 van aanvullende maatregelen. Een eventuele rol van een arts infectieziektebestrijding of specialist ouderengeneeskunde of behandelaar in deze setting moet in instelling brede afspraken worden vastgelegd.

50 Behoudens de onderwerpen die genoemd zijn in de voorgaande modules, moet in het instellingsbrede BRMO-beleid vastgelegd worden welke mogelijkheden er zijn voor diagnostiek en therapie buiten de eigen kamer van de patiënt en welke maatregelen dan

genomen moeten worden en welke maatregelen bezoek (of andere hulpverleners zoals begeleiders, vrijwilligers) moet nemen. In situaties waarin poliklinische zorg en klinische zorg door elkaar georganiseerd is, moeten duidelijke afspraken gemaakt worden waar welke maatregelen gelden.

- 5 Voor de individuele patiënt is het belangrijk dat bij het opstellen van het instelling brede BRMO-beleid rekening wordt gehouden met zorgbehoefte, gedrag, welzijn en eventuele woonsituatie van de patiënt, met name in zorginstellingen anders dan een ziekenhuis. Goede aandacht voor de consequenties van de maatregelen is noodzakelijk waarbij zoveel mogelijk het welzijn van de patiënt dient te worden geborgd zonder de gezondheid van
10 anderen in gevaar te brengen. Informeer ook de patiënt over zijn/haar BRMO-dragerschapstatus, zodat de patiënt bij kan dragen aan optimale naleving hiervan. Maatwerk kan dan nodig zijn, waarbij afstemming tussen zorgverleners en/of behandelaars en deskundigen infectiepreventie met kennis van de patiëntenpopulatie essentieel is.

15 Communicatie tussen zorgprofessionals

Communicatie van gegevens betreffende de BRMO-status van de patiënt gebeurt in overeenstemming met [Algemene Verordening Gegevensbescherming \(AVG\)](#) zodat persoonsgegevens op de juiste wijze worden verwerkt en beschermd.

- 20 BRMO-dragerschap moet in het medisch en verpleegkundig dossier van de patiënt worden vermeld (labelen). Ook moet duidelijk zijn of de patiënt in een opvolgtraject zit en, als dat het geval is, wie dat coördineert.

Het tijdig aankondigen van BRMO-dragerschap aan de navolgende

behandelaar/zorgorganisatie (inclusief thuiszorg) is essentieel. Dit vindt in principe plaats vóór het moment van overplaatsing (ontslag/verwijzing), zodat de ontvangende

- 25 zorgverlener in staat wordt gesteld om tijdig de juiste preventieve maatregelen te nemen. Het is belangrijk om ook de BRMO-dragende patiënt (of zijn vertegenwoordiger) goed te informeren. Het is wenselijk dat de instelling/zorgorganisatie informatiefolders over BRMO beschikbaar stelt. Specifiek aandachtspunt is de communicatie over (nagekomen)

- 30 kweekuitslagen: de aanvrager van de kweek is eindverantwoordelijk voor communicatie over de kweekuitslag naar de patiënt en zijn navolgende hoofdbehandelaar. Hierbij hoort ook het communiceren over nagekomen kweekuitslagen, zo spoedig mogelijk nadat de uitslag bekend is. De handreiking Landelijke-Transmurale-Werkafspraken, welke ontwikkeld is door 9 ABR zorgnetwerken, kan gebruikt worden door zorgorganisaties en zorgverleners bij optimaliseren en implementeren van transmurale overdracht bij BRMO. Hierin staan drie
35 veel voorkomende situaties uitgewerkt van transmurale cliëntoverdracht, waarbij sprake is van infectie of dragerschap met een BRMO.

Beleid bij epidemische verheffing

- 40 Van een epidemische verheffing of uitbraak kan sprake zijn als bij twee of meer patiënten met dezelfde BRMO, bij voorkeur bevestigd met een moleculaire typeringsmethode, een epidemiologische link aanwezig is. In plaats van een BRMO kan het ook een plasmide betreffen met een bijzonder resistentiemechanisme, waarvoor in gespecialiseerde centra ook analyse kan worden ingezet. Van een epidemiologische link is sprake als de
45 patiënten/cliënten een verband hebben in tijd en plaats, en/of een gemeenschappelijke bron in de zorginstelling hebben. Er is daarbij geen gemeenschappelijke bron aan te wijzen buiten de zorginstelling. Een arts-microbioloog stelt vast dat er sprake is van een uitbraak.

Het meest optimale beleid bij een uitbraak hangt af van de soort BRMO, patiëntenpopulatie en het type zorginstelling. Wel zijn er een aantal algemene uitgangspunten te noemen die

- 50 bijdragen aan een succesvolle bestrijding van een uitbraak:

Op het moment dat een uitbraak wordt gedetecteerd of zeer waarschijnlijk wordt geacht (bijvoorbeeld bij een tweede bevinding van een Candida auris op een afdeling) wordt een uitbraakmanagement team geformeerd (outbreak management team, OMT). In het OMT moeten ten minste zitting hebben:

- 5
 - arts-microbioloog
 - deskundige infectiepreventie
 - leidinggevende met beslissingsbevoegdheid
 - specialist ouderengeneeskunde (verpleeghuis)
 - arts infectieziektebestrijding (verpleeg-, verzorgingshuizen en thuiszorginstellingen)
- 10 Afhankelijk van de situatie en setting kan het OMT uitgebreid worden met:
 - een vertegenwoordiger van het management
 - de medisch verantwoordelijke van de betrokken afdeling(en)
 - een medewerker die is belast met de uitvoering van de dagelijkse werkzaamheden op de betrokken afdelingen(en)
- 15
 - Bedrijfsarts (MRSA)
 - persvoorlichter/communicatieadviseur
 - leidinggevende van de facilitaire dienst

Het OMT coördineert de uitbraakbestrijding en besluit tot aanvullende

- 20 infectiepreventie maatregelen, die bovenop bestaande infectiepreventie maatregelen worden ingezet. Concreet komt dit voor het OMT neer op onder meer de volgende taken:
 - Het voor de specifieke uitbraak vaststellen van verantwoordelijkheden, zoals deze ook, in algemene termen, in het instelling brede beleid staan beschreven.
 - Het instellen van de additionele infectiepreventie maatregelen zoals:
 - 25
 - isolatie van patiënten (type, evt. cohort);
 - bron- en contactonderzoek (zie ook [module 4](#)); bij een uitbraak: voer contactonderzoek uit bij alle patiënten die op de afdeling zijn verpleegd, minimaal sinds de 1e dag van de veronderstelde besmettelijke periode.
 - het maken van afspraken over het al dan niet sluiten van de afdeling waar de patiënt met BRMO verbleef of het instellen van een opnamestop;
 - 30
 - aanpassing van het empirisch antibioticabeleid
 - reiniging en desinfectie
 - audits op specifieke handelingen in de zorg
 - Communiceren binnen en buiten de eigen organisatie:
 - 35
 - verslagleggen van de epidemie;
 - rapportage aan de Raad van Bestuur van de zorginstelling;
 - op indicatie melding van de BRMO conform de Wet Publieke Gezondheid;
 - melden aan GGD en eventueel Signaleringsoverleg Zorginstellingen / Antimicrobiële Resistentie (SO-ZI/AMR);
 - 40
 - eventueel melden aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd;
 - communicatie met zorginstellingen waarnaar patiënten eventueel worden overgeplaatst.

Ten aanzien van aanvullende maatregelen:

- 45 Bij het nemen van de aanvullende infectiepreventie maatregelen kan men de patiënten indelen in drie categorieën, wat kan helpen in een gestructureerde aanpak:
 - BRMO-positieve patiënten;
 - contactpatiënten met nog onbekende uitslag van het contactonderzoek (BRMO verdachte patiënten);

- contactpatiënten die aangetoond BRMO-negatief zijn en nieuw opgenomen patiënten.

5 Stel bij aanhoudend nieuwe, onverwachte BRMO-positieve patiënten periodieke screening van patiënten in (één- of tweemaal per week), tot de situatie onder controle is.

10 Omgevingsonderzoek voor het opsporen van BRMO is niet geïndiceerd, tenzij er aanwijzingen zijn dat er een gemeenschappelijke bron in de omgeving is voor de BRMO in de zorginstelling. Ook als de uitbraakmaatregelen niet resulteren in beheersing van de epidemie kan het opsporen van reservoirs van BRMO in de omgeving met microbiologisch onderzoek worden overwogen. Bedenk dat het vaak lastig is om te bepalen of de besmette omgeving de oorzaak dan wel het gevolg is van de besmette patiënten.

15 Bij een persisterende bron in de omgeving, die men niet kan elimineren, moet gezocht worden naar methodes om het risico van verspreiding vanuit het reservoir naar de patiënt zo veel mogelijk te reduceren. Om te controleren of dit het geval is, zal een aanvullende surveillance van patiënten opgezet moeten worden.

20 Bij sommige uitbraken van BRMO, kunnen ook andere species een rol spelen als er transmissie is van mobiele genetische elementen. Een voorbeeld is een uitbraak met een VIM-positieve *P. aeruginosa*, waarbij het VIM-gen (een carbapenemase gen) op eenzelfde mobiel genetisch element gezien wordt van een *P. alcaligenes* (Buchler, 2022). In dat geval kan de VIM-positieve *P. alcaligenes* ook als BRMO beschouwd worden.

25 Ten aanzien van communicatie binnen en buiten de eigen organisatie:
Een uitbraak heeft vaak grote consequenties. Er moet rekening gehouden worden met extra kosten, (o.a. personeel, materiaal, sluiting van een (deel van een) afdeling, diagnostiek), onrust, mogelijke veranderingen in de woonsituatie voor betrokkenen en zelfs reputatieschade. Hierbij is een goede communicatie en betrokkenheid van het bestuur van de zorginstelling noodzakelijk. In verband met de mogelijk hoge kosten van een BRMO uitbraak kunnen instellingen in de langdurige zorg onder voorwaarden aanspraak maken op een [vergoedingsregeling van de Nederlandse Zorgautoriteit \(NZa\)](#). Sinds 2018 is deze regeling ook toegankelijk voor de gehandicaptenzorg en GGZ.

35 In het kader van epidemiologie en de mogelijkheid tot uitbraakmanagement op regionaal/landelijk niveau dient bij een uitbraak melding te worden gedaan volgens de geldende meldingscriteria. Zorginstellingen zijn verplicht om calamiteiten, zoals omschreven in de Kwaliteitswet zorginstellingen, te melden aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Als het gaat om uitbraken veroorzaakt door Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRMO) dringt de IGJ er vanuit preventief oogpunt op aan dat deze uitbraken al in een vroeg stadium worden gemeld aan het [SO-ZI/AMR](#). Meldingen kunnen ook worden ingebracht via het [Meldpunt voor Uitbraken Infectieziekten & BRMO \(MUIZ\)](#). De gegevens van een uitbraak kunnen doorgestuurd worden naar het SO-ZI/AMR, indien de melder in het meldsysteem van MUIZ aanvinkt dat daar toestemming voor wordt gegeven.

45 Surveillance van BRMO *Nationaal*

50 De nationale surveillance ten aanzien van BRMO richt zich op dit moment op carbapenemase-producerende Enterobacterales en *Pseudomonas aeruginosa*. Het RIVM typeert kosteloos één isolaat per species per patiënt. Het is ook mogelijk om in het eigen laboratorium gegenereerde whole genome sequence data aan het RIVM door te geven ten

bate van deze surveillance. Deze surveillance is een belangrijk instrument om verspreiding tussen zorginstellingen of eventueel buiten zorginstellingen te herkennen.

Regionaal

- 5 Op regionaal niveau wordt een actieve participatie van arts-microbioloog en deskundige infectiepreventie verwacht in de ABR-zorgnetwerken. Het delen van informatie over verspreiding in de eigen zorginstelling kan helpen verspreiding tussen instellingen te voorkomen of eerder te detecteren. De webapplicatie [Meldpunt voor Uitbraken Infectieziekten & BRMO \(MUIZ\)](#) kan gebruikt worden om deze informatiedeling te faciliteren (Tjon-A-Tsien, 2020).
- 10

Voor ziekenhuizen

- 15 Met de huidige risico-inventarisatie zal niet elke BRMO-drager (tijdig) geïdentificeerd worden in het ziekenhuis. Het is echter van belang verspreiding tijdig te herkennen. Het is de taak van de arts-microbioloog en de deskundige infectiepreventie om hier een systeem voor in te richten. Naast het bijhouden van BRMO uit klinische kweken en routine screeningskweken, met het uitzoeken van mogelijke epidemiologische linken en zo nodig typeren, zijn er verschillende mogelijkheden, waaronder:
- Punt Prevalentie Onderzoek, waarbij alle op dat moment aanwezige opgenomen patiënten in een ziekenhuis worden gescreend op BRMO.
 - Het screenen van alle patiënten die langer dan bijvoorbeeld 7 of 10 dagen opgenomen zijn in het ziekenhuis.
- 20

- 25 In de huidige richtlijn worden niet alle resistente micro-organismen aangewezen als BRMO. Het is niet ondenkbaar dat sommige resistente micro-organismen in de toekomst toch binnen de criteria genoemd in [module 2](#) vallen en als BRMO beschouwd moeten worden. De verwachting is dat dit als eerste in ziekenhuizen opgemerkt zal worden. De arts-microbioloog heeft hierin een signalerende taak. Te denken valt aan: plasmid-gemedieerde colistine-resistente Gram-negatieve staven of linezolid-resistente *Staphylococcus aureus*.
- 30

- 35 De plasmidaal ampC-producerende *Klebsiella* spp (m.u.v. *K. aerogenes*), *E. coli* en *P. mirabilis* zijn nu ook niet aangewezen als BRMO. Surveillance hiervoor is echter aangewezen, dit kan bijvoorbeeld door te kijken naar isolaten van deze species met een cefotaxim en/of ceftazidim MIC ≥ 8 ug/ml en die tevens ESBL-negatief zijn. Voor verdere aanbevelingen ten aanzien van laboratoriumdetectie verwijst de werkgroep naar de richtlijn [Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro-organismen \(BRMO\)](#)

Langdurige zorg

- 40 Met de huidige risico-inventarisatie zal niet elke BRMO-drager (tijdig) geïdentificeerd worden in de langdurige zorg. Ook worden er doorgaans minder kweken afgenomen bij verpleeghuisbewoners dan bij patiënten in het ziekenhuis. Het is echter van belang verspreiding tijdig te herkennen. In verpleeghuizen kan adequate surveillance opgezet worden door middel van een periodiek Punt Prevalentie Onderzoek (PPO).

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 45 Het voorkomen van verspreiding van BRMO in een zorginstelling hoort bij het leveren van veilige zorg en past in de huidige wettelijke kaders. Bron- en contactonderzoek levert inzicht op in de verspreiding van betreffende BRMO. Door het uitvoeren van een bron- en contactonderzoek worden BRMO tijdig opgespoord en wordt verdere verspreiding onder patiënten/cliënten voorkomen. Daarbij kunnen additionele infectiepreventiemaatregelen bijdragen aan het voorkomen van verdere verspreiding. Deze aanvullende maatregelen
- 50

kunnen een vaak kortdurend, maar heftige impact hebben op de patiënten en de zorg, maar het te laat of niet instellen van maatregelen wordt gezien als calamiteit. Een voorbeeld hiervan is de Oxa-48 uitbraak in Maastricht ziekenhuis in 2010-2011 (Lemstra, 2012).

5 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De risico's van antibioticaresistentie zijn groot. De kans bestaat dat infecties met BRMO onbehandelbaar worden, leidend tot chronische infecties met grote ziektelast of de dood. Transmissie van BRMO tussen individuen heeft nadelige effecten, niet alleen voor het individu maar ook voor zorgorganisaties (Wijnakker, 2020). De patiëntveiligheid kan in gevaar komen en er ontstaan risico's op uitbraken binnen zorgorganisaties. Dit kan gepaard gaan met hoge kosten. Tenslotte kan een toename van BRMO ingrijpende gevolgen hebben voor het empirische antibioticabeleid.

Kosten (middelenbeslag)

15 Bron- en contactonderzoek en surveillance uitvoeren betekent kweken afnemen en typeren. Dit geeft kosten qua materialen en middelen. De gevolgen van het niet uitvoeren van een bron- en contactonderzoek of gedegen surveillance kan mogelijk resulteren in verdere verspreiding van een BRMO of een epidemische verheffing. Dit kan uiteindelijk hogere zorgkosten veroorzaken doordat (afhankelijk van het type BRMO) infecties bij nabije
20 contacten mogelijk moeizaam te behandelen zijn en gepaard kunnen gaan met een hogere ziektelast, intraveneuze behandeling of langere opnameduur (Moller, 2017).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

25 De werkgroep verwacht dat de aanbeveling met betrekking tot organisatie van zorg, communicatie tussen zorgprofessionals, beleid bij epidemische verheffing en surveillance aanvaardbaar, haalbaar en implementeerbaar is, omdat deze aanbevelingen aansluiten op de huidige praktijk.

Aanbevelingen

Voldoe bij het toepassen van het BRMO-beleid in de zorginstelling aan de volgende voorwaarden:

Organisatie

- Leg schriftelijk vast wie verantwoordelijk is voor de uitvoering van de aanbevelingen in deze richtlijn omtrent informeren van de patiënt, instellen en opheffen van infectiepreventiemaatregelen, initiëren van contactonderzoek, uitbraakmanagement en informeren van derden.

Communicatie tussen zorgprofessionals

- Zorg voor vermelding van BRMO-status in het verpleegkundig en medisch dossier (labelen).
- Leg vast of een patiënt in een opvolgsysteem zit ten aanzien van de BRMO-status en, als dat het geval is, wie dit coördineert.
- Stel bij overplaatsing van een patiënt de ontvangende instelling, waaronder de betrokken zorgverleners/ behandelaar(s) op de hoogte van de BRMO status en informeer tevens andere betrokkenen in de zorgketen zoals de huisarts, thuiszorg en ambulancedienst. Meld ook wanneer een patiënt een verhoogd risico op BRMO-dragerschap heeft of onderdeel is van een contactonderzoek.

Beleid bij epidemische verheffing

- Laat een Outbreak Management Team (OMT) bij elkaar komen.

- De taken van het OMT zijn ten minste: het bekrachtigen van verantwoordelijkheden, besluiten tot aanvullende infectiepreventiemaatregelen, communicatie in- en extern, waaronder zo nodig melden aan externe instanties.

Sluit een (deel van een) afdeling voor nieuwe opnames als er sprake is van een ongecontroleerde BRMO-transmissie om zo de keten van transmissie te doorbreken.

Surveillance

- Deel informatie over verspreiding van BRMO in de zorginstelling nationaal en regionaal, conform vigerende afspraken.
- Richt een systeem in voor de zorginstelling om verspreiding van BRMO vroegtijdig te herkennen.

Literatuur

- Büchler AC, Wüthrich D, Wicki Jauslin M, Egli A, Widmer AF. Nosocomial transmission of a blaVIM-2 carbapenemase integron between isolates of two different *Pseudomonas* species. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022 Feb;43(2):245-247. doi: 10.1017/ice.2021.39. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33602379.
- 5
- ECDC 2021, European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
- 10
- Murray CJL et al., Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
- 15
- Rapport van commissie Lemstra - "Oog voor het onzichtbare" Onderzoek naar de uitbraak van de *Klebsiella Oxa-48* bacterie in het Maasstad Ziekenhuis Rotterdam.
https://www.medischcontact.nl/default-tonen-op/rapport_lemstra.pdf.htm
- 20
- Mollers M, Lutgens SP, Schoffelen AF, Schneeberger PM, Suijkerbuijk AWM. Cost of Nosocomial Outbreak Caused by NDM-1-Containing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands, October 2015-January 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017 Sep;23(9):1574-1576. doi: 10.3201/eid2309.161710. PMID: 28820386; PMCID: PMC5572861.
- 25
- Tjon-A-Tsien, A. Uitbraak van een infectieziekte? Deel informatie. *Medische Contact.* 2020 jan: 24-26
- 30
- Wijnakker R, Lambregts MMC, Rump B, Veldkamp KE, Reis R, Visser LG, de Boer MGJ. Limited multi-drug resistant organism related stigma in carriers exposed to isolation precautions: an exploratory quantitative questionnaire study. *J Hosp Infect.* 2020 Sep;106(1):126-133. doi: 10.1016/j.jhin.2020.06.034. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628981.

Bijlage 1 Literatuursamenvatting Module 1b (Enterobacterales met plasmidaal *ampC*)

Summary of literature

5 Description of studies

Arena (2013) conducted an observational cohort study describing a large and long-lasting Neonatal Intensive Care Unit (NICU) outbreak caused by expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* (ESCRKP) producing the FOX-7 enzyme which is an amp-C-type beta-lactamase, as well as the measures adopted to control the outbreak.

10 Microbiological data were obtained from retrospective analysis of the clinical microbiology laboratory database. Identification of the isolates to the species level and antibiotic susceptibility testing were performed with the Vitek-2 automated system. MICs of selected antibiotics (imipenem, meropenem, ertapenem, cefepime, ceftaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, piperacillin-tazobactam, and tigecycline) were confirmed with
15 Etest strips. Susceptibility testing results were interpreted according to the criteria proposed by EUCAST. Genotyping was done by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) of genomic DNA and Multilocus sequence typing (MLST). Outcomes of the study were genotypes found and control measures used to eliminate the outbreak.

20 Diestra (2011) conducted a study describing nosocomial infections caused by different clusters of AmpC-producing *K. pneumoniae* isolates between June 2007 and January 2008 at Granollers Hospital (Barcelona, Spain). This is a medical referral centre with 297 acute-care beds, 22 intensive-care beds and an average of 17 161 admissions per year. In June 2007, the Microbiology and Infectious Diseases Department reported the detection of five
25 nosocomial *K. pneumoniae* cefotaxime-resistant and ceftazidime-resistant isolates and investigated a potential outbreak. MICs were determined and suspected isolates were analysed by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) patterns and Multilocus sequence typing. Outcomes of the study were genotypes found and control measures used to eliminate the outbreak.

30 Ohana (2006) conducted a case-control study describing the difficulties associated with the spread of a *Klebsiella pneumoniae* strain producing plasmid encoded AmpC in the Raymond Poincaré Hospital. The epidemic ACC-1-producing *K. pneumoniae* (ACC-1-Kp) strain was isolated and identified from clinical and screening samples. Cases were defined as patients
35 who had stayed in the physical medicine and rehabilitation units (PMRU) and gave at least one clinical sample and/or rectal swab positive for ACC-1-Kp. Healthcare-associated infections were classified according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention. All cases admitted into the PMRU between 1 January and 30 June 2000, except the index case, were included. Three to five control patients, who were not colonized or
40 infected with ACC-1-Kp but who were hospitalized at the same time in the same room or in adjacent rooms and chosen at random (excluding patients in single rooms), were matched to the cases. Univariable analysis and multivariable logistic regression analysis was used to identify risk factors for acquiring ACC-1-Kp. Outcomes of the study were risk factors for acquiring ACC-1-Kp and control measures used to eliminate the outbreak.

45

Results

Outbreak

Description of outbreak

50 Arena (2013) reported an outbreak of ESCRKP in the NICU of Siena University Hospital during the period of February 2008 to April 2010. The outbreak involved a total of 127 neonates, who were either infected (n=28) or colonized (n=99) by ESCRKP during hospital admission.

Of the total of 127 isolates obtained during the outbreak period, 92 (80 from colonized and 12 from infected patients) were available for further microbiological investigations. PFGE genotyping of the 92 isolates revealed four major profiles (named A (n=24), B (n=57), C (n=10), and D (n=1)). MLST analysis showed that isolates of PFGE types A and B belonged to ST14, while isolates of PFGE type C belonged to ST26. All PFGE type A, B, and C isolates yielded positive results for disk potentiation tests with cefotaxime and ceftazidime plus APB, indicating the production of an AmpC-type β -lactamase, while being negative for ESBL production. Molecular analysis revealed the presence of TEM-1 and FOX-7 β -lactamase-encoding genes in all of the isolates. The single PFGE type D isolate was positive for ESBL production and negative in the disk potentiation test.

Diestra (2011) reported an outbreak at Granollers Hospital, Barcelona, Spain. Between June 2007 and January 2008, a total of 2885 Enterobacteriales isolates were obtained from 2459 patients consecutively admitted to Granollers Hospital. Of these, 26 *K. pneumoniae* isolates (corresponding to 26 patients) showed resistance, by the disk diffusion method, to amoxicillin– clavulanic acid, ceftazidime, cefotaxime, ceftazidime and aztreonam, and were susceptible to carbapenem according to CLSI breakpoints indicating production of an AmpC enzyme.

The 26 isolates were obtained from 17 male and nine female patients with mean ages of 60 and 75 years, respectively. One of the patients was transferred from another hospital, three patients had community-acquired infection or colonization with no relation to our hospital, and the other 23 patients were inpatients or patients related to healthcare facilities. β -Lactamase genes were characterized by PCR and sequenced. The results revealed that *bla*DHA-1 was present in all 26 isolates. The clonal relationships between *K. pneumoniae* clinical isolates were analysed by comparing pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) profiles of genomic DNA. A total of 11 major patterns were obtained among the 26 *K. pneumoniae* isolates; five of them were clusters with seven isolates (A), four isolates (B) or three isolates (C, E and J). The remaining patterns (F, G, H, I and K) were only observed in single isolates. The 11 PFGE patterns corresponded to different *K. pneumoniae* sequence types (STs): PFGE A, B and C belonged to ST17, D to ST13, E to ST427, F and G to ST416, H to ST37, I to ST440, J to ST326, and K to ST428.

Ohana (2006) reported an outbreak of ACC-1-Kp at Raymond Poincaré Hospital, a 410-bed teaching hospital admitting patients with motor impairment. The outbreak occurred in a 22-bed PMRU (11 bedrooms including three private rooms) that admits patients with spinal cord injury (SCI). The index case was a 26-year-old patient who was transferred from Tunisia to the PMRU in late September 1999. In January 2000, four months after admission of this case, a second case was identified. The epidemic subsequently developed in the PMRU and spread to other hospital departments following transfers of positive patients from the PMRU. In total, there were 40 cases between September 1999 and December 2002 (incidence of 2.40/1000 patient-days). The majority of cases (31/40; 77%) were identified in the PMRU and the remaining cases (9/40; 23%) were identified after transfer from the PMRU to other hospital units.

45 *Infection control measures*

Arena (2013) reported that routine infection control practices in the NICU included (i) surveillance nasopharynx and rectal swab cultures to detect colonization by Gram negative pathogens and fungi, performed on a weekly basis for all inpatients in the intensive care section, and (ii) environmental cultures from incubators, sinks, and endotracheal suctioning systems to detect the presence of microbial pathogens, performed on a weekly basis. Additional infection control measures aimed at reinforcing infection control practices to

eliminate the outbreak consisted of (i) provision of alcohol-based hand rub bottles in two sizes (500 ml [at fixed positions] and 100 ml [portable]) in the ward since April 2008), (ii) extension of the surveillance nasopharynx and rectal swab cultures for detection of ESCRKP to all inpatients, on a weekly basis for 3 months, since January 2009, (iii) supplementary training for all healthcare workers, conducted in four internal meetings and aimed at increasing awareness of the problem and of known risk factors and educating workers about the infection control practices to be reinforced, including contact precautions and hand hygiene (alcohol-based hand rub use), in June 2009, (iv) use of reminders (posters) placed in the workplace since June 2009, and (v) performance of cross-sectional screening, using rectal swab cultures, for intestinal colonization by ESCRKP among NICU healthcare workers. There were no changes in the usual cleaning practices adopted in the unit. Significant reduction in new cases was observed starting in October 2009, i.e., 3 months after completion of the infection control intervention. A complete absence of new cases was achieved in May 2010.

Diestra (2011) reported that standard infection prevention measures included contact precautions for all *K. pneumoniae* AmpC-positive patients and their environments, and an internal combined hand hygiene and antibiotic policy. Additional control measures consisted of isolation in single rooms to contain the outbreak.

Ohana (2006) reported that standard hygiene precautions and measures against MDR bacteria, including handwashing and wearing gloves and a gown, had been in force in the PMRU for many years before the first case. As long-term enforcement of a strict isolation policy is contrary to a rehabilitation program that requires unrestrained patient movement, other measures were adopted: (a) ACC-1-Kp carriers were cohorted in the same bedrooms or placed in single rooms; (b) shower beds and shower chairs were replaced; (c) environmental cleaning procedures were revised; and (d) an alcohol-based hand rub was used systematically for all care, including self-care by the patients (self-probing) and was made available in the re-education services. These measures cause the number of new cases to fall sharply despite the continuing presence of carriers.

Conclusions

No GRADE	<p>Outbreak</p> <p>Plasmid AmpC beta-lactamase producing, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, sporadically cause hospital outbreaks in the absence of additional infection prevention measures</p> <p><i>Sources: Arena, 2013; Diestra, 2011; Ohana, 2006</i></p>
---------------------	--

No GRADE	<p>No evidence was found for plasmid AmpC beta-lactamase producing, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i> and <i>Proteus mirabilis</i>, causing hospital outbreaks in the absence of additional infection prevention measures</p> <p><i>Sources: -</i></p>
---------------------	---

Evidence tables Module 1b

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])

5

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Arena (2013)	<p><u>Type of study:</u> Cohort study</p> <p><u>Setting and country:</u> Italy, hospital</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> No conflicts of interest reported</p> <p>Study is supported by grants from FP7 projects TEMPOTEST-QC (grant HEALTH-2009-241742) and EvoTAR (grant HEALTH-F3-2011-2011-282004)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients positive for ESCRKP from a nonsterile site (e.g., from a nasopharyngeal or rectal swab) or normally sterile site (e.g., from a central venous catheter [CVC], blood, or cerebrospinal fluid).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not fulfilling inclusion criteria</p> <p><u>N total at baseline:</u> N=127 patients N=28 infected N=99 colonized</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Additional infection control measures</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Standard infection prevention measures</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> No incomplete outcome data.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outbreak</u></p> <p><u>Infection control measures</u></p>	<p>The authors conclude that that AmpC type enzyme-producing strains can cause large outbreaks with significant morbidity and mortality effects.</p> <p>Control of the outbreak was related to reinforcement of infection control measures based on increased awareness of the problem, hand hygiene reliance, and encouragement of alcohol-based hand rub use by health care workers</p>

		Groups comparable at baseline? Not applicable					
Diestra (2011)	<p><u>Type of study:</u> Cohort study</p> <p><u>Setting and country:</u> Spain, Hospital</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> No conflicts of interest reported</p> <p>Study is supported by Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III – FEDER, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients admitted to Granollers Hospital between June 2007 and January 2008, who tested positive for K. pneumoniae</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not fulfilling inclusion criteria</p> <p><u>N total at baseline:</u> N=2459 patients tested N=26 positive for K. pneumoniae</p> <p>Groups comparable at baseline? Not applicable</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Additional infection control measures</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Standard infection prevention measures</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> No incomplete outcome data.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outbreak</u></p> <p><u>Infection control measures</u></p>	<p>The authors conclude that community clones entered the hospital and spread by cross-infection. The small number of patients per cluster was probably attributable to the infection control programme in place in the centre.</p>
Ohana (2006)	<p><u>Type of study:</u> Cohort study</p> <p><u>Setting and country:</u> France, physical medicine and rehabilitation</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients who had stayed in the PMRU and gave at least one clinical sample and/or rectal swab</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Additional infection control measures</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Standard infection prevention measures</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outbreak</u></p> <p><u>Infection control measures</u></p>	<p>The authors conclude that the outbreak was only controlled after the introduction of rigorous patient placement (i.e. single</p>

	<p>unit</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The study does not include a statement on funding or conflicts of interest</p>	<p>positive for ACC-1-Kp. Healthcare-associated infections were classified according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not fulfilling inclusion criteria</p> <p><u>N total at baseline:</u> n=40 cases</p> <p>Groups comparable at baseline? Not applicable</p>			<p>No incomplete outcome data.</p>		<p>rooms or cohorting in the same room), while allowing the patients to have free access to the various technical services (e.g. physiotherapy and occupational therapy) and living spaces necessary for re-education</p>
--	---	--	--	--	------------------------------------	--	---

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

5

10

Risk of bias tables Module 1b

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Author, year	Selection of participants Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Exposure Can we be confident in the assessment of exposure?	Outcome of interest Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Confounding-assessment Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Confounding-analysis Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Assessment of outcome Can we be confident in the assessment of outcome?	Follow up Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Co-interventions Were co-interventions similar between groups?	Overall Risk of bias
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Arena (2013)	<i>Definitely yes</i> Reason: data and samples were collected among all cases from February 2008 to April 2010	<i>Definitely yes</i> Reason: testing was performed similar in all experiments	<i>Definitely yes</i> Reason: the outcome measure resulted from transmission of index patients	<i>Definitely yes</i> Reason: testing was performed similar in all experiments	<i>Not applicable</i>	<i>Definitely yes</i> Reason: Quantitative and genotyped outcome measures were used.	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	Low
Diestra (2001)	<i>Definitely yes</i> Reason: Data and samples were collected between June 2007 and January 2008, from patients	<i>Definitely yes</i> Reason: testing was performed similar in all experiments	<i>Definitely yes</i> Reason: the outcome measure resulted from transmission of index patients	<i>Definitely yes</i> Reason: testing was performed similar in all experiments	<i>Not applicable</i>	<i>Definitely yes</i> Reason: Quantitative and genotyped outcome measures were used.	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	Low

	consecutively admitted to Granollers Hospital.								
Ohana (2006)	<i>Definitely yes</i> Reason: All cases admitted into the PMRU between 1 January and 31 december 2002 were included	<i>Definitely yes</i> Reason: testing was performed similar in all experiments	<i>Definitely yes</i> Reason: the outcome measure resulted from transmission of index patients	<i>Definitely yes</i> Reason: testing was performed similar in all experiments	<i>Not applicable</i>	<i>Definitely yes</i> Reason: Quantitative and genotyped outcome measures were used.	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	Low

Table of excluded studies Module 1b

Reference	Reason for exclusion
Estaleva CEL, Zimba TF, Sekyere JO, Govinden U, Chenia HY, Simonsen GS, Haldorsen B, Essack SY, Sundsfjord A. High prevalence of multidrug resistant ESBL- and plasmid mediated AmpC-producing clinical isolates of Escherichia coli at Maputo Central Hospital, Mozambique. BMC Infect Dis. 2021 Jan 6;21(1):16. doi: 10.1186/s12879-020-05696-y. PMID: 33407206; PMCID: PMC7789290.	O does not meet PICO
Ko WC, Lee HC, Yan JJ, Wu JJ, Chang CM, Wu CJ, Lee NY, Chen PL, Lee CC. Clonal spread of Klebsiella pneumoniae producing CMY-2 AmpC-type beta-lactamase in surgical intensive care units. J Microbiol Immunol Infect. 2009 Dec;42(6):479-87. PMID: 20422132.	O does not meet PICO
Singtohin S, Chanawong A, Lulitanond A, Sribenjalux P, Auncharoen A, Kaewkes W, Songsri J, Pienthaweechai K. CMY-2, CMY-8b, and DHA-1 plasmid-mediated AmpC β -lactamases among clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae from a university hospital, Thailand. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Nov;68(3):271-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.014. Epub 2010 Sep 20. PMID: 20851550.	O does not meet PICO
Suwantararat N, Logan LK, Carroll KC, Bonomo RA, Simner PJ, Rudin SD, Milstone AM, Tekle T, Ross T, Tamma PD. The Prevalence and Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Colonization in a Pediatric Intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 May;37(5):535-43. doi: 10.1017/ice.2016.16. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26856439; PMCID: PMC4833541.	O does not meet PICO
Wendorf KA, Kay M, Baliga C, Weissman SJ, Gluck M, Verma P, D'Angeli M, Swoveland J, Kang MG, Eckmann K, Ross AS, Duchin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-associated AmpC Escherichia coli outbreak. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015 Jun;36(6):634-42. doi: 10.1017/ice.2015.66. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25817743.	I does not meet PICO
Yong D, Lim Y, Song W, Choi YS, Park DY, Lee H, Yum JH, Lee K, Kim JM, Chong Y. Plasmid-mediated, inducible AmpC beta-lactamase (DHA-1)-producing Enterobacteriaceae at a Korean hospital: wide dissemination in Klebsiella pneumoniae and Klebsiella oxytoca and emergence in Proteus mirabilis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005 Sep;53(1):65-70. doi:	O does not meet PICO

10.1016/j.diagmicrobio.2005.03.008. PMID:
15936167.

Bijlage 2 Literatuursamenvatting Module 3b (Infectiepreventiemaatregelen op de polikliniek)

Summary of literature

Description of studies

Grabsch (2006) conducted an observational study to assess the risk of environmental and healthcare worker (HCW) contamination with vancomycin-resistant enterococci (VRE) during outpatient procedures performed on fecally continent patients currently colonized with VRE (cVRE) or previously colonized with VRE (pVRE). Patients participated in standardized mock outpatient consultations and radiology procedures and actual hemodialysis sessions. In total Mock procedures were used to standardize the type and duration of HCW-patient interaction and involved the use of outpatient facilities that had been carefully cleaned and proven to be free of VRE contamination. Actual hemodialysis sessions were already standardized, given the routine duration (4 hours) and procedures involved in hemodialysis, and were also conducted in sites proven to be free of VRE contamination. Environmental samples en samples from HCWs for culture were obtained before and after each mock outpatient consultation, both with saline-moistened swabs (an area of 10-20 cm² was wiped with each swab) and with contact plates (multiple surface impressions were taken with each plate) covered with bile esculin azide agar, using the Rodac technique. In total, cVRE patients and 13 HCWs to participate in a total of 49 mock outpatient and radiology sessions, and a further 7 cVRE patients and 15 HCWs participated in 26 study hemodialysis sessions. Outcomes were rates of environmental, HCW, and patient contamination with vancomycin-resistant enterococci (VRE).

Heinrichs (2019) conducted an observational study analysing outbreaks of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) producing *K. pneumoniae* outbreaks in 2 Belgian hospitals (hospital A and hospital B) in 2014–2015. An outbreak case was defined as a patient colonized or infected by carbapenem-nonsusceptible *K. pneumoniae* between August 2014 and December 2015. Post hoc, outbreak cases were classified as proven (NDM-producing *K. pneumoniae* of identical pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) profile and ST) or possible (carbapenem-nonsusceptible *K. pneumoniae* but without molecular NDM detection or typing analysis). *K. pneumoniae* isolates were collected from inpatients of the 2 study hospitals, using cultures of either clinical or rectal screening swab samples. At the time of the outbreak, a screening strategy for gram-negative MDROs was applied systematically at patient admission in 4 high-risk departments in hospital A. In hospital B, there was no systematic active screening surveillance for gram-negative MDROs until the detection of 3 patients positive for NDM-producing *K. pneumoniae* in the Department of Internal Medicine. A total of 74 NDM-producing *K. pneumoniae* isolates were analyzed in this study. This included 9 isolates from hospital A and 24 from hospital B. For comparison, 41 NDM-producing *K. pneumoniae* isolates were included that were collected elsewhere in Belgium and sent to the national reference center in 2014 or 2015. Molecular typing was performed by genomic macrorestriction (XbaI) followed by PFGE. WGS was performed using the Illumina MiSeq platform.

Kalocheretis (2004) conducted an observational study to determine the epidemiology of VRE colonization within this high-risk population and define the risk factors. Included were swab specimens were obtained from consecutive haemodialysis patients consenting to participate in the study. In total, 334 non replicate swab specimens were included (180 from males, 154 from females, mean age of 63.33 \pm 14.12 years, mean time on haemodialysis of 37.80 \pm 41.20 months). Swab specimens were obtained from stools or by rectal insertion. Specimens were inoculated on Enterococcosel agar with 6 mg/L vancomycin and incubated aerobically

at 37°C for 24 h. Negative cultures were incubated for 48 h. Genus, species identification and susceptibility testing were carried out using the VITEK. A multiplex PCR confirmed species identification of *E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus* and detected the major glycopeptide resistance genes (vanA, vanB, vanC₁ and vanC_{2,3}). DNA fingerprinting was carried out using PFGE. Outcomes were number of positive isolates and corresponding PFGE fingerprint.

Klein (2021) conducted an observational study describing transmission cluster of blaKPC-2-positive *Enterobacter cloacae* among patients treated in a highly frequented outpatient department. As part of the routine infection-control measures, patients at risk (including immunocompromised patients) for MDROs were screened on admission on a regular basis. In addition, monthly environmental screening in inpatient wards was performed to identify potential reservoirs for MDROs. Following identification of the first 3 cases in October 2019, infection-control measures were expanded to include screening of all outpatients and monthly environmental screening of outpatient facilities in the Hematology Department. Patient characteristics and movement data of all patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2 (KPC-2)–producing *E. cloacae* were extracted from the medical record. Time to first detection is defined as the time span between the first visit in the hospital until the first detection of carbapenem-resistant (CR) *E. cloacae* in a microbiological sample. Positive clinical and environmental samples were subjected to whole genome sequencing using the Illumina MiSeq platform to analyse genetic relatedness.

Results

Transmission (outbreaks)

Grabsch (2006) found that VRE contamination of the chair and couch was noted in 36%-48% of outpatient consultation and radiology sessions, and in 58% of all hemodialysis sessions (chair only). Other environmental sites were less frequently colonized. The HCW's gown was contaminated in 4%-20% of outpatient consultation and radiology sessions and in 30% of hemodialysis sessions. The HCW's gloved hands (sampled for culture immediately after a rectal swab specimen was obtained), were colonized in 16% of sessions, but after glove removal and handwashing in water and 4% chlorhexidine, HCW's hands still harbored VRE in 4%- 8% of sessions.

Heinrichs (2009) found that the incidence rate of NDM-producing *K. pneumoniae* increased from a baseline rate of 1.5 cases per 100 000 patient-days (time period, August 2013 to July 2014) to 9.4 per 100 000 patient-days during the outbreak period (August 2014 to March 2015). The first patient was detected in August 2014, 1 month after being admitted to the ICU. After the index patient transferred to the Department of Pneumology, a second patient was detected with nosocomial acquisition of NDM-producing *K. pneumoniae*. Later 7 additional infected (n = 4) or colonized (n = 3) patients were identified in 5 wards of hospital A. All 9 isolates showed the same PFGE types and belonged to ST716 indicating a close genetic relationship.

In addition, Heinrichs (2009) found an outbreak was declared at hospital B in January 2015 and persisted until December 2015. The incidence rate of NDM-producing *K. pneumoniae* increased from 1 case per 100 000 patient-days in 2014 to 102 cases per 100 000 patient-days

in 2015. After the identification of the first 3 NDM-positive *K. pneumoniae* patients, an active surveillance screening program was implemented which included screening for MDROs among (1) contact patients and (2) inpatients staying ≥15 days in hospital B. In parallel, inpatients from all departments of hospital B were screened during 3 point-prevalence surveys. Patients with positive results were placed on contact precautions and were

cohorted in a single ward with dedicated nursing staff. In total, 64 additional possible outbreak cases were identified involving the entire hospital. Molecular typing using MLST, PFGE, and wgMLST allowed to separate out the 74 NDM-producing *K. pneumoniae* strains investigated in this study. Overall, 30 of 74 strains (ie, all 9 strains from hospital A, 20 of 24 from hospital B, and 1 of 41 from the NRC collection) were assigned to ST716, shared the same PGFE type, and clustered together in the wgMLST analysis. These 30 strains were separated by a mean pairwise allelic distance of only 17 alleles (of 4015 alleles analyzed) and by ≤ 6 SNPs indicating that they were closely related. After construction of a minimum spanning tree, the strain genome from second case patient in hospital A was consistent with a progenitor status relative to hospital B cases. The second case patient in hospital A was also repeatedly seen at the outpatient clinic of hospital B after discharge from hospital A which probably caused the outpatient clinic of hospital B to act as bridging site for the ongoing outbreak between hospitals.

Kalocheritis (2004) found that the frequency of VRE colonization was 3.9% (13 out of 334 patients) separated over 4 dialysis units (unit I to IV). DNA fingerprinting allocated the 13 VRE isolates into seven distinct PFGE types designated A to G. Type B was the predominant type being represented by six isolates (46.2%), type A was represented by two isolates (15.4%), while there was one isolate each of types C to G (7.7% each). Two isolates of distinct types were obtained from Unit I (one type E, one type F), Unit II (one type B, one type D) and Unit III (one type B, one type G), while seven isolates representing three types originated from Unit IV (two type A, four type B and one type C). The predominance of one clone and its isolation from several units strongly indicate interfacility transmission of strains

Klein (2021) identified 6 patients (patient [P] 1 to P6) with blaKPC-2-positive *E. cloacae*. Initial MDRO screening was negative for all 6 patients. Patient 1, P2, and P3 were only rectally colonized without evidence of infections. Patient 4 had a urinary tract infection (UTI) and was rectally colonized later on, P5 was rectally colonized and developed a UTI and pneumonia with a fatal outcome. Patient 6 was initially only rectally colonized but developed bloodstream infection, a UTI, and skin and soft tissue infection afterwards. Time to first detection ranged between 20 and 83 days after initial negative screening. Molecular typing of patient isolates by WGS indicated close genetic relatedness between all 6 isolates on multilocus sequence typing (MLST) level (ST96). Four isolates (P1, P3–P5) were very closely related as indicated by single nucleotide polymorphisms (SNPs) less than 10 over a core genome of 4 223 058 nucleotides (4318 genes), whereas isolates from P2 and P6 were genetically less related to the isolates of P1 and P3–P5 (18 and 92 SNPs respectively). According to patient-movement data, the 4 patients with the closely related clones (P1 and P3–P5) were never located on the same ward at the same time or in the same room at any given time during inpatient treatment. Klein (2021) observed temporal overlap in patient visits in the outpatient clinics. Patients 1 and 3 had only 1 overlap, whereas P3–P5 had overlapping clinic visits on multiple occasions. Patient 3 visited the outpatient department more than 50 times and P4 more than 60 times in 1 year. Patients 2 and 6 had no spatiotemporal overlap with any of the other patients. Overall, patient-movement data and epidemiological overlap were consistent with the molecular typing data.

Bijlagen bij Module 3b

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
-----------------	----------------------

Girndt, M. "Multiresistente Erreger." <i>Der Nephrologe</i> 11.6 (2016): 408-416.	Wrong study type
Pearman JW. 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci - from disaster to ongoing control. <i>J Hosp Infect.</i> 2006 May;63(1):14-26. doi: 10.1016/j.jhin.2005.10.017. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16563562.	Wrong study type
Hefzy EM, Wegdan AA, Abdel Wahed WY. Hospital outpatient clinics as a potential hazard for healthcare associated infections. <i>J Infect Public Health.</i> 2016 Jan-Feb;9(1):88-97. doi: 10.1016/j.jiph.2015.06.015. Epub 2015 Aug 8. PMID: 26264392.	I does not meet PICO
Humphreys H, Dolan V, Sexton T, Conlon P, Rajan L, Creamer E, Walshe J, Donohoe J, Smyth EG. Implications of colonization of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in renal dialysis patients. Learning to live with it? <i>J Hosp Infect.</i> 2004 Sep;58(1):28-33. doi: 10.1016/j.jhin.2004.04.022. PMID: 15350710.	P does not meet PICO
Gonçalves D, Cecílio P, Faustino A, Iglesias C, Branca F, Estrada A, Ferreira H. Intra- and Extra-Hospital Dissemination of IMP-22-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Northern Portugal: The Breach of the Hospital Frontier Toward the Community. <i>Front Microbiol.</i> 2021 Dec 14;12:777054. doi: 10.3389/fmicb.2021.777054. PMID: 34970236; PMCID: PMC8713047.	P does not meet PICO
Snyder GM, D'Agata EM. Novel antimicrobial-resistant bacteria among patients requiring chronic hemodialysis. <i>Curr Opin Nephrol Hypertens.</i> 2012 Mar;21(2):211-5. doi: 10.1097/MNH.0b013e328350089b. PMID: 22240441.	O does not meet PICO
Tokars JI, Gehr T, Jarvis WR, Anderson J, Armistead N, Miller ER, Parrish J, Qaiyumi S, Arduino M, Holt SC, Tenover FC, Westbrook G, Light P. Vancomycin-resistant enterococci colonization in patients at seven hemodialysis centers. <i>Kidney Int.</i> 2001 Oct;60(4):1511-6. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00955.x. PMID: 11576366.	O does not meet PICO
Smith TL, Iwen PC, Olson SB, Rupp ME. Environmental contamination with vancomycin-resistant enterococci in an outpatient setting. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 1998 Jul;19(7):515-8. doi: 10.1086/647862. PMID: 9702578.	O does not meet PICO
Mehta TK, Sharma DN, Shah PD. Evaluation of pattern of bacterial contamination of outpatient department table surfaces in relation to cleaning and disinfection practices in a tertiary care hospital in Ahmedabad. <i>Indian J Public Health.</i> 2020 Oct-Dec;64(4):339-344. doi: 10.4103/ijph.IJPH_342_19. PMID: 33318382.	O does not meet PICO
Bingham J, Abell G, Kienast L, Lerner L, Matuschek B, Mullins W, Parker A, Reynolds N, Salisbury D, Seidel J, Young E, Kirk J. Health care worker hand contamination at critical moments in outpatient care settings. <i>Am J Infect Control.</i> 2016 Nov 1;44(11):1198-1202. doi: 10.1016/j.ajic.2016.04.208. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27287735.	O does not meet PICO
Flanagan E, Chopra T, Mody L. Infection prevention in alternative health care settings. <i>Infect Dis Clin North Am.</i> 2011 Mar;25(1):271-83. doi: 10.1016/j.idc.2010.11.008. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21316005; PMCID: PMC3061468.	O does not meet PICO
Pan F, Tian D, Wang B, Zhao W, Qin H, Zhang T, Zhang H. Fecal carriage and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from outpatient children in Shanghai. <i>BMC</i>	O does not meet PICO

Infect Dis. 2019 Aug 1;19(1):678. doi: 10.1186/s12879-019-4298-3.
PMID: 31370804; PMCID: PMC6670130.

Bijlage 3 Literatuursamenvatting Module 5 (Beëindiging van isolatie en infectiepreventiemaatregelen)

Summary of literature

Description of studies

Bar-Yoseph (2016) performed a systematic review assessing the decolonization of ESBL and CRE. PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, Google Scholar and all references of included articles were systematically reviewed on November 3rd, 2015. No language, date or publication type limits were used. All RCTs, prospective or retrospective cohort studies, case control studies or case series of five patients or more were included if they examined the rate of carriage and/or decolonization, with or without decolonization therapies. Studies were excluded if selective digestive tract decontamination was performed in patient not selected by carriage. The search resulted in 855 deduplicated hits, of which 72 were screened for full-text eligibility. Of those, 37 met inclusion criteria and were included. Five of the 37 studies reported on the spontaneous clearance of CRE (Lübbert, 2014; Feldman, 2013; Zimmerman, 2013; Ben-David, 2011; Schechner, 2011) and 19 studies investigated spontaneous clearance of ESBL (Ruppe, 2015; Papst, 2015; Jallad, 2015; Lübbert, 2015; Titelman, 2014; Birgand, 2013; Löhr, 2013; Strenger, 2013; Paltansing, 2013; Alsterlund, 2012; Tham, 2012; Li, 2012; Rogers, 2012; Zahar, 2010; Tängdén, 2010; Weintrob, 2010; Tandé, 2010; Apisarnthanarak, 2008; Reddy, 2007). Of the 13 remaining studies, five reported on clearance of CRE after decolonization strategies and 8 reported on clearance of ESBL-E decolonization strategies. Risk of bias was not assessed because no applicable tools exist for longitudinal studies that do not assess intervention or exposure.

Shenoy (2014) conducted a systematic review and included RCTs and observational studies reporting on time to clearance of MRSA and VRE confirmed by at least one microbiological sample, screening from at least one anatomical site, and absence of decolonization therapy. One database was searched (OVID Medline) from January 1990 until July 2012. The search resulted in 278 deduplicated hits, of which 108 were screened for full-text eligibility. In total, 15 articles were included for VRE, describing 13 studies. One RCT was included (Wong, 2001), eight prospective cohorts (Montecalvo, 1995; Brennen, 1998; Goetz, 1998; Bhorade, 1999; Weinstein, 1999; D'Agata, 2001; Hachem and Raad 2002; Mascini, 2003) and four retrospective cohorts (Byers, 2002; Huang, 2007; Park, 2011; Yoon, 2011). Quality of the studies was assessed using a modification of the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale.

Choi (2021) conducted a retrospective cohort study to investigate predictive factors for prolonged VRE carriage in acute stroke patients, in a university hospital in South Korea from 2013 till 2017. Patients with ischemic or hemorrhagic strokes with confirmed VRE colonization through rectal swabs at admission were included. Patients with a stroke onset more than 6 months or with insufficient medical records were excluded. A total of 52 patients were included (mean age \pm SD: 65.63 \pm 13.45 years, 56% female). Of the 52 included patients, 36 (69%) received antibiotics (specific type of antibiotic was not specified). Rectal samples were collected weekly and were confirmed by culture until clearance. Clearance was defined as 3 consecutive negative samples.

Davido (2018) performed a retrospective multicenter study to investigate the natural history of Extensively Drug-Resistant (XDR) bacteria decolonization in tertiary care hospitals in France, from January 2015 till December 2016. All patients hospitalized with previously known or confirmed XDR (including VRE and CRE) infection were included. No exclusion criteria were mentioned. A total of 125 patients were included (mean age \pm SD: 63 \pm 19

years, sex ratio M/F 2.6), of which 70 (56.0%) received antibiotics (monotherapy n=55 (61.1%), or combination therapy with 2 antibiotics n=29 (32.2%) or with 3 antibiotics n=6 (6.7%); type of antibiotic not specified). Of the included 125 patients 72.8% was colonized with CRE (n = 91), 24.8% with VRE (n = 31) and 2.4% had co-colonization VRE/CRE (n = 3). Eventually data was of follow-up was analyzed for 116 patients. Nine patients underwent active decolonization therapy as part of an ongoing clinical trial and were therefore excluded. Rectal samples were collected weekly and were confirmed by culture until decolonization. Clearance was defined as 2 consecutive negative samples with a one-week interval.

Haverkate (2014) conducted a prospective cohort study in 13 ICUs in Europe: France, Greece, Latvia, Italy, Luxembourg, Spain, Portugal, Slovenia, from May 2008 till Apr 2011. The aim of the study was to study the duration of colonization with anti-microbial resistant bacteria after ICU discharge. The study consisted of 3 phases. Phase 1 was the baseline period (6 months). Phase 2 was aimed on the implementation of a hand hygiene improvement program and chlorhexidine body washing as decolonization therapy (months 7 – 26). Phase 3 was focused on surveillance screening for anti-microbial resistant bacteria in ICUs with either PCR or agar-based screening (months 13-26). All patients colonized with MRSA, HRE, or VRE in at least one of the two last cultures during the first admission and at least one readmission to the same ICU were included. No exclusion criteria were mentioned. A total of 125 patients were included (age (at admission) (IQR): 63.0 years (51.0–75.0), 37.6% female). For VRE (n=19), swabs were obtained from the perineal area and wounds (if present) on admission and twice weekly. Clearance was defined as 2 consecutive negative samples at readmission. If clearance occurred in the period between discharge and re-admission, a day in the interval was taken as the clearance date.

Jimenez (2021) performed a retrospective cohort study to investigate predictors for prolonged carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) carriage in 2 community hospitals and 2 major referral tertiary-care teaching centres in Miami, from January 2012 – December 2016. All patients admitted to any unit of the acute care facilities that had their first CRE isolated in either surveillance or clinical cultures and who also had two or more subsequent surveillance cultures collected during admission to any of the ICU were included. Patients were excluded if their first CPE detection was prior to inclusion. A total of 75 patients were included (mean age \pm SD: 54.1 \pm 18.8, 68% female) of which n=73 were exposed to antibiotics (period, class and number specified). Rectal and tracheal aspirate samples were collected weekly until discharge or transfer out of the ICU. Clearance was defined as 2 or more negative samples from initial source, and no CPE from other sources.

Lim (2018) conducted a prospective cohort study to compare clearance rates and related characteristics between patients colonized with CPE in a tertiary care hospital in South Korea, from November 2010 till October 2016. Patients \geq 16 years old with confirmed CPE colonization were included. Patients were excluded if they were infected with subtypes other than NDM-1 or KPC. A total of 147 patients were included (age (IQR): 63.0 (53.0-72.0), 36% female), of which n=133 received antibiotics after CPE identification (type of antibiotic not specified). Rectal swabs or stool cultures, and urine cultures and/or draining fluid cultures, were collected weekly until discharge. Clearance was defined as 3 consecutive negative samples in 1 week.

Nordberg (2018) performed a prospective cohort study to study (decolonization of) ESBL-producing *Klebsiella Pneumoniae* (KP) and *E. coli* (E) colonization among infants admitted to the NICU of 2 hospitals in Sweden, from November 2008 till March 2009. All neonates with

ESBL-KP or ESBL-E colonization were included. No exclusion criteria were excluded. A total of 14 neonates were included in the follow up study (age, n (%): >37 weeks: 3 (21); 32-37 weeks: 3 (21); 28-32 weeks: 2 (14); <28 weeks: 6 (42), 42% female). Of the included infants, 3 (21%) received antibiotics during pregnancy and 11 (79%) received antibiotics while in the NICU (type of antibiotic not specified). Faecal samples were collected every second month for 2 years after discharge; the children were cultured again three times during 6 successive weeks at age 5 years.

Gedik (2014) conducted a retrospective observational cohort study to study the rate of VRE colonization among patients with hematological cancers during chemotherapy, in the hematology department of a hospital in Turkey, between November 2010 and November 2012. All patients presented at the ward were included, if they were more than 14 years old, and had febrile neutropenia due to chemotherapy for hematological cancers. In total, 126 patients were included (mean age \pm SD: 51.73 \pm 14.4; sex: 60 (47.6%) female). Rectal samples were taken and cultured for presence of VRE, as well as wound samples (n=1), urine samples (n=1) and sputum samples (n=1). Clearance was defined as 2 negative tests, 2 weeks apart.

Lister (2016) conducted a prospective cohort study to document clearance of VRE in infants during a hospital outbreak, in neonatal inpatients services in Australia. All neonates with VRE after the outbreak were included. No exclusion criteria were mentioned. In total, 21 neonates were included. Stool samples were collected at least three times over a 9-month period. Clearance was defined as 3 consecutive negative stool samples collected at least 1 week apart.

Miu (2016) performed a retrospective cohort study to analyze the duration of VRE colonization in post-acute care hospitals in Hong Kong, from January 2010 until December 2014. Patients were included if they were admitted with VRE infection or if the date of infection prior to hospitalization was known. No exclusion criteria were mentioned. In total, 121 patients were included (mean age \pm SD: 81.45 \pm 10; sex: 27 (22.35%) female). Rectal swabs or stool cultures were taken with an unknown frequency. Patients were followed up until discharge. Clearance was defined as at least 3 consecutive negative samples, taken at least 1 week apart.

Overdeest (2016) conducted a prospective cohort study to study prolonged colonization with ESBL-E in a long-term health care facility in the Netherlands from March 2013 until April 2014. All residents were included. No exclusion criteria were reported. In total, 296 patients were included (mean age: 78 (range: 46–98, SD: 11); sex: 170 (57.4%) female). Fecal or rectal samples were cultured every 2-3 months. Follow up was ended at discharge. Clearance was not defined but assumed to be 1 negative sample.

Sohn (2013) performed a retrospective cohort study to investigate the duration of VRE colonization after discharge from a tertiary care hospital in Korea, from January 2008 until September 2009. Inpatients were included if thought to be at risk for VRE because of prolonged hospitalization, antibiotic use, referral from another health care facility, intensive care unit (ICU) stay, receiving a transplant, or proximity to other patients with VRE. No exclusion criteria were reported. In total, 127 patients were included (mean age \pm SD: 58.9 \pm 14.4; sex: n=49 (38.5%) female). Rectal or stool samples were collected weekly. Patients were followed up until clearance or loss to follow up. Clearance was defined as: VRE-negative rectal (or stool) cultures on at least 3 consecutive occasions 1 week or longer apart in outpatient setting. Date of clearance (event in survival analysis): last positive culture

Weterings (2022) conducted an open, dynamic cohort study to study the duration of rectal colonization with ESBL-E, in nursing homes in the Netherlands from March 2013 until June 2019. Residents were included if they had at least one ESBL-E positive rectal or faecal swab sample. No exclusion criteria were mentioned. In total, 112 patients were included (mean age: 82 years (IQR: 75–88); 63 (56.3%) female). Faecal or rectal samples were obtained every quarter, confirmed by cultures. Patients were followed up until clearance or loss to follow up. Clearance was defined as at least one negative rectal or faecal swab or when strain typing showed a different MLST or cluster type than found in the previous ESBL-E positive culture of the resident.

Wangchinda (2022) studied the epidemiology of CRE colonization or CRE infection in hospitalized patients during admission and after discharge from the hospital, in a tertiary care university hospital in Thailand, from November 2018 until November 2020. Two cohorts were set up. Cohort I included patients if they were aged ≥ 18 years and had CRE isolated from clinical specimens submitted to the microbiology laboratory on randomly selected surveillance days. No exclusion criteria were reported. Cohort II included patients if they had CRE isolated from clinical specimens during hospitalization and were discharged. In total, 225 positive patients (mean age \pm SD: 68.5 \pm 17.5; 114 (50.7%) male) were included. Stool or rectal swab samples were taken during admission to the hospital. Follow up was 6 months, 1 year and 2 years after discharge. Clearance was defined as one negative sample.

Results

Due to the heterogeneity in the design and definitions used in the studies pooling of data could not be performed.

Duration of carriage

In total 15 studies reported on the outcome measure duration of carriage. Definitions for clearance varied from one consecutive negative sample to three consecutive negative samples (see Table 5.1).

ESBL

Four studies reported on duration of ESBL carriage (Bar-Yoseph, 2016, Nordberg, 2018; Weterings, 2022; Overdeest 2016).

Bar-Yoseph (2016) included 19 observational prospective cohort studies that assessed spontaneous clearance of ESBL. They found that 152/190 patients were still colonized with EBSL at 1 month resulting in a pooled colonization rate of 80.2% (95% CI 67.7 to 88.7; 6 studies). In addition, Bar-Yoseph (2016) found that 205/268 patients were still colonized with EBSL at 3 months resulting in a pooled colonization rate of 75.2% (95% CI 64.6 to 83.4; 6 studies). At 6 months 125/223 patients were still colonized with ESBL resulting in a pooled colonization rate of 75.2% (95% CI 64.6 to 83.4; 5 studies). Finally, Bar-Yoseph (2016) found that 246/698 patients were still colonized with ESBL at 12 months, resulting in a pooled colonization rate of 35.2% (95% CI 28.2 to 42.9; 7 studies).

Nordberg (2018) found that 79% (11/14) cleared ESBL-E carriage. The median time to clearance was 12.5 months (range 5-68 months).

Weterings (2022) found that 47% (31/61) cleared ESBL-E ST131 and 56% (26/46) cleared ESBL-E non-ST131. The median time to clearance was 13.0 months (95% CI 0.0–27.9) for ESBL-E ST131 compared to 11.2 months (95% CI 4.8–17.6) for ESBL-E non-ST131.

Overdeest (2016) found that conversion from ESBL-E positive to ESBL-E negative was observed for 33.3% (13/39) ESBL-E ST131 carriers, compared to 62.1% (18/29) carriers of other ESBL-E. Survival analysis showed that the half-life of carriage for ESBL-ST131 was 13 months, compared with two to three months for other ESBL-E strains.

CRE

Four studies reported on duration of CRE carriage (Bar-Yoseph, 2016; Jimenez, 2021; Lim, 2018; Wangchinda, 2022).

Bar-Yoseph (2016) included 5 observational prospective cohort studies that assessed spontaneous clearance of CRE. They found that 176/239 patients were still colonized with CRE at 1 month resulting in a pooled colonization rate of 73.9% (95% CI 64 to 81.8; 6 studies). In addition, Bar-Yoseph (2016) found that 122/163 patients were still colonized with CRE at 3 months resulting in a pooled colonization rate of 74.6% (95% CI 56.6 to 86.9; 4 studies). At 6 months 102/185 patients were still colonized with CRE resulting in a pooled colonization rate of 55.2% (95% CI 37.3 to 71.9; 5 studies). Finally, Bar-Yoseph (2016) found that 60/172 patients were still colonized with CRE at 12 months, resulting in a pooled colonization rate of 34.6% (95%CI 22.9 to 48.5; 5 studies).

Jimenez (2021) found that 33% (25/75) cleared CRE carriage. The median time to clearance was 80 days (range 16-457).

Lim (2018) found that 8.2% (12/147) cleared CRE carriage. The median time between first CPE detection to clearance was 27.5 days (IQR 23.8-37.8 days).

Wangchinda (2022) found that 45% (19/42) of patients in cohort 1 cleared CRE. The reported median time to clearance was 119 days (range 37 – 486 days). Moreover, they found that 91% (85/93) patients in cohort II cleared CRE but not report an overall time to clearance.

VRE

Seven studies reported on VRE carriage (Shenoy, 2014; Choi, 2021; Haverkate, 2014; Lister, 2016; Miu, 2016; Gedik, 2014; Sohn, 2013).

Shenoy (2014) included 12 observational studies and one RCT that assessed spontaneous clearance of VRE. Reported time to clearance ranged from one to 43 weeks, with documented clearance rates of zero to 84%. Using logistic regression analysis, Shenoy (2014) found that 50% of subjects cleared colonization at 25 weeks after initial documentation of colonization. At 10, 20, 30 and 40 weeks after initial determination of VRE colonization, the model estimated that 19, 38, 61, and 80% of subjects had documented clearance of colonization, respectively. The overall median time to clearance was 26 weeks.

Choi (2021) found that 31% (16/152) cleared VRE carriage without receiving antibiotics compared to 69% (36/52) who cleared VRE carriage while receiving antibiotics. The mean duration of time to clearance was 11.38 ± 6.40 days for patients without antibiotics, and 51.39 ± 48.22 days for patient on antibiotics.

Haverkate (2014) found that 100% (19/19) cleared VRE carriage. The reported time to clearance was 1.5 months (95%CI: 0.06-10.3).

Lister (2016) found that 100% (19/19) of neonatal patients cleared VRE carriage after an outbreak. The reported median time to clearance was 246 days (range, 180-416 days).

Miu (2016) found that 35.5% (43/121) of inpatients cleared VRE during hospitalization. The reported median time to clearance was 43 days.

Gedik (2014) did not report absolute numbers of patients clearing VRE. They reported a mean number of VRE colonization days per patient of 34.27 ± 13.12 days.

Sohn (2013) found that 53.5% (68/127) of patients cleared VRE during reported a median duration of culture positivity of 5.57 weeks (range 0–50.14 weeks).

CRE and VRE

One study reported on VRE and/or CRE carriage together. Davido (2018) found that spontaneous decolonization of VRE and/or CRE occurred within the first 30 days in 16% (19/116) of cases and up to 48% (56/116) after day-90. The reported median time to spontaneous decolonization was 49 days (range 1–1091).

Table 5.1. Clearance definitions within included studies and reported time to clearance.

Author, year	Clearance definition number of negative cultures needed	Sample (type, frequency	Time to clearance
ESBL			
Bar-Yoseph, 2016			1 month: 80.2% (95% CI 67.7 to 88.7) 3 months: 75.2% (95% CI 64.6 to 83.4) 6 months: 55.2% (95% CI 64.6 to 83.4) 12 months: 35.2% (95% CI 28.2 to 42.9)
Alsterlund, 2012*	1, not followed by any positive	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), monthly to quarterly	
Apisarnthanarak, 2008*	NS	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), every 2 weeks	
Birgand, 2013*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), new sample at re-admission	
Jallad 2015*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 1, 3 months	
Li, 2012*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), every 2 weeks	
Löhr, 2013*	3	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), monthly in first year, quarterly thereafter	
Lübbert, 2015*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 6 months	
Paltansing, 2013*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 6 months	
Papst, 2015*	NS	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), every 3 months	
Reddy, 2007*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), new sample at re-admission	
Rogers, 2012*	2	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), monthly	
Ruppe, 2015*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 1, 2, 3, 6 and 12 months	
Strenger, 2013*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph	

		(2016), 1, 2, 4, 6, 9, 12 months	
Tandé, 2010*	3	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), monthly	
Tängdén, 2010*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 6 months	
Tham, 2012*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 3 and 8 months, and 3 years	
Titelman, 2014*	1 (not followed by any new positive sample)	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 1, 3, 6, 12 months	
Weintrob, 2010*	3 (not followed by any new positive sample)	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), bi-weekly for 2 weeks then weekly	
Zahar, 2010*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), new sample at re-admission	
Nordberg, 2018	3	Faecal swabs (culture), Every second month for 2 years after discharge, 3 times during 6 weeks at age 5	median 12.5 months (range 5-68 months)
Overdevest, 2016	1	Fecal or rectal swabs (culture), frequency unclear	half-life of carriage for ESBL-ST131 was 13 months and two to three months for other ESBL-E strains
Weterings, 2022	1 or when strain typing showed a different MLST or cluster type than found in the previous ESBL-E positive culture of the resident	Fecal or rectal swabs (culture), frequency unclear	13.0 months (95% CI 0.0–27.9)
CRE			
Bar-Yoseph, 2016			1 month: 73.9% (95% CI 64 to 81.8) 3 months: 74.6% (95% CI 56.6 to 86.9) 6 months: 55.2% (95% CI 37.3 to 71.9) 12 months: 34.6% (95%CI 22.9 to 48.5)
Ben-David, 2011*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), not routinely collected	
Feldman, 2013*	2 PCR negative samples, not followed by any positive sample.	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 0.5, 1, 3, 3 months	

Lübbert, 2014*	1	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), 6 months	
Schechner, 2011*	1 PCR negative sample	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), new sample at re-admission	
Zimmerman, 2013*	1 not followed by any positive sample	NR in systematic review Bar-Yoseph (2016), not routinely collected	
Jiminez, 2021	2 or more from the initial source (rectal or respiratory)	Rectal and tracheal aspirate (for ventilated patient), Weekly	80 days (range 16-457)
Lim, 2018	3 in 1 week	Rectal swab or stool, and urine and/or draining fluid (culture), Weekly	27.5 days (IQR 23.8-37.8 days)
Wangchinda, 2022	1	Fecal or rectal swabs (culture), 6 months and 1 year	119 days (range 37 – 486 days)
VRE			
Shenoy, 2014			median time to clearance was 26 weeks
Bhorade, 1999**	1 on 5 separate samplings	Rectal or stool, NR in Shenoy (2014)	
Brennen, 1998**	2 on 2 separate samplings	Rectal, culture, NR in Shenoy (2014)	
Byers, 2002**	3 on at least 3 separate samplings	Rectal, culture; PCR, NR in Shenoy (2014)	
D'Agata, 2001**	1 on at least 2 separate samplings	Rectal, culture, NR in Shenoy (2014)	
Goetz, 1998**	1 on 2 separate samplings	Rectal or stool, culture, NR in Shenoy (2014)	
Hachem and Raad 2002**	1 on 3 separate samplings	Rectal, culture, NR in Shenoy (2014)	
Huang, 2007**	1	Rectal, culture; PCR, NR in Shenoy (2014)	
Mascini, 2003**	1 on at least 2 separate samplings	Stool, culture, NR in Shenoy (2014)	
Montecalvo, 1995**	1 on admission and weekly negative culture during admission	Perianal, culture, NR in Shenoy (2014)	
Park, 2011**	1 on 3 separate samplings	Rectal, culture, NR in Shenoy (2014)	
Weinstein, 1999**	1 on at least 3 separate samplings	Rectal, culture, NR in Shenoy (2014)	
Wong, 2001**	1 on 3 separate samplings	Rectal, culture, NR in Shenoy (2014)	
Yoon, 2011**	1 on 3 separate samplings	Rectal, culture, NR in Shenoy (2014)	

Choi, 2021	3 in 1 week	rectal swab (culture), weekly	11.38 ± 6.40 days for patients without antibiotics, and 51.39 ± 48.22 days for patient on antibiotics
Haverkate, 2014	2 at readmission	Perineal area and wounds (if present), twice weekly	1.5 months (95%CI: 0.06-10.3.
Lister, 2016	3 at least 1 week apart	Stool samples, at least 3 times over a 9-month period	246 days (range, 180-416 days)
Miu, 2016	3, at least 1 weeks apart	Rectal or stool swabs (culture), frequency unclear	median time to clearance was 43 days
Gedik, 2014	2, 2 weeks apart	Rectal samples, wound (n = 1), urine (n = 1), and sputum (n = 1) cultures, frequency unclear	mean number of VRE colonization days per patient was 34.27 ± 13.12 days
Sohn, 2013	3, 1 week or longer apart	Rectal or stool swabs (culture) Weekly	median duration of culture positivity of 5.57 weeks (range 0–50.14 weeks)
VRE and CRE			
Davido, 2018	2 cultures a week with a one-week interval	Rectal swab, weekly	49 days (range 1–1091)

*included in systematic review conducted by Bar-Yoseph (2016)

**included in systematic review conducted by Shenoy (2014)

NS; Not specified

NR; Not reported

Number of samples needed to determine end of carriage

No evidence was found regarding the number of samples needed to determine end of ESBL-E, CRE and VRE carriage

Level of evidence of the literature

Duration of carriage

The level of evidence for observational studies starts 'low' the quality of evidence regarding outcome measure 'duration of carriage (ESBL-E, CRE and VRE)' was downgraded by 1 level to GRADE very low because of the low number of included patients (imprecision).

Conclusions

No GRADE	No evidence was found regarding the number of samples needed to determine end of ESBL-E, CRE and VRE carriage.
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the duration of carriage of ESBL-E, CRE and VRE.

Evidence tables Module 5a

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Choi, 2021	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort</p> <p><u>Setting and country:</u> university hospital, South Korea, 2013 - 2017</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> from text: "The authors have no conflicts of interest to disclose." No information on funding.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with ischemic or hemorrhagic stroke - patients in whom VRE was cultured through a rectal swab - patients who have confirmed VRE negative <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with a stroke onset more than 6 months - patients with insufficient medical records were excluded <p><u>N total at baseline:</u> 52</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>age ± SD:</u> 65.63 ± 13.45 <u>Sex:</u> 56% F</p>	<p><u>Describe intervention:</u> VRE</p> <p>Rectal samples, weekly</p> <p>Confirmed by culturing</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until clearance</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 3 consecutive negative samples.</p> <p>mean duration of the VRE colonization: 39.08 ± 44.22 days 11.38 ± 6.40 days without antibiotics 51.39 ± 48.22 days with antibiotics (p<0.01)</p>	Aim is to identify risk factors for prolonged carriage.
Davido, 2018	<p><u>Type of study:</u> retrospective multicenter study</p> <p><u>Setting and country:</u> tertiary care hospitals, France, Jan 2015 – Dec 2016</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors declare that they have no competing interests.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All patients hospitalized with previously known or confirmed Extensively Drug-Resistant infection</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None mentioned</p> <p><u>N total at baseline:</u> 125</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>age ± SD:</u> 63 ± 19 <u>Sex:</u> ratio M/F 2.6</p>	<p><u>Describe intervention:</u> XDR: Extensively Drug-Resistant bacteria: CRE and VRE</p> <p>Rectal samples, weekly</p> <p>Confirmed by culturing</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> median follow-up of 96 days (0–974)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N (%): 9 (7.2%) Reasons (describe): n=9 were included in an ongoing study: FeDEX (NCT03029078) to eradicate the infection using FMT.</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 2 negative samples, one week interval</p> <p>Median time for decolonization was 49 days (1–1091)</p> <p>We observed a spontaneous decolonization in 48.2% (n = 56) of cases.</p> <p>Prior antimicrobial therapy was reported in 38.4% (n=48) of cases. Conversely, 17.6%</p>	

		72.8% of CRE (n = 91), 24.8% of VRE (n = 31) and 2.4% (n = 3) co-colonized with CRE and VRE			(n=22) received antibiotics during follow-up Of note, 14.4% (n = 18) were followed after 1 year (of which 13 were decolonized and 5 colonized patients).	
Gedik, 2014	<p><u>Type of study:</u> retrospective study</p> <p><u>Setting and country:</u> hematology department, Turkey, November 2010 and November 2012</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - All patients in the hematology department >14 yo, with febrile neutropenia due to chemotherapy for hematological cancers</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - patients treated for other hematological diseases</p> <p><u>N total at baseline:</u> 126</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age</i> ± SD: 51.73 ± 14.4 <i>Sex:</i> 60 F (47.6%)</p>	<p><u>Describe intervention:</u> VRE</p> <p>Rectal samples, wound (n = 1), urine (n = 1), and sputum (n = 1) cultures</p> <p>Confirmed by culturing</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 2 negative tests, 2 weeks apart</p> <p>Mean number of VRE colonization days per patient: 34.27 ± 13.12 days</p>	
Haverkate, 2014	<p><u>Type of study:</u> prospective cohort study</p> <p><u>Setting and country:</u> 13 ICUs in Europe: France, Greece, Latvia, Italy, Luxembourg, Spain, Portugal, Slovenia, May 2008 – Apr 2011</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> from text: "This study was supported by the European Commission under the Life Science Health Priority of the 6th Framework Program (MOSAR network contract LSHP-CT-2007-037941). M.J.M.B. and M.R.H. were supported by the Netherlands Organization of</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - All patients colonized with HRE, MRSA, or VRE in at least one of the two last cultures during the first admission and at least one readmission to the same ICU</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None mentioned</p> <p><u>N total at baseline:</u> 125</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age (at admission) (IQR):</i> 63.0 (51.0–75.0) <i>Sex:</i> 47 (37.6%) F</p>	<p><u>Describe intervention:</u> VRE</p> <p>Swabs were obtained from the perineal area (for detection of HRE and VRE), and wounds (if present, for detection of HRE, MRSA, and VRE).</p> <p>Swabs taken at hospital stay and at readmission.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N (%): 5 (4%) Reasons (describe): not reported</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 2 negative samples</p> <p>Median time to clearance in months (95%CI): 1.5 (0.06-10.3) (19 episodes)</p>	"Naturally, it was impossible to determine exact times until clearance for patients noncolonized upon readmission, resulting in interval-censored data"

	<p><i>Scientific Research (VICI NWO Grant 918.76.611 and Priority Medicines Antimicrobial Resistance Grant 205100013). M.C.J.B., M.J.M.B, and C.B-B. were supported by funding from the European Community [R-GNOSIS Integrated project (FP7/2007-2013) under grant agreement no. 282512].” No declared conflicts of interest.</i></p>					
Jimenez, 2021	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort</p> <p><u>Setting and country:</u> 2 community hospitals and 2 major referral tertiary-care teaching centres, Miami, Jan 2012 – Dec 2016</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> from text: “AJ, MJT, BI, VP, OM, GR, KS, and KF report no potential conflict of interest. LSMP reports receiving grants from Cepheid and served as advisor to Paratek and Entasis. YD reports grants and personal fees from MSD and Shionogi, grants from Pfizer, Astellas, Kanto Chemical, personal fees from bioMerieux, Gilead, AstraZeneca, outside the submitted work. LA reports personal fees from Achaogen, Nabriva therapeutics, Paratek, Roche diagnostics, WebMD, Pfizer Latin America, and from MSD, outside the submitted work. Funding: This research did not receive any specific</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - patients admitted to any unit of the acute care facilities that had their first CPE detected in either surveillance or clinical cultures and who also had two or more subsequent surveillance cultures collected during admission to any of the ICU.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Patients with their first CPE isolated prior to the study period.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 75</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> cleared: age \pm SD: 54.1 \pm 18.8 Sex: 17 (68%) F</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> CPE</p> <p>Rectal and tracheal aspirate samples</p> <p>Upon admission, then weekly</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until discharge or transfer out of the ICU Median: 83 days (IQR: 36-241 days)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 2 or more negative samples from initial source, and no CPE from other sources.</p> <p>The overall median time for clearance was 80 days (Range, 16-457).</p> <p>25 (33%) patients met the criteria for CPE clearance while 50 (67%) did not clear.</p>	

	<i>grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors."</i>					
Lim, 2018	<p><u>Type of study:</u> prospective cohort</p> <p><u>Setting and country:</u> tertiary care hospital, South Korea, Nov 2010 – Oct 2016</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors declare no conflicts of interest. No external funding was received.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - age \geq 16 years with confirmed CPE infection or colonization.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - outpatients and patients with CPE types other than NDM-1 or KPC.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 147</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age (IQR): 63.0 (53.0-72.0)</i> <i>Sex: 45 (36%) F</i> CPE: 106 with NDM-1 and 41 with KPC</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> CPE</p> <p>rectal swab or stool culture, urine culture and/or draining fluid culture, weekly follow-up cultures</p> <p>Follow-up culture specimens included rectal swabs or stool samples plus urine cultures for all CPE-positive individuals</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until discharge</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 3 consecutive negative samples sampled in 1 week</p> <p>N=12 clearance The time from CPE identification to clearance was a median of 27.5 days (IQR 23.8-37.8 days).</p>	
Lister, 2016	<p><u>Type of study:</u> prospective cohort study</p> <p><u>Setting and country:</u> 44 neonatal inpatient service, Australia</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors declare no conflicts of interest. No statement on funding.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - neonates with VRE infection after an outbreak.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 21</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age \pm SD: not reported</i> <i>Sex: not reported</i></p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> VRE</p> <p>Stool samples, at least 3 over a 9-month period</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> not reported</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N=0</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N=5, 2 or less samples submitted.</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 3 consecutive negative stool samples collected at least 1 week apart</p> <p>N=19 (100%) returned at least 1 sample, N=18 returned at least 2 samples, N=16 returned 3 or more samples</p> <p>N=19 (100%) returned a terminal negative sample.</p> <p>N=14 achieved outcome of 3 consecutive negative samples, with the remaining 5 returning 1 (n = 1) or 2 (n = 4) terminal negative stool samples.</p> <p>N=7 on antibiotics</p>	

Miu, 2016	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort</p> <p><u>Setting and country:</u> postacute care hospital in Hong Kong, Jan 2010 – Dec 2014</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors declare no conflicts of interest. No statement on funding.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - patients admitted to the unit with VRE colonization or - the date of positive culture for those patients acquiring the organism in the postacute care hospital through target screening using either rectal swab or stool culture.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 121</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age</i> ± SD: 81.45 ± 10 <i>Sex:</i> 27 (22.35%) F</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> VRE</p> <p>Rectal swabs or stool culture</p> <p>Frequency unclear</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until discharge</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N=0</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N=0</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: at least 3 consecutive negative samples, taken at least 1 week apart. Date of clearance: last negative sample.</p> <p>The median time to VRE clearance during hospitalization was 43 days.</p> <p>43 patients (35.5%) were considered cleared during hospital stay, and 78 (64.5%) had clearance within the observation period</p>	
Nordberg, 2018	<p><u>Type of study:</u> prospective cohort</p> <p><u>Setting and country:</u> 2 NICUs, Sweden, Nov 2008 – Mar 2009</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> from text: "The study was supported by grants from Strama (Swedish strategic programme against antibiotic resistance), Karolinska Institutet funds, the Samaritan Foundation, Society Milk Droplet Stockholm and the HKH Crown Princess Lovisa's Association for Child Care. All authors report no conflicts of interest relevant to this article."</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> all neonates colonized with intestinal ESBL-KP/EC at discharge from the NICU</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 17</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Gestational age: n (%)</i> >37 weeks: 3 (21) 32-37 weeks: 3 (21) 28-32 weeks: 2 (14) <28 weeks: 6 (42) <i>Sex:</i> 42% F, 57% M</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> ESBL-KP/EC (EPE)</p> <p>Faecal samples every second month for 2 years after discharge; the children were cultured again three times during 6 successive weeks at age 5 years.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 2 years after discharge, or at age of 5.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N (%): 3 (17%) Reasons (describe): n=3 death</p>	<p><u>Outcome measures:</u> The median length of EPE colonization was 12.5 months (range 5-68 months)</p>	
Overdevest, 2016	<p><u>Type of study:</u> prospective cohort</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - residents of an LTCF</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None reported</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> ESBL-E</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until discharge</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: 1 negative sample</p> <p>Conversion to ESBL-negative was observed for 13 of 39</p>	

	<p><u>Setting and country:</u> LTCF, Netherlands, Mar 2013 – Apr 2014</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors declare no conflicts of interest. From text: “<i>This material is based in part upon work supported by Office of Research and Development, Medical Research Service, Department of Veterans Affairs, grant # 1 I01 CX000920-01A1 (J.R.J.)</i>”</p>	<p><u>N total at baseline:</u> 296</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age:</i> 78 (range: 46–98, SD: 11) <i>Sex:</i> 170 (57.4%) F</p>	<p>Culturing faeces or rectal swabs 2-3 months</p>	<p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>ESBL-ST131 carriers, vs 18 of 29 carriers of other ESBL-E (p = 0.03).</p> <p>Survival analysis showed that the half-life of carriage for ESBL-ST131 was 13 months, compared with 2-3 months for other strains (p < 0.001).</p>	
Sohn, 2013	<p><u>Type of study:</u> single-center retrospective cohort study</p> <p><u>Setting and country:</u> tertiary care hospital in Seoul, Korea, Jan 2008 – Sep 2009</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors declare no conflicts of interest. No statement on funding.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - inpatients thought to be at risk for VRE because of prolonged hospitalization, antibiotic use, referral from another health care facility, intensive care unit (ICU) stay, receiving a transplant, or proximity to other patients with VRE</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 127</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age (mean ± SD):</i> 58.9 ± 14.4 <i>Sex:</i> n=49 (38.5%) F</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> VRE</p> <p>Rectal or stool cultures, weekly</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> until clearance</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N=36 readmitted or loss to follow up</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: VRE-negative rectal (or stool) cultures on at least 3 consecutive occasions 1 week or longer apart in outpatient setting. Date of clearance (event in survival analysis): last positive culture</p> <p>N=68 cleared</p> <p>The median duration of culture positivity was estimated at 5.57 weeks (range 0–50.14 weeks)</p>	
Weterings, 2022	<p><u>Type of study:</u> open, dynamic cohort study</p> <p><u>Setting and country:</u> nursing homes, Netherlands, March 2013 - June 2019</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> no conflicts of interest, no funding.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Residents with at least one ESBL-E positive rectal or faecal swab obtained in a prevalence survey during the study period</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 112</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> ESBL-E. coli</p> <p>Culture of rectal or faecal samples, every quarter</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 17.9 months (IQR: 6.0–40.6) for ESBL-ST131 10.1 months (IQR: 2.8–30.2) for ESBL-non-ST131</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N=</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: after a previous ESBL-E positive culture, at least one rectal or faecal swab did not reveal ESBL-E or when strain typing showed a different MLST or cluster type than found in the previous ESBL-E positive culture of the resident</p>	

		<p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age (mean ± SD):</i> 82 years (IQR: 75–88) <i>Sex:</i> 63/112 (56.3%) female <i>ESBL type:</i> <i>ESBL-ST131:</i> n=66 (58.9%) <i>ESBL-non-ST131:</i> n=46 (41.1%)</p>			<p>☑ additional analysis when clearance is 2 negative swabs instead of 1</p> <p>median time to clearance of 13.0 months (95% CI 0.0–27.9) for ESBL-ST131 compared to 11.2 months (95% CI 4.8–17.6) for ESBL-non-ST131 (p =0.044).</p> <p>Cleared: 31/66 ESBL-ST131 carriers (47.0%) and in 26/46 ESBL-non-ST131 carriers (56.5%)</p>
Wangchinda, 2022	<p><u>Type of study:</u> two prospective cohort studies</p> <p><u>Setting and country:</u> tertiary care university hospital, Thailand. Nov 2018 – Nov 2020</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> no conflicts of interest. Funding by grants from the Thailand Center of Excellence for Life Sciences (TCELS), the National Research Council of Thailand (NRCT) and the Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - hospitalized patients aged ≥18 years who had CRE isolated from clinical specimens submitted to the microbiology laboratory on randomly selected surveillance days (cohort II: discharged).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> 353 (of which 225 colonized)</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age (mean ± SD):</i> 68.5 ± 17.5 <i>Sex:</i> 114 (50.7%) male</p>	<p><u>Describe intervention:</u> CRE</p> <p>Stool or rectal swab samples</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months, 1 year, 2 years</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Outcome measures:</u> Clearance: one negative sample</p> <p>Duration of CRE colonization in stool was <1 year in 50.0% of cohort I patients, and <2 years in 91.4% of patients in cohort II.</p> <p>Cohort I: N=23 no positive follow up (54.8%) Cleared: 33% 6 months 50% 1 year <u>Median clearance</u> (days): 119 (range 37 – 486) (n=19)</p> <p>Cohort II: N=93 Cleared: 47.3% 1 year 91.4% 2 years</p>

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]

3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Shenoy, 2014 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs and observational studies <i>Literature search from January 1990 until July 2012</i> A: Montecalvo, 1995 B: Brennen, 1998 C: Goetz, 1998 D: Bhorade, 1999 E: Weinstein, 1999 F: D'Agata, 2011 G: Wong, 2001 H: Byers, 2002 I: Hachem en Raad, 2002 J: Mascini, 2003 K: Huang, 2007 (2 articles) L: Park, 2011 (2 articles) M: Yoon, 2011 <u>Study design:</u> RCT: G Prospective cohort: A, B, C, D, E, F, I, J Retrospective cohort: H, K, L, M <u>Setting and Country:</u> A: USA B: USA C: USA D: USA E: Canada F: USA G: USA H: USA	<u>Inclusion criteria SR:</u> - report on screening from at least one anatomical site - clearance: at least one microbiological result - absence of treatment or decolonization therapy <u>Exclusion criteria SR:</u> - none mentioned <i>13 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u> A: n=86, B: n=36 C: n=210, D: n=10, E: n=24, F: n=13, G: n=24, H: n=116, I: n=28, J: n=11 K: n=394, n=126 L: n=89 n=723 M: n=58,	<u>Describe intervention:</u> Site and screening for VRE: CX = culture, T = strain typing performed, PCR = polymerase chain reaction A: Perianal, CX; T B: Rectal, CX C: Rectal or stool, CX D: Rectal or stool, CX E: Rectal, CX F: Rectal, CX G: Rectal, CX H: Rectal, CX; T I: Stool, CX J: Rectal, CX; T; PCR K: Rectal, CX; PCR L: Rectal, CX M: Rectal, CX	<u>End-point of follow-up:</u> A: 18 weeks B: 25 weeks C: not reported D: 2 weeks E: 25 weeks F: 3 weeks G: 3 weeks H: 86 weeks I: 13 weeks J: 26 weeks K: 52 weeks L: 39 weeks M: 19 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control)</u> A: 50 B: not reported C: 61 D: 6 E: 0 F: 6 G: 4 H: 0 I: 0 J: not reported K: not reported L: 359 M: not reported	<u>Outcome measure-1</u> Defined as A: 1 negative CX on admission and weekly negative culture during admission B: 2 negative CX on 2 separate samplings C: 1 negative CX on 2 separate samplings D: 1 negative CX on 5 separate samplings E: 1 negative CX on at least 3 separate samplings F: 1 negative culture on at least 2 separate samplings G: 1 negative CX on 3 separate samplings H: 1 negative CX on 3 separate samplings I: 1 negative CX on at least 2 separate samplings J: 3 negative CX on at least 3 separate samplings K: 1 negative CX L: 1 negative CX on 3 separate samplings M: 1 negative CX on 3 separate samplings	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question

	<p>I: USA J: Netherlands K: USA L: South Korea M: South Korea</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> From text: "Support for this work provided by: The Institute for Health Technology Studies; NIH T32 A107061; 2010 MGH Clinical Innovation Award; Departmental Funds; CFAR (NIH P30 AI060354) and the Harvard Catalyst The Harvard Clinical and Translational Science Center (National Center for Research Resources and the National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health Awards 8UL1TR000170-05 and 1 UL1 RR02578). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript."</p>				<p><u>Outcome measure 1</u> weeks to clearance, % cleared A: 18 weeks, 2% B: 10 weeks, 50% C: 14 weeks, 40% D: n/a, 0% E: 25 weeks, 38% F: 1 week, 8% G: 3 weeks, 21% H: 22 weeks, 64% I: 13 weeks, 4% J: 6 weeks, 50% K: 9 weeks, 24% 43 weeks, 84% L: 16 weeks, 10% 9 weeks, 12% M: 19 weeks, 28%</p>	<p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis)</p>
<p>Bar-Yoseph, 2016</p> <p>PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR and meta-analysis of RCTs and observational studies</p> <p><i>Literature search on 3 November 2015</i></p> <p>CRE A: Lübbert, 2014 B: Lübbert, 2013 C: Tascini, 2014 D: Feldman, 2013 E: Oren, 2013 F: Oren, 2013 G: Zimmerman, 2013 H: Saidel-Odes, 2012 I: Zuckerman, 2011 J: Ben-David, 2011 K: Schechner, 2011</p> <p>ESBL L: Rieg, 2015</p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u> - RCTs, prospective or retrospective cohort studies, case-control studies or case series of five patients or more examining the natural history of MDR-E colonization, examining rates of carriage following decolonization or comparing decolonization and no decolonization. - diagnosed through rectal swabs, stool samples or clinical cultures, residing in the healthcare setting or in the community</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u> - studies assessing SDD in patients not selected by carriage</p>	<p><u>Describe intervention:</u> Swabs taken: A: 1, 3, 6, 24, 48 months B: weekly C: every 4 days during therapy and at 6 months D: 0.5, 1, 2, 3 months E: weekly F: not routine G: not routine H: 3, 7, 9, 14, 28, 42 days I: thrice weekly, once weekly post-discharge J: once K: re-admissions L: 0, 0.5, 1 and 1.5 months M: 1, 2, 3, 6 and 12 months N: every 3 months O: 1, 3 months</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u> A: 2 years B: 9–154 days C: 6 months D: NS E: 1–76 days F: 20–737 days G: 1 year H: 7 weeks I: NS J: NS K: 1–658 days L: 3 months M: 1 year N: 2 years O: 3 months P: 6 months Q: 12 months R: 7 days S: 28 days</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as: number of negative cultures needed: A: 3+PCR separated by 48 h B: 3+PCR separated by 48 h C: 2 D: 2+PCR, not followed by any positive E: 3+PCR in at least 1 week F: 3+PCR in at least 1 week G: 1, not followed by any positive H: 1 I: 3+PCR in at least 1 week</p>	<p><u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading</p>

	<p>M: Ruppe, 2015 N: Papst, 2015 O: Jallad, 2015 P: Lübbert, 2015 Q: Titelman, 2014 R: Gutiérrez-Urbón, 2014 S: Huttner, 2013 T: Birgand, 2013 U: Löhr, 2013 V: Strenger, 2013 W: Paltansing, 2013 X: Alsterlund, 2012 Y: Tham, 2012 Z: Li, 2012 AA: Rogers, 2012 AB: Oostdijk, 2012 AC: Abecasis, 2011 AD: Buehlmann, 2011 AE: Zahar, 2010 AF: Tängdén, 2010 AG: Weintrob, 2010 AH: Tandé, 2010 AI: Apisarnthanarak, 2008 AJ: Reddy, 2007 AK: Troche, 2005 AL: Paterson, 2001</p> <p><u>Study design:</u> A: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication B: retrospective cohort, single arm, active decolonization therapy C: prospective cohort, active decolonization therapy D: retrospective and prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication E: controlled clinical trial, active decolonization therapy arm F: controlled clinical trial, surveillance for spontaneous eradication arm G: retrospective and prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication</p>	<p><i>37 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u> A: n=86, 62 (21–85) B: n=14, 63 (41–82) C: n=50, 63.7±NS D: n=125, 67.5±NS E: n=41, 53.4 (21–79) F: n=47, 65 (26–99) G: n=97, 78 (32–102) H: n=40, 69±NS I: n=15, 55 (32–80) J: n=123, 72.7+16 K: n=66, 72±19 L: n=45, 57 (19–86) M: n=245, 36±13 N: n=114, 61±16 O: n=57, 84.3±5.2 P: n=72, 34 (32–80) Q: n=61, 58.3±NS R: n=6, preterm neonates S: n=58, 54.5 (19–81) T: n=448, 62.8 (49–75) "U: n=62, neonates and adults" V: n=25, neonates W: n=133, 33 (19–82) X: n=23, 40 (NS) Y: n=58, 38 (1–83) Z: n=41, 21 (20–23) AA: n=20, 45.7 (NS) AB: n=77, NS AC: n=39, paediatric AD: n=100, 67 (18–99) AE: n=62, 12.5 (NS) AF: n=24, 47 (NS) AG: n=13, 29.1±7.3 AH: n=31, neonates AI: n=24, 55 (21–65) AJ: n=40, NS</p>	<p>P: 6 months Q: 1, 3, 6, 12 months R: 2 days post-treatment S: 1, 7, 28 days post-treatment T: re-admissions U: monthly in first year, quarterly thereafter V: 1, 2, 4, 6, 9, 12 months W: 6 months X: monthly to quarterly Y: 3 or 8 months and 3 years Z: every 2 weeks AA: monthly AB: bi-weekly AC: bi-weekly AD: 2 days post-treatment and re-admissions AE: re-admissions AF: 6 months AG: bi-weekly for 2 weeks then weekly AH: monthly AI: every 2 weeks AJ: re-admissions AK: weekly AL: 2, 14, 28 days post-treatment</p>	<p>T: NS U: 3 years V: 1 year W: 6 months X: 4.5 years Y: 3 years Z: 4 months AA: 6 months AB: 3-77 days AC: NS AD: 2 years AE: 97-152 days AF: 6 months AG: 8 weeks AH: NS AI: 6 months AJ: 1 year AK: NS AL: 28 days</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: 2/86 (2.3) B: 0/14 (0) C: 0/50 (0) D: 0/125 (0) E: 10/52 (19.2) F: 55/102 (53.9) G: 0/97 (0) H: 1/40 (2.5) I: 0/15 (0) J: 0/128 (0) K: 0/66 (0) L: 0/45 (0) M: 47/292 (16) N: 15/114 (13.1) O: 0/57 (0) P: 23/49 (46.9) Q: 0/61 (0) 12 months R: 1/6 (16.6) S: 7/58 (12)</p>	<p>J: 1 K: 1+PCR L: 1 M: 1 N: NS O: 1 P: 1 Q: 1, not followed by any positive R: 1 S: 1 T: 1 U: 3 V: 1 W: 1 X: 1, not followed by any positive Y: 1 Z: 1 AA: 2 AB: 2 AC: 1 AD: 1, not followed by any positive AE: 1 AF: 1 AG: 3, not followed by any positive AH: 3 AI: NS AJ: 1 AK: 2 AL: 1, not followed by any positive</p> <p><u>Outcome measure 1</u> weeks to clearance, % cleared</p> <p>See table 3 of study.</p>	<p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis)</p>
--	---	---	--	---	--	---

	<p>H: RCT, double-blind, decolonization therapy versus placebo I: prospective cohort, active decolonization therapy J: retrospective cohort, surveillance for spontaneous eradication K: retrospective cohort, surveillance for spontaneous eradication L: prospective cohort, active decolonization therapy M: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication N: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication O: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication P: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication Q: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication R: prospective cohort, active decolonization therapy S: RCT, double-blind, active decolonization therapy versus placebo T: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication U: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication V: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication W: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication X: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication Y: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication Z: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication AA: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication AB: prospective cohort, active decolonization therapy</p>	<p>AK: n=37, NS AL: n=5, NS</p> <p><u>% Immunocompromised:</u></p> <p>A: 25.6 % B: 7.1 % C: NS % D: NS % E: 52.3 % F: 26.4 % G: NS% H: 30% I: 100% J: NS % K: 15.5 % L: 33.3% M: NS% N: 7% O: NS % P: 0% Q: NS% R: NS% S: 10.3% T: NS% U: NS% V: NS% W: NS% X: NS% Y: NS% Z: NS% AA: NS% AB: NS% AC: 5.5% AD: 18% AE: 46.8% AF: 0% AG: NS% AH: NS% AI: NS% AJ: NS% AK: NS% AL: 100%</p>		<p>T: 0/448 (0) U: 0/62 (0) V: 7/25 (28) W: 6/133 (4.5) X: 0/23 (0) Y: 0/54 (0) Z: 7/95 (7.3) AA: 0/20 (0) AB: 0/77 (0) AC: 5/39 (12.8) AD: 4/39 (10.2) AE: 0/62 (0) AF: 3/24 (12.5) AG: 6/13 (46.1) AH: 0/31 (0) AI: 0/24 (0) AJ: 0/40 (0) AK: 0/37 (0) AL: 1/5 (20)</p>	<p>In healthcare settings, pooled ESBL/CRE colonization rates: Without intervention 76.7% (95% CI 69.3%–82.8%) at 1 month to 35.2% (95% CI 28.2%–42.9%) at 12 months of follow-up.</p> <p>With decolonization: 37.1% (95% CI 27.5%–47.7%) at end of therapy and 57.9% (95% CI 43.1%–71.4%) at 1 month.</p> <p>Among community dwellers, ESBL colonization decreased from 52.3% (95% CI 29.5%–74.2%) at 1 month to 19.2% (95% CI 9.7%–34.4%) at 6 months.</p>	
--	---	---	--	---	--	--

<p>AC: prospective cohort, active decolonization therapy AD: prospective cohort, active decolonization therapy AE: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication AF: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication AG: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication AH: prospective, single arm, surveillance for spontaneous eradication AI: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication AJ: prospective cohort, surveillance for spontaneous eradication AK: prospective cohort, active decolonization therapy AL: prospective cohort, active decolonization therapy</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: tertiary hospital, Germany B: tertiary hospital, Germany C: three tertiary hospitals, Italy D: tertiary hospital and LTCF, Israel E: tertiary hospital, Israel F: tertiary hospital, Israel G: primary hospital, Israel H: tertiary hospital, Israel I: tertiary hospital, Israel J: 12 LTCF and rehabilitation centres , Israel K: tertiary hospital, Israel L: tertiary hospital outpatient, Germany M: community, France N: tertiary hospital, Slovenia O: LTCF, Lebanon P: community, Germany Q: tertiary hospital, Sweden R: tertiary neonatal ICU, Spain S: tertiary hospital, Switzerland T: tertiary hospital, France</p>					
--	--	--	--	--	--

<p>U: tertiary neonatal ICU, Norway V: tertiary neonatal ICU, Austria W: community, Netherlands X: community, Sweden Y: community, Sweden Z: medical students, China AA: community, Australia AB: 13 tertiary hospitals, Netherlands AC: tertiary paediatric ICU, UK AD: tertiary hospital, Switzerland AE: tertiary hospital, France AF: community, Sweden AG: tertiary hospital, USA AH: community, France AI: tertiary hospital/community, Thailand AJ: tertiary medical ICU, USA AK: tertiary surgical ICU, France AL: tertiary surgical ICU, USA</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> From text: <i>"Part of this work was funded by the EU project AIDA (grant Health-F3-2011-278348) to M. P."</i></p>					
---	--	--	--	--	--

Risk of bias tables Module 5a

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University) module 5a

Author, year	Selection of participants	Exposure	Outcome of interest	Confounding-assessment	Confounding-analysis	Assessment of outcome	Follow up	Co-interventions	Overall Risk of bias
	Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Can we be confident in the assessment of exposure?	Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Can we be confident in the assessment of outcome?	Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Were co-interventions similar between groups?	
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Choi, 2021	<i>Definitely yes</i> Reason: All patients fulfilling selection criteria were included	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients were only included if positive for VRE	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium. Only negative if 3 negative subsequent swabs	<i>Definitely yes</i> Reason: Data was complete	<i>No information</i>	Low
Davido, 2018	<i>Definitely yes</i> Reason: All patients fulfilling selection	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients were only included if positive	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium. Only	<i>Definitely yes</i> Reason: Information on excluded patients is	<i>No information</i>	Low

	criteria were included					negative if 2 negative subsequent swabs	given, complete case analysis		
Haverkate, 2014	<i>Definitely yes</i> Reason: All patients fulfilling selection criteria were included	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients were only included if positive	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Probably yes</i> Reason: Culturing on selective medium. Only negative if 2 negative subsequent swabs, time to clearance taken between discharge and readmission	<i>Probably yes</i> Reason: no information on missing data, assumed no missing data is present	<i>No information</i>	Some concerns
Jimenez, 2021	<i>Definitely yes</i> Reason: All patients fulfilling selection criteria were included	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients were only included if positive	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium. Only negative if 2 negative subsequent swabs	<i>Probably yes</i> Reason: no information on missing data, assumed no missing data is present	<i>No information</i>	Low
Lim, 2018	<i>Definitely yes</i> Reason: All patients fulfilling selection criteria were included	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients were only included if positive	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium. Only negative if 3 negative	<i>Probably yes</i> Reason: no information on missing data, assumed no missing data is present	<i>No information</i>	Low

						subsequent swabs			
Nordberg, 2018	<i>Definitely yes</i> Reason: All patients fulfilling selection criteria were included	<i>Definitely yes</i> Reason: Culturing on selective medium	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients were only included if positive	<i>Not applicable</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Probably yes</i> Reason: Culturing on selective medium. Cleared if 1 negative swab	<i>Definitely yes</i> Reason: information on missing data is reported. Complete case analysis.	<i>No information</i>	Low

Footnotes

Selection of participants Example of low risk of bias: Exposed and unexposed drawn from same administrative database of patients presenting at same points of care over the same time frame

Exposure Examples of low risk of bias: Secure record (e.g. surgical records, pharmacy records); Repeated interview or other ascertainment asking about current use/exposure

Confounding Examples of low risk of bias regarding assessment: Interview of all participants; Self-completed survey from all participants; Review of charts with reproducibility demonstrated; From database with documentation of accuracy of abstraction of prognostic data.

Example of low risk of bias regarding analysis: Comprehensive matching (e.g. with propensity score) or adjustment for all plausible confounding variables

Assessment of outcome Examples of low risk of bias: Independent blind assessment; Record linkage; For some outcomes (e.g. fractured hip), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation of the fracture

Follow up Examples of low risk of bias: No missing outcome data; Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring is unlikely to introduce bias); Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; Missing data have been imputed using appropriated methods

Co-interventions Example of low risk of bias: Most or all relevant co-interventions that might influence the outcome of interest are documented to be similar in the exposed and unexposed

Table of excluded studies module 5a

Author and year	Reason for exclusion
Ae R, Sasahara T, Yoshimura A, Kosami K, Hatakeyama S, Sasaki K, Kimura Y, Akine D, Ogawa M, Hamabata K, Cui L. Prolonged carriage of ESBL-producing enterobacterales and potential cross-transmission among residents in geriatric long-term care facilities. <i>Sci Rep.</i> 2021 Nov 3;11(1):21607. doi: 10.1038/s41598-021-01190-w. PMID: 34732819; PMCID: PMC8566574.	wrong outcome, no information about end of infection
Amrane S, Lagier JC. Fecal microbiota transplantation for antibiotic resistant bacteria decolonization. <i>Human Microbiome Journal.</i> 2020;16, 100071. ISO 690	wrong outcome, about faecal transplantations
Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, Grobusch MP, Lashof AMO, Molhoek N, Schultsz C, Stobberingh EE, Verbrugh HA, de Jong MD, Melles DC, Penders J. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2017 Jan;17(1):78-85. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30319-X. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27751772.	wrong population (travelers)
Armand-Lefèvre L, Rondinaud E, Desvillechabrol D, Mullaert J, Clermont O, Petitjean M, Ruppe E, Cokelaer T, Bouchier C, Tenailon O, Ma L, Nooroya Y, Matheron S, The Voyag-R Study Group, Andremont A, Denamur E, Kennedy SP. Dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales colonization in long-term carriers following travel abroad. <i>Microb Genom.</i> 2021 Jul;7(7):000576. doi: 10.1099/mgen.0.000576. PMID: 34279212; PMCID: PMC8477403.	wrong population (travelers)
Bevan ER, McNally A, Thomas CM, Piddock LJV, Hawkey PM. Acquisition and Loss of CTX-M-Producing and Non-Producing <i>Escherichia coli</i> in the Fecal Microbiome of Travelers to South Asia. <i>mBio.</i> 2018 Dec 11;9(6):e02408-18. doi: 10.1128/mBio.02408-18. PMID: 30538187; PMCID: PMC6299485.	wrong outcome, no information about end of infection
Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, Wroblewska M, Dzieciatkowski T, Dulny G, Dwilewicz-Trojaczek J, Wiktor-Jedrzejczak W, Basak GW. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017 Aug 1;65(3):364-370. doi: 10.1093/cid/cix252. PMID: 28369341.	wrong outcome, about faecal transplantations
Bilsen MP, Lambregts MMC, van Prehn J, Kuijper EJ. Faecal microbiota replacement to eradicate antimicrobial resistant bacteria in the intestinal tract - a systematic review. <i>Curr Opin Gastroenterol.</i> 2022 Jan 1;38(1):15-25. doi: 10.1097/MOG.0000000000000792. PMID: 34636363; PMCID: PMC8654246.	wrong outcome, about faecal transplantations
Bollestad M, Grude N, Solhaug S, Raffelsberger N, Handal N, Nilsen HS, Romstad MR, Emmert A, Tveten Y, Søråas A, Jenum PA, Jenum S, Møller-Stray J, Weme ET, Lindbaek M, Simonsen GS; (the Norwegian ESBL UTI study group). Clinical and bacteriological efficacy of pivmecillinam treatment for uncomplicated urinary tract infections	wrong study design, drug intervention

caused by ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> : a prospective, multicentre, observational cohort study. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2018 Sep 1;73(9):2503-2509. doi: 10.1093/jac/dky230. PMID: 29982514.	
Catho G, Huttner BD. Strategies for the eradication of extended-spectrum beta-lactamase or carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> intestinal carriage. <i>Expert Rev Anti Infect Ther.</i> 2019 Aug;17(8):557-569. doi: 10.1080/14787210.2019.1645007. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31313610.	wrong study design, narrative review
Correa-Martinez CL, Stollenwerk VB, Kossow A, Schaumburg F, Mellmann A, Kampmeier S. Risk Factors for Long-Term Vancomycin-Resistant <i>Enterococci</i> Persistence-A Prospective Longitudinal Study. <i>Microorganisms.</i> 2019 Sep 26;7(10):400. doi: 10.3390/microorganisms7100400. PMID: 31561632; PMCID: PMC6843193.	wrong outcome, no information about end of infection
Davido B, Batista R, Fessi H, Michelon H, Escaut L, Lawrence C, Denis M, Perronne C, Salomon J, Dinh A. Faecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci colonization in case of an outbreak. <i>Med Mal Infect.</i> 2019 May;49(3):214-218. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.002. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30502308.	wrong outcome, about faecal transplantations
Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, Salomon J, Vittecoq D, Duran C, Escaut L, Sobhani I, Paul M, Lawrence C, Perronne C, Chast F, Dinh A. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? <i>J Hosp Infect.</i> 2017 Apr;95(4):433-437. doi: 10.1016/j.jhin.2017.02.001. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28237504.	wrong outcome, about faecal transplantations
Dickstein Y, Solter E, Schwartz D, Nutman A, Harevrich I, Wulffhart L, Carmeli Y, Schwaber MJ. The Israeli national policy for discontinuation of isolation of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriales</i> carriers by carbapenemase type: a retrospective cohort study. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2021 Oct;27(10):1518.e1-1518.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.045. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111587.	wrong study design, performance of guidelines
Dimitriou V, Biehl LM, Hamprecht A, Vogel W, Dörfel D, Peter S, Schafhausen P, Rohde H, von Lilienfeld-Toal M, Klassert TE, Slickers P, Ehrlich R, Slevogt H, Christ H, Hellmich M, Farowski F, Tsakmaklis A, Higgins PG, Seifert H, Vehreschild MJGT. Controlling intestinal colonization of high-risk haematology patients with ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : a randomized, placebo-controlled, multicentre, Phase II trial (CLEAR). <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2019 Jul 1;74(7):2065-2074. doi: 10.1093/jac/dkz124. PMID: 31220256.	wrong outcome, no information about end of infection
Dinh A, Fessi H, Duran C, Batista R, Michelon H, Bouchand F, Lepeule R, Vittecoq D, Escaut L, Sobhani I, Lawrence C, Chast F, Ronco P, Davido B. Clearance of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. <i>J Hosp Infect.</i> 2018 Aug;99(4):481-486. doi: 10.1016/j.jhin.2018.02.018. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29477634.	wrong outcome, about faecal transplantations
Duployez C, Wallet F, Rouzé A, Nseir S, Kipnis E, El Kalioubie A, Desein R, Loiez C, Le Guern R. Spontaneous decolonization during	wrong outcome, no information

hospitalization in intensive care unit patients colonized by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales. <i>J Hosp Infect.</i> 2020 Nov;106(3):500-503. doi: 10.1016/j.jhin.2020.07.029. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32745588.	about end of infection
Evain S, Bourigault C, Juvin ME, Corvec S, Lepelletier D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae digestive carriage at hospital readmission and the role of antibiotic exposure. <i>J Hosp Infect.</i> 2019 May;102(1):25-30. doi: 10.1016/j.jhin.2019.02.002. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30769146.	wrong outcome, no information about end of infection
Farfour E, Si Larbi AG, Couturier J, Lecuru M, Decousser JW, Renvoise A, Faibis F, Lawrence C, Nerome S, Lecoïnte D; RéFraLHHA Study Group. Asymptomatic carriage of extensively drug-resistant bacteria (eXDR), a simple way to assess spontaneous clearance. <i>J Hosp Infect.</i> 2020 Apr;104(4):503-507. doi: 10.1016/j.jhin.2019.12.013. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31874205.	wrong outcome (no specification on type of micro-organism)
Fariñas MC, González-Rico C, Fernández-Martínez M, Fortún J, Escudero-Sanchez R, Moreno A, Bodro M, Muñoz P, Valerio M, Montejo M, Nieto J, Ruiz-San Millan JC, Casafont-Morencos F, Martínez-Martínez L, Fariñas-Álvarez C; ENTHERE Study Group, the Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Oral decontamination with colistin plus neomycin in solid organ transplant recipients colonized by multidrug-resistant Enterobacterales: a multicentre, randomized, controlled, open-label, parallel-group clinical trial. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2021 Jun;27(6):856-863. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.016. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359562.	wrong study design, RCT with drug intervention
Fernández-Verdugo A, Fernández J, Escudero D, Cofiño L, Forcelledo L, Telenti M, García-Prieto E, Rodríguez-García R, Álvarez-García L, Pérez-García A, Rodríguez-Lucas C, Vazquez F. Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente [Epidemiological surveillance for multidrug-resistant microorganisms in a general ICU]. <i>Rev Esp Quimioter.</i> 2017 Jun;30(3):201-206. Spanish. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28422471.	wrong publication type, article in spanish
Freire MP, Villela Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, Pierrotti LC, de Oliveira LM, Machado AS, Van Der Heijden IM, Rossi F, Costa SF, Carneiro D'Albuquerque LA, Abdala E. Surveillance culture for multidrug-resistant gram-negative bacteria: Performance in liver transplant recipients. <i>Am J Infect Control.</i> 2017 Mar 1;45(3):e40-e44. doi: 10.1016/j.ajic.2016.12.010. PMID: 28254253.	wrong population (liver transplant recipients)
Grall N, Lazarevic V, Gaïa N, Couffignal C, Laouénan C, Ilic-Habensus E, Wieder I, Plesiat P, Angebault C, Bougnoux ME, Armand-Lefevre L, Andremont A, Duval X, Schrenzel J. Unexpected persistence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the faecal microbiota of hospitalised patients treated with imipenem. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2017 Jul;50(1):81-87. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.018. Epub 2017 May 10. PMID: 28499958.	wrong study design, drug intervention
Hong Nguyen M, Shields RK, Chen L, William Pasculle A, Hao B, Cheng S, Sun J, Kline EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Molecular	wrong outcome, about

Epidemiology, Natural History, and Long-Term Outcomes of Multidrug-Resistant Enterobacteriales Colonization and Infections Among Solid Organ Transplant Recipients. <i>Clin Infect Dis</i> . 2022 Feb 11;74(3):395-406. doi: 10.1093/cid/ciab427. PMID: 33970222; PMCID: PMC8834656.	transplantations, no information on end of infection/isolation
Hughes HY, Odom RT, Michelin AV, Snitkin ES, Sinaii N, Milstone AM, Henderson DK, Palmore TN. A retrospective cohort study of antibiotic exposure and vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> recolonization. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> . 2019 Apr;40(4):414-419. doi: 10.1017/ice.2019.15. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30729903.	wrong study design, drug intervention
Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, Maharshak N, Mauris A, Galperine T, Zanichelli V, Kapel N, Bellanger A, Olearo F, Duval X, Armand-Lefevre L, Carmeli Y, Bonten M, Fantin B, Harbarth S; R-Gnosis WP3 study group. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2019 Jul;25(7):830-838. doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.009. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30616014.	wrong study design, RCT with drug intervention
Ismail MD, Luo T, McNamara S, Lansing B, Koo E, Mody L, Foxman B. Long-Term Carriage of Ciprofloxacin-Resistant <i>Escherichia coli</i> Isolates in High-Risk Nursing Home Residents. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> . 2016 Apr;37(4):440-7. doi: 10.1017/ice.2015.326. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26782632; PMCID: PMC6194505.	wrong micro-organism
Jonsson AK, Larsson A, Tängdén T, Melhus Å, Lannergård A. A trial with IgY chicken antibodies to eradicate faecal carriage of <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> producing extended-spectrum beta-lactamases. <i>Infect Ecol Epidemiol</i> . 2015 Nov 9;5:28224. doi: 10.3402/iee.v5.28224. PMID: 26560861; PMCID: PMC4641892.	wrong study design, animal study
Jørgensen SB, Søråas A, Sundsfjord A, Liestøl K, Leegaard TM, Jenum PA. Faecal carriage of extended spectrum β -lactamase producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> after urinary tract infection - A three year prospective cohort study. <i>PLoS One</i> . 2017 Mar 7;12(3):e0173510. doi: 10.1371/journal.pone.0173510. PMID: 28267783; PMCID: PMC5340397.	wrong outcome, no information about end of infection
Kanafani ZA, Fadlallah SM, Assaf S, Anouti K, Kissoyan KAB, Sfeir J, Nawar T, Yasmin M, Matar GM. Sites of colonization in hospitalized patients with infections caused by extended-spectrum beta-lactamase organisms: a prospective cohort study. <i>Antimicrob Resist Infect Control</i> . 2017 May 15;6:46. doi: 10.1186/s13756-017-0207-y. PMID: 28515902; PMCID: PMC5433240.	looks at site of infection
Kim YK, Chang IB, Kim HS, Song W, Lee SS. Prolonged Carriage of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Clinical Risk Factors and the Influence of Carbapenemase and Organism Types. <i>J Clin Med</i> . 2021 Jan 15;10(2):310. doi: 10.3390/jcm10020310. PMID: 33467637; PMCID: PMC7830152.	wrong outcome, no information about end of infection
Kim YK, Song SA, Lee JN, Oh M, Jo KM, Kim HJ, Lee JH, Park J, Jang HJ, Kim HK, Kiem S. Clinical factors predicting persistent carriage of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients with known carriage. <i>J Hosp Infect</i> . 2018 Aug;99(4):405-412. doi: 10.1016/j.jhin.2017.10.017. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111353.	wrong outcome, no information about end of infection

Lin IW, Huang CY, Pan SC, Chen YC, Li CM. Duration of colonization with and risk factors for prolonged carriage of multidrug resistant organisms among residents in long-term care facilities. <i>Antimicrobial Resistance & Infection Control</i> . 2017; 6(1), 1-7.	wrong outcome (no specification on type of micro-organism)
Lindblom A, Karami N, Magnusson T, Åhrén C. Subsequent infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in patients with prior infection or fecal colonization. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> . 2018 Aug;37(8):1491-1497. doi: 10.1007/s10096-018-3275-x. Epub 2018 May 23. PMID: 29796984.	wrong outcome, no information about end of infection (rate)
Ljungquist O, Kampmann C, Resman F, Riesbeck K, Tham J. Probiotics for intestinal decolonization of ESBL-producing Enterobacteriaceae: a randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2020 Apr;26(4):456-462. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.019. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31494254.	wrong study design, RCT with drug intervention
Ljungquist O, Schönbeck M, Riesbeck K, Tham J. Risk factors associated with prolonged intestinal colonization of ESBL-producing Enterobacteriaceae - a prospective cohort study. <i>Infect Drug Resist</i> . 2019 Aug 26;12:2637-2648. doi: 10.2147/IDR.S205163. PMID: 31693716; PMCID: PMC6716591.	wrong outcome, no information about end of infection
Macesic N, Gomez-Simmonds A, Sullivan SB, Giddins MJ, Ferguson SA, Korakavi G, Leeds D, Park S, Shim K, Sowash MG, Hofbauer M, Finkel R, Hu Y, West J, Toussaint NC, Greendyke WG, Miko BA, Pereira MR, Whittier S, Verna EC, Uhlemann AC. Genomic Surveillance Reveals Diversity of Multidrug-Resistant Organism Colonization and Infection: A Prospective Cohort Study in Liver Transplant Recipients. <i>Clin Infect Dis</i> . 2018 Aug 31;67(6):905-912. doi: 10.1093/cid/ciy199. PMID: 29718144; PMCID: PMC6117442.	wrong population (liver transplant recipients)
Marimuthu K, Mo Y, Ling ML, Hernandez-Koutoucheva A, Fenlon SN, Bertrand D, Lye DC, Ang BSP, Perencevich E, Ng OT, Cooper BS, Nagarajan N, Chen SL, Barkham T. Household transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a prospective cohort study. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2021 Apr 13;76(5):1299-1302. doi: 10.1093/jac/dkaa561. PMID: 33417711.	wrong outcome, about infection risk/rate
Merrick B, Robinson E, Bunce C, Allen L, Bisnauthsing K, Izundu CC, Bell J, Amos G, Shankar-Hari M, Goodman A, Shawcross DL, Goldenberg SD. Faecal microbiota transplant to ERadicate gastrointestinal carriage of Antibiotic Resistant Organisms (FERARO): a prospective, randomised placebo-controlled feasibility trial. <i>BMJ Open</i> . 2020 May 25;10(5):e038847. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038847. PMID: 32457083; PMCID: PMC7252984.	wrong study design, drug intervention
Mody L, Foxman B, Bradley S, McNamara S, Lansing B, Gibson K, Cassone M, Armbruster C, Mantey J, Min L. Longitudinal Assessment of Multidrug-Resistant Organisms in Newly Admitted Nursing Facility Patients: Implications for an Evolving Population. <i>Clin Infect Dis</i> . 2018 Aug 31;67(6):837-844. doi: 10.1093/cid/ciy194. PMID: 29635360; PMCID: PMC6117444.	wrong outcome, no information about end of infection
Nakai M, Oka K, Watanabe G, Kamei K, Tsukada N, Mori R, Nagaya M, Ukai Y, Morioka H, Tetsuka N, Iguchi M, Yagi T. Epidemiology and molecular characterization of fecal carriage of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales among elderly residents in	wrong outcome, no information about end of infection

Japan. J Infect Chemother. 2022 Apr;28(4):569-575. doi: 10.1016/j.jiac.2021.12.033. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039227.	
Nakayama T, Kumeda Y, Kawahara R, Yamamoto Y. Quantification and long-term carriage study of human extended-spectrum/AmpC β -lactamase-producing Escherichia coli after international travel to Vietnam. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Jun;21:229-234. doi: 10.1016/j.jgar.2019.11.001. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31726236.	wrong population (travelers)
Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Lavi N, Saad E, Henig I, Horowitz N, Avivi I, Benyamini N, Fineman R, Ofran Y, Haddad N, Rowe JM, Zuckerman T. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. Am J Infect Control. 2013 Dec;41(12):1167-72. doi: 10.1016/j.ajic.2013.04.018. PMID: 24274912.	wrong study design, drug intervention
ÖstholmBalkhed Å, Tärnberg M, Nilsson M, Nilsson LE, Hanberger H, Hällgren A; Southeast Sweden Travel Study Group. Duration of travel-associated faecal colonisation with ESBL-producing Enterobacteriaceae - A one year follow-up study. PLoS One. 2018 Oct 24;13(10):e0205504. doi: 10.1371/journal.pone.0205504. PMID: 30356258; PMCID: PMC6200250.	wrong population (travelers)
Park SY, Lee JS, Oh J, Lee SH, Jung J. Effectiveness of selective digestive decolonization therapy using oral gentamicin for eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage. Infect Control Hosp Epidemiol. 2022 Feb 9:1-6. doi: 10.1017/ice.2021.492. Epub ahead of print. PMID: 35135653.	wrong study design, drug intervention
Ravensbergen SJ, Louka C, Ott A, Rossen JW, Cornish D, Pournaras S, Bathoorn E, Stienstra Y. Proportion of asylum seekers carrying multi-drug resistant microorganisms is persistently increased after arrival in the Netherlands. Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Jan 7;8:6. doi: 10.1186/s13756-018-0455-5. PMID: 30637100; PMCID: PMC6323800.	wrong micro-organism
Riccio ME, Verschuuren T, Conzelmann N, Martak D, Meunier A, Salamanca E, Delgado M, Guther J, Peter S, Paganini J, Martischang R, Sauser J, de Kraker MEA, Cherkaoui A, Fluit AC, Cooper BS, Hocquet D, Kluytmans JAJW, Tacconelli E, Rodriguez-Baño J, Harbarth S; MODERN WP2 study group. Household acquisition and transmission of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) -producing Enterobacteriaceae after hospital discharge of ESBL-positive index patients. Clin Microbiol Infect. 2021 Sep;27(9):1322-1329. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.024. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33421572.	dubbel
Riccio ME, Verschuuren T, Conzelmann N, Martak D, Meunier A, Salamanca E, Delgado M, Guther J, Peter S, Paganini J, Martischang R, Sauser J, de Kraker MEA, Cherkaoui A, Fluit AC, Cooper BS, Hocquet D, Kluytmans JAJW, Tacconelli E, Rodriguez-Baño J, Harbarth S; MODERN WP2 study group. Household acquisition and transmission of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) -producing Enterobacteriaceae after hospital discharge of ESBL-positive index patients. Clin Microbiol Infect. 2021 Sep;27(9):1322-1329. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.024. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33421572.	wrong outcome, about infection risk/rate

Rieg S, Küpper MF, de With K, Serr A, Bohnert JA, Kern WV. Intestinal decolonization of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL): a retrospective observational study in patients at risk for infection and a brief review of the literature. BMC Infect Dis. 2015 Oct 28;15:475. doi: 10.1186/s12879-015-1225-0. PMID: 26511929; PMCID: PMC4624661.	dubbel
Rieg S, Küpper MF, de With K, Serr A, Bohnert JA, Kern WV. Intestinal decolonization of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL): a retrospective observational study in patients at risk for infection and a brief review of the literature. BMC Infect Dis. 2015 Oct 28;15:475. doi: 10.1186/s12879-015-1225-0. PMID: 26511929; PMCID: PMC4624661.	wrong study design, drug intervention
Rodríguez-Revuelta MJ, López-Cerero L, Serrano L, Luna-Lagares S, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Duration of Colonization by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Healthy Newborns and Associated Risk Factors: A Prospective Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 2018 Nov 20;5(12):ofy312. doi: 10.1093/ofid/ofy312. PMID: 30568982; PMCID: PMC6293479.	grote intervallen, clearance tussen laatst positieve en eerst negatieve in (?) - BV: wrong population, kijkt naar newborns, kleine populatie waarvan een groot deel ESBL heeft sinds geboorte. Berekent probability of clearance maar geen duration/carriage rate.
Singh R, de Groot PF, Geerlings SE, Hodiament CJ, Belzer C, Berge IJMT, de Vos WM, Bemelman FJ, Nieuwdorp M. Faecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a proof of principle study. BMC Res Notes. 2018 Mar 22;11(1):190. doi: 10.1186/s13104-018-3293-x. PMID: 29566738; PMCID: PMC5863815.	wrong outcome, about faecal transplantations
Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2018 Sep;24(9):972-979. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.026. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331548.	wrong study design, drug intervention
Suranadi W, Fatmawati D, Ryalino C, Hartawan IGAGU, Yanto F. The Influence of Antibiotics Usage on Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacter Colonization among Intensive Care Unit Patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021; 9(A), 52-56.	wrong study design, drug intervention
Tang SSL, Chee E, Teo JQ, Chlebicki MP, Kwa ALH. Incidence of a subsequent carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection after previous colonisation or infection: a prospective cohort study.	wrong outcome, about infection risk/rate of

Int J Antimicrob Agents. 2021 Jun;57(6):106340. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106340. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33857538.	subsequent infection
Teunis PFM, Evers EG, Hengeveld PD, Dierikx CM, Wiolders CCH, van Duijkeren E. Time to acquire and lose carriage of ESBL/pAmpC producing <i>E. coli</i> in humans in the Netherlands. PLoS One. 2018 Mar 21;13(3):e0193834. doi: 10.1371/journal.pone.0193834. Erratum in: PLoS One. 2018 Apr 23;13(4):e0196492. PMID: 29561861; PMCID: PMC5862452.	wrong outcome (no specification on type of micro-organism)
Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. Am J Infect Control. 2016 May 1;44(5):539-43. doi: 10.1016/j.ajic.2015.12.005. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26899297; PMCID: PMC5262497.	wrong outcome, about infection risk/rate
Torres E, López-Cerero L, Morales I, Navarro MD, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Prevalence and transmission dynamics of <i>Escherichia coli</i> ST131 among contacts of infected community and hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24(6):618-623. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.007. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28939488.	wrong outcome, no information about end of infection
van den Bunt G, Fluit AC, Bootsma MCJ, van Duijkeren E, Scharringa J, van Pelt W, Bonten MJM. Dynamics of Intestinal Carriage of Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae in the Dutch General Population, 2014-2016. Clin Infect Dis. 2020 Nov 5;71(8):1847-1855. doi: 10.1093/cid/ciz1091. PMID: 31688916.	Wrong population - general population/no care setting
van Duijkeren E, Wiolders CCH, Dierikx CM, van Hoek AHAM, Hengeveld P, Veenman C, Florijn A, Lotterman A, Smit LAM, van Dissel JT, Maassen CBM, de Greeff SC. Long-term Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in the General Population in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2018 Apr 17;66(9):1368-1376. doi: 10.1093/cid/cix1015. PMID: 29149242.	Wrong population - general population/no care setting
van Duijkeren E, Wiolders CCH, Dierikx CM, van Hoek AHAM, Hengeveld P, Veenman C, Florijn A, Lotterman A, Smit LAM, van Dissel JT, Maassen CBM, de Greeff SC. Long-term Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in the General Population in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2018 Apr 17;66(9):1368-1376. doi: 10.1093/cid/cix1015. PMID: 29149242.	dubbel
van Prehn J, Kaiser AM, van der Werff SD, van Mansfeld R, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Colonization sites in carriers of ESBL-producing Gram-negative bacteria. Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Apr 12;7:52. doi: 10.1186/s13756-018-0344-y. PMID: 29682287; PMCID: PMC5898019.	Wrong outcome, focusses at location of sample collection
Vendrik KEW, Terveer EM, Kuijper EJ, Nooij S, Boeije-Koppenol E, Sanders IMJG, van Lingen E, Verspaget HW, Berssenbrugge EKL, Keller JJ, van Prehn J; Netherlands Donor Faeces Bank Study Group. Periodic screening of donor faeces with a quarantine period to prevent transmission of multidrug-resistant organisms during faecal microbiota transplantation: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2021 May;21(5):711-721. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30473-4. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33275940.	wrong outcome, about faecal transplantations

<p>Weterings V, van Oosten A, Nieuwkoop E, Nelson J, Voss A, Wintermans B, van Lieshout J, Kluytmans J, Veenemans J. Management of a hospital-wide vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> outbreak in a Dutch general hospital, 2014-2017: successful control using a restrictive screening strategy. <i>Antimicrob Resist Infect Control</i>. 2021 Feb 18;10(1):38. doi: 10.1186/s13756-021-00906-x. PMID: 33602300; PMCID: PMC7893727.</p>	<p>wrong outcome, no information about end of infection</p>
<p>Woerther PL, Andreumont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. <i>J Travel Med</i>. 2017 Apr 1;24(suppl_1):S29-S34. doi: 10.1093/jtm/taw101. PMID: 28520999; PMCID: PMC5441303.</p>	<p>wrong population (travelers)</p>
<p>Worby CJ, Earl AM, Turbett SE, Becker M, Rao SR, Oliver E, Taylor Walker A, Walters M, Kelly P, Leung DT, Knouse M, Hagmann SHF, Ryan ET, LaRocque RC. Acquisition and Long-term Carriage of Multidrug-Resistant Organisms in US International Travelers. <i>Open Forum Infect Dis</i>. 2020 Dec 21;7(12):ofaa543. doi: 10.1093/ofid/ofaa543. PMID: 33409326; PMCID: PMC7759211.</p>	<p>wrong outcome, no information about end of infection</p>
<p>Yoon YK, Suh JW, Kang EJ, Kim JY. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for decolonization of intestinal multidrug-resistant microorganism carriage: beyond <i>Clostridioides difficile</i> infection. <i>Ann Med</i>. 2019 Nov-Dec;51(7-8):379-389. doi: 10.1080/07853890.2019.1662477. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31468999; PMCID: PMC7877873.</p>	<p>wrong outcome, about faecal transplantations</p>
<p>Zamfir M, Adler AC, Kolb S, Dammeyer A, Nasri L, Schomacher L, Karlin B, Franitza M, Hörmansdorfer S, Tuschak C, Valenza G, Ochmann U, Herr C. Evaluation of sampling locations in pregnant women and newborns for the detection of colonisation with antibiotic-resistant bacteria. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>. 2017 Oct;36(10):1819-1826. doi: 10.1007/s10096-017-2997-5. Epub 2017 May 4. PMID: 28474179.</p>	<p>looks at site of infection --> overwegen?</p>
<p>Zembower NR, Zhu A, Malczynski M, Qi C. <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> (KPC-KP) in brain and spinal cord injury patients: potential for prolonged colonization. <i>Spinal Cord</i>. 2017 Apr;55(4):390-395. doi: 10.1038/sc.2016.136. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27752059.</p>	<p>wrong population (brain and spinal cord injury patients)</p>

Bijlage 4 Implementatieplan

Inleiding

5 Dit implementatieplan is opgesteld om de implementatie van de aanbevelingen in de richtlijn Infectiepreventie Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRMO) te borgen. Voor het opstellen van dit plan heeft de werkgroep per ontwikkelde module beoordeeld wat eventueel bevorderende en belemmerende factoren zijn voor het naleven van de aanbevelingen en wat eventueel nodig is om de aanbevolen infectiepreventiemaatregelen in Nederland te implementeren.

10

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling binnen de modules geïnventariseerd:

- wat een realistische termijn voor implementatie is;
- de verwachte effect van implementatie op de zorgkosten;
- 15 • randvoorwaarden om de aanbeveling tijdig te implementeren;
- mogelijk barrières voor implementatie;
- te ondernemen acties voor (bevordering van) implementatie;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

20 Voor iedere aanbevelingen is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter, niet voor iedere aanbeveling leverde bovengenoemde inventarisatie bruikbare antwoorden op. Aangezien het merendeel van de aanbevelingen in deze richtlijn gebaseerd is op een beperkte bewijskracht, is een duidelijke uitspraak over het implementeren niet voor alle aanbevelingen mogelijk noch gewenst. Bovengenoemde inventarisatie is daarom beperkt tot

25 die aanbevelingen waarvoor bovengenoemde analyse zinvol werd geacht.

Hieronder is een tabel (Tabel 1) opgenomen met alle modules uit deze richtlijn met daarbij de bijhorende implementatietermijn, verwacht effect op kosten, mogelijke barrières voor implementatie, te ondernemen acties voor implementatie en verantwoordelijken voor de

30 acties.

Tabel 1. Implementatieplan

Module	Tijdspad voor implementatie	Verwacht effect op de kosten	Mogelijke barrières voor implementatie¹	Te ondernemen acties voor implementatie²	Verantwoordelijke voor acties³
Criteria BRMO	<1 jaar	Geen, betreft grotendeels bestaand beleid	Het verwerken van nieuwe BRMO en het laten vervallen van micro-organismen die voorheen als BRMO waren gedefinieerd kan qua administratie en aanpassing laboratoriumdiagnostiek tijdelijk arbeidsintensief en tijdrovend zijn.	Verspreiden richtlijn	Professionals
Enterobacteriales met plasmidaal ampC	<1 jaar	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	Professionals
Risico-inventarisatie voor BRMO-dragerschap	<1 jaar	Geen, dit betreft grotendeels bestaand beleid	Voor zorginstellingen die daar een ICT-infrastructuur voor hebben, zal een extra vraag in het systeem gezet moeten worden, waarbij zorginstellingen soms afhankelijk zijn van de leverancier van het systeem		Professionals
Isolatie en infectiepreventiemaatregelen	<1 jaar	Geen, dit betreft bestaand beleid	Geen	Verspreiden richtlijn	Professionals
Infectiepreventiemaatregelen op de polikliniek	<1 jaar	Geen, dit betreft bestaand beleid	Geen	Verspreiden richtlijn	Professionals
Einddesinfectie E. coli ESBL	<1 jaar	Geen, dit betreft bestaand beleid	Geen	Verspreiden richtlijn	Professionals

Contactonderzoek bij onverwachte BRMO	<1 jaar	Geen, dit betreft bestaand beleid	Voor de BRMO die nu als nieuw zijn aangemerkt, zijn nog geen NVMM-richtlijnen met aanbevelingen ten aanzien van diagnostiek.	Verspreiden richtlijn	Professionals
Beëindiging van isolatie en infectiepreventiemaatregelen	<1 jaar	Geen, dit betreft bestaand beleid	Voor zorginstellingen die momenteel nog geen kweken uitvoeren om patiënten BRMO vrij te verklaren, zal dit proces nu wel ingericht moeten worden.	Geen specifieke acties	Professionals
Organisatie van zorg	<1 jaar	Geen, dit betreft bestaand beleid	Geen	Geen specifieke acties	Professionals

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang. Echter, aangezien de richtlijn vaak enkel wordt geautoriseerd door de participerende wetenschappelijke verenigingen is het aan de wetenschappelijke verenigingen om deze problemen bij de andere partijen aan te kaarten

10

Termijn voor implementatie

- Omdat de aanbevelingen in het algemeen nauw aansluiten bij de huidige klinische praktijk, voorziet de werkgroep nauwelijks belemmeringen voor implementatie. Als men ervan uitgaat dat alle betrokken zorgprofessionals vanaf autorisatie van deze richtlijn (voorzien voorjaar 2023) binnen een jaar op de hoogte gesteld worden van deze richtlijn, is implementatie van de aanbevelingen vanaf een jaar later (medio 2024) realistisch en haalbaar.

Te ondernemen acties per partij

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

Alle direct betrokken wetenschappelijke verenigingen/beroepsorganisaties

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn door er over te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen om kennisoverdracht tussen medewerkers te faciliteren/stimuleren.
- Ontwikkelen en aanpassen van infectiepreventieprotocollen.

20

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de multidisciplinaire teamoverleggen, vakgroeptoverleggen en relevante lokale werkgroepen.
- Aanpassen lokale infectiepreventieprotocollen.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

25

Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI):

- Toevoegen van de richtlijn aan de SRI website.
- Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase.
- Het implementatieplan wordt in de bijlage opgenomen, zodat deze voor op een voor alle partijen goed te vinden is.
- De kennislacunes worden opgenomen in de bijlagen.

30

Indicatoren

35

Voor deze richtlijn zijn geen indicatoren ontwikkeld.

Bijlage 5 Kennislacunes

Inleiding

5 Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Infectiepreventie Bijzonder Resistente Micro-
Organismen (BRMO) is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden
zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de
hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden,
een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO)
10 is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat
(vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen
geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven
waar wetenschappelijke kennis beperkt is en dus op welke vlakken nader onderzoek
gewenst is.

15 Module 1a Criteria BRMO

- Het is onduidelijk of *Acinetobacter* spp. (niet behorend tot het *calcoaceticus-
baumannii* complex) met carbapenemase-gen ziekte veroorzaakt en leidt tot
20 verspreiding wanneer er naast de algemene voorzorgsmaatregelen geen
aanvullende maatregelen worden getroffen. Ook is het onduidelijk of deze toch een
rol kunnen spelen in de verspreiding van resistentiegenen.
- Het is onduidelijk of *Pseudomonas* spp. (non-*aeruginosa*) met bepaalde resistenties
ziekte veroorzaakt en leidt tot verspreiding wanneer er naast de algemene
voorzorgsmaatregelen geen aanvullende maatregelen worden getroffen. Ook is het
25 onduidelijk in welke mate dergelijke stammen een rol kunnen spelen in de
verspreiding van resistentiegenen.
- Het is onduidelijk of carbapenem-resistente Enterobacterales zonder
carbapenemase-gen of –activiteit verspreid worden wanneer er naast de algemene
voorzorgsmaatregelen geen aanvullende maatregelen worden getroffen.
- Het is onduidelijk of verspreiding van bepaalde BRMO, zoals *A. calcoaceticus-
baumannii* complex of *Pseudomonas aeruginosa*, in de langdurige zorg meer, minder
30 of gelijk is als in ziekenhuizen.
- Zijn er opkomende klonen van cotrimoxazol-resistente *Stenotrophomonas
maltophilia*, die maken dat dit toch weer als BRMO gedefinieerd moet worden?
- Hoewel de werkgroep achter het besluit staat om Enterobacterales met resistentie
35 tegen aminoglycosiden en fluorochinolonen te laten vervallen, is het onduidelijk wat
het effect hiervan zal zijn.

Module 1b Enterobacterales met plasmidaal *ampC*

- Het is onduidelijk hoe de epidemiologie van Enterobacterales met een plasmidaal
40 *ampC* gen zich in de toekomst ontwikkelt.

Module 2 Risico-inventarisatie

- Er bestaat nog geen predictiemodel om BRMO-dragerschap op het moment van
opname goed in te schatten. Ook is het onduidelijk of een universele screening
45 mogelijk niet beter is.
- Ten aanzien van reizigers is het onduidelijk of de klonen van resistente
Enterobacterales (ESBL en CPE) die gevonden worden bij patiënten die recent in
Afrika of Azië zijn geweest ook uitbraken in zorginstellingen kunnen veroorzaken.
- De werkgroep geeft geen advies ten aanzien van screening op dragerschap van *C.
50 auris* bij reizigers of patiënten die in een vluchtelingenopvang verblijven vanwege
ontbrekend bewijs.

- De achtergrondprevalentie van BRMO-dragerschap in Nederland is niet van alle BRMO bekend, en ook heel recente data ontbreken.

Module 3a Isolatie en infectiepreventiemaatregelen

- 5
- Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit van einddesinfectie na ontslag, overplaatsing of overlijden van de patiënt.
 - Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit van het dragen van masker bij *Pseudomonas* spp.

10 Module 3b Infectiepreventiemaatregelen op de polikliniek

- Worden er uitbraken gezien op de polikliniek door vancomycine resistente *Enterococcus faecium* (VRE), Carbapenem resistente Enterobacterales (CRE) of carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* (CRAB) als hier geen aanvullende infectiepreventie maatregelen voor worden genomen naast de basis infectiepreventiemaatregelen? En zo ja, welke aanvullende infectiepreventie maatregelen zijn dan nodig om uitbraken te voorkomen.
- 15

Module 3c Einddesinfectie ESBL-E.coli

- 20
- Op welke manier moet einddesinfectie van de patiëntenkamer en het sanitair worden verricht als de EBSL.E.coli positieve patiënt opgenomen heeft gelegen op een meerpersoons patiëntenkamer?
 - Is einddesinfectie nodig bij ESBL Enterobacterales ter voorkoming van nosocomiale transmissie via de patiëntomgeving of volstaat eindreiniging?
 - Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit van einddesinfectie na ontslag, overplaatsing of overlijden van de patiënt, bewoner of cliënt.
- 25

Module 4 bron- en contactonderzoek bij een onverwachte BRMO

- 30
- Het is onduidelijk wat de meest optimale manier van bron- en contactonderzoek is om enerzijds geen verspreiding te missen, anderzijds om patiënten/cliënten niet onnodig te testen op BRMO, en of dit verschillend is per BRMO (inclusief ESBL-E. coli) of zelfs per kloon. In hoeverre er bij het bron- en contactonderzoek rekening gehouden moet worden met verspreiding van plasmides is ook onduidelijk. Ook is er per BRMO nog een kennislacune ten aanzien van determinanten die leiden tot meer of minder verspreiding.
 - Het is onduidelijk hoeveel tijd er na blootstelling aan de index een contactpatiënt/-cliënt (nabij contact) getest kan worden op de BRMO.
 - Het is onduidelijk hoeveel kweken (1 serie of zijn meerdere) noodzakelijk zijn om dragerschap aan te tonen dan wel uit te sluiten.
- 35

40 Module 5a duur van dragerschap

- Het is onduidelijk na hoeveel tijd en met hoeveel kweken en tijd tussen de verschillende kweken een einde van dragerschap het beste kan worden vastgesteld.
 - Het is onduidelijk of er predisponerende factoren zijn om vroegtijdig het einde van dragerschap vast te stellen.
- 45

Module 6 Organisatie van Zorg

- Kennislacunes ten aanzien van bron- en contactonderzoek staan benoemd in module 4.

- 5
- Het is onbekend wat het meest optimale beleid is rondom BRMO en bezoek van een patiënt die drager is van een BRMO. Daarom is hier nu geen aanbeveling over opgenomen in de richtlijn.
 - Het is onbekend welke aanvullende surveillancemethode het beste eventuele verspreiding vroegtijdig kan signaleren. Ook over de frequentie van een Punt Prevalentie Onderzoek kan geen aanbeveling gedaan worden.

Bijlage 6 Definities en Begrippen

ABR-Zorgregio	Netwerk van zorginstellingen met als doel antibioticaresistentie te voorkomen en verspreiding te bestrijden door afspraken te maken op regionaal niveau.
AmpC beta-lactamases	Enzymen die in staat zijn tot hydrolyse van penicillines en van oxyimino-cefalosporines van de 1e, 2e en 3e generatie, zoals cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon en aztreonam.
Arts VG	Arts verstandelijk gehandicapt
Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)	Pathogene micro-organismen die ongevoelig zijn voor de meest geëigende (dus eerste keus) antibiotica of tegen een combinatie van therapeutisch belangrijke antibiotica en die zonder aanvullende maatregelen tot verspreiding kunnen leiden.
BRMO-drager	Een individu bij wie een BRMO is vastgesteld onafhankelijk van de locatie op of in het lichaam of de hoeveelheid BRMO.
Carbapenemases	Enzymen die in staat zijn tot hydrolyse van carbapenems. De grote meerderheid van de carbapenemases hydrolyseert daarnaast ook penicillines, monobactams en oxyimino-cefalosporines van de 2e en 3e generatie, zoals cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon en aztreonam.
Cohort-verpleging	Het verplegen van meerdere patiënten in één of meerdere ruimtes bij elkaar met identieke isolatiemaatregelen. Persoonlijke beschermingsmiddelen worden bij elke patiënt vervangen (eilandverpleging).
CPE (Carbapenemase producerende Enterobacterales)	Enterobacterales die carbapenemases produceren.
Carbapenemase-producerende <i>P. aeruginosa</i> (CPPA)	<i>P. aeruginosa</i> die carbapenemases produceren.
Carbapenem resistente Enterobacterales (CRE)	Enterobacterales isolaten die volgens de lokaal gebruikte criteria resistent zijn voor een of meerdere carbapenem antibiotica.
Carbapenem-resistente <i>Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex</i> (CRAb)	<i>Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex</i> isolaten die volgens de lokaal gebruikte criteria resistent zijn voor een of meerdere carbapenem antibiotica.
Epidemische verheffing/ uitbraak	Als bij twee of meer patiënten met een epidemiologische link dezelfde BRMO is geïsoleerd, die op basis van typering (waarschijnlijk) to dezelfde kloon behoort
Epidemiologische link	Op basis van tijd en plaats of overeenkomstig gebruik van een apparaat of product die een eventuele verspreidingsroute van een micro-organisme kan verklaren is er een verbinding tussen patienten.

Einddesinfectie	<p>Het desinfecteren, voorafgegaan door reinigen, van de ruimte (oppervlakken, tastvlakken, vloer, spatzones muur) inclusief het sanitair en van alle herbruikbare materialen die in de ruimte aanwezig zijn (zoals afstandsbediening, gordijnen). Einddesinfectie vindt plaats na het beëindigen van BRMO-infectiepreventiemaatregelen bij het opheffen van de BRMO-status en bij ontslag, overplaatsing of overlijden. Herbruikbare materialen die niet kunnen worden gereinigd en gedesinfecteerd en wegwerpmaterialen worden afgevoerd als normaal afval..</p> <p>Einddesinfectie is van toepassing voor zowel patiëntenkamers (daar waar de patiënt slaapt) en klinische behandelruimtes.</p>
Eindreiniging	<p>Het reinigen van de ruimte (oppervlakken, tastvlakken, vloer, spatzones muur) inclusief het sanitair en van alle herbruikbare materialen die in de ruimte aanwezig zijn (zoals afstandsbediening). Eindreiniging vindt plaats na het beëindigen van BRMO-infectiepreventiemaatregelen bij het opheffen van de BRMO-status en bij ontslag, overplaatsing of overlijden. Herbruikbare materialen die niet kunnen worden gereinigd en wegwerpmaterialen worden afgevoerd als normaal afval.</p>
Enterobacterales	<p>Een groep Gram-negatieve, staafvormige bacteriën uit het spijsverteringsstelsel die (endogene) infecties kunnen veroorzaken. Voorbeelden zijn <i>Escherichia species</i>, <i>Klebsiella species</i> en <i>Proteus species</i>.</p>
Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL)	<p>Plasmide-gecodeerde enzymen die in staat zijn tot hydrolyse van penicillines en van oxyimino-cefalosporines van de 1e , 2e en 3e generatie, zoals cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon en van aztreonam. Deze enzymen zijn niet actief tegen cephamycinen en carbapenems.</p>
EUCAST (European Committee on Antimicrobial Sensitivity Testing)	<p>Een Europees samenwerkingsverband dat harmonisering van microbiële gevoeligheidsbepaling nastreeft.</p>
Gram-negatieve BRMO	<p>BRMO die behoren tot de groep van Gram-negatieve staven.</p>
Infectie	<p>Interactie tussen het micro-organisme en de gastheer leidt tot schade of een veranderde fysiologie bij de gastheer. De schade of veranderde fysiologie kan resulteren in klinisch waarneembare symptomen en verschijnselen maar ook langdurig onopgemerkt blijven, c.q. subklinisch verlopen.</p>
Kamergenoten	<p>Alle patiënten die op dezelfde kamer hebben gelegen als de BRMO-positieve patiënt sinds de 1e dag van de veronderstelde besmettelijke periode, of van de laatste negatieve screeningskweek.</p>
Kleinschalige woonvoorziening	<p>Een voorziening waarin zorg wordt verleend in een beschermende woonomgeving. De beschermende woonomgeving bestaat uit een zelfstandige wooneenheid die, naast één of meer privévertrekken voor</p>

	de bewoners afzonderlijk, over ruimte(n) beschikt waar men gezamenlijk kan verblijven, alsmede een gezamenlijke keuken. De kleinschalige woonvoorziening valt onder de verantwoordelijkheid van een groter instellingsverband.
Kolonisatie	Het zich vestigen en vermenigvuldigen van micro-organismen op huid of slijmvliezen, zonder schade of hinder voor de gastheer.
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding.
Materialen, oppervlakken en tastvlakken	Materialen zijn bijvoorbeeld nachtkastjes, bedden, tilliften, verbandkarren. Oppervlakken zijn bijvoorbeeld deuropervlakken, wanden tot reikhoogte, gordijnroedes, lamellen. Tastvlakken zijn bijvoorbeeld deurklinken, lichtsakelaars, bedieningsknopjes en handgrepen.
Medewerker	Medewerker en gastmedewerker in een zorginstelling
MIC	De minimaal inhiberende concentratie; de laagste concentratie van een antimicrobieel middel waarbij een micro-organisme geremd wordt in zijn groei.
Non-fermenters	Een heterogene groep van aërobe Gram-negatieve staven, zoals <i>Acinetobacter species</i> en <i>Pseudomonas species</i> , die als kenmerk hebben dat ze niet in staat zijn koolhydraten af te breken door middel van gisting.
Penicilline-resistente pneumokokken (PRP)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> isolaten die volgens de lokaal gebruikte criteria resistent zijn voor penicilline.
Onbeschermd contact	Contact met een BRMO-drager waarbij geen of onvoldoende beschermende maatregelen zijn genomen.
OMT	Outbreak Management Team
Patiënt/Cliënt/Bewoner	Is een persoon die voor diagnostiek en/of behandeling in het ziekenhuis of andere zorginstelling komt of woonachtig is (dit kan klinisch of poliklinisch zijn).
Plasmide	Een plasmide is een cirkelvormige streng DNA die zich buiten het chromosomaal DNA bevindt van sommige micro-organismen.
Polikliniek	Omvat alle afdelingen waar onderzoek en behandeling plaatsvindt van patiënten met aandoeningen en ziekten waarvoor specialistische kennis en hulpmiddelen nodig zijn én die niet als klinische afdelingen zijn aangeduid. De indeling van de afdelingen die hieronder vallen moet door het ziekenhuis op basis van de invasiviteit van de ingrepen die er verricht worden, gemaakt worden.
Resistentie	Ongevoeligheid van micro-organismen voor een antimicrobieel middel volgens de lokaal gebruikte criteria.
Ringprincipe	De meest nabije contacten van de patiënt worden eerst onderzocht. Als daar besmetting worden vastgesteld, wordt het onderzoek uitgebreid naar minder nabije contacten.

RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
Sanitaire contacten	Patiënten die gebruik van hetzelfde sanitair.
SWAB	Stichting Werkgroep Antibioticabeleid.
Transmissie	Overdracht van micro-organismen.
Vancomycine resistente Enterococcus faecium (VRE)	<i>E. faecium</i> isolaten die volgens de lokaal gebruikte criteria resistent zijn voor vancomycine en amoxicilline.
Vluchtelingenopvang	Een plaats waar vluchtelingen woonachtig zijn.

Bijlage 7 Notulen knelpunteninventarisatie

Notulen invitational conference richtlijn BRMO

5 **Datum** : 9 november 2021

Tijd : 17:00-19:00 uur

Locatie : Online via Zoom

Aanwezig : Juliëtte Severin (NVMM, vz werkgroep (wg)), Tessa Langeveld (RIVM), Ron de Groot (VHIG), Kathleen d'Hauwers (NVU, wg), Jan Vissers (Verenso, wg),
10 Jane Pattipeilohy (V&VN, wg), Hedy Salomons (IGJ), Sjaak de Gouw (GGDghor), Mara Spit-Verdonschot (VGN), Andrew Stuijzand (VDSMH), Lex de Jong (NVAB), Marloes van de Biezen-Brink (VHIG), Anneloes van Veen, Nico Meessen, Sandra Thöni, Otti Ziere, Gea van der Wal, Sander Leenders,
15 Anneloes Vlek (ABR zorgnetwerk), Brigitte Vish (NVDV, wg), Erik Bathoorn (NVMM, wg), Paul Bergervoet, Veronica Weterings (VHIG, wg), Bart Versteeg, Haitske Graveland (KIMS)

Genodigd maar niet aanwezig: Martijn Franken (NVKF) (afgemeld), Overige WVen
aangesloten bij FMS, NFU, NVZ, NZA, ZKN, PFNL, STZ, NAPA, ZiNL, ZN, VIG,
20 Actiz, SVN, ZorgthuisNL

1. **Opening**

Opening om 17:00 uur door Juliëtte Severin (voorzitter van de werkgroep).
Iedereen wordt hartelijk welkom geheten.

25

2. **Vorstelronde (naam, organisatie en functie)**

Er wordt een kort voorstelrondje gemaakt.

3. **Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling:**

30 Bart Versteeg licht toe dat de richtlijn onderdeel is van het SRI. De structuur wordt kort besproken. Doel van de avond is het verzamelen van input van verschillende partijen om uiteindelijk een complete richtlijn op te stellen. Hierbij wordt rekening gehouden met wat de stakeholders belangrijk vinden en wat er leeft. Hier zal bepaald worden welke punten wel en welke niet worden meegenomen in de
35 richtlijn. Het zal een multidisciplinaire richtlijn worden met een plan de implementatie te verbeteren, welke aansluit op de praktijk en de bestaande zorgprocessen.

40 De doelstelling is het ontwikkelen van een multidisciplinaire, helder afgebakende richtlijn waarin de patiënt centraal staat. Het streven is om een generieke richtlijn op te leveren die voor de verschillende zorgdomeinen toepasbaar is.

4. **Impact probleem BRMO en richtlijn**

45 De gezondheidszorg heeft in toenemende mate te maken met resistente micro-organismen. Er zijn diverse redenen om speciale aandacht te besteden aan BRMO. Ten eerste kunnen de gevolgen van verspreiding van BRMO ernstiger zijn dan van een gevoelige bacterie.

Daarnaast kan de ziektelast toenemen als BRMO niet effectief bestreden worden, bij

voorbeeld door een hogere sterfte of langere opnameduur bij een infectie met BRMO ten opzichte van gevoelige stammen. Daarmee is de patiëntveiligheid in het geding. Tenslotte kan een toename van BRMO ingrijpende gevolgen hebben voor het empirische antibioticabeleid. Deze richtlijn heeft als doel om aanbevelingen te geven om de verspreiding van BRMO in de verschillende zorgdomeinen te voorkomen.

Deze richtlijn focust zich op specifieke infectiepreventiemaatregelen ter voorkoming van verspreiding van BRMO. Deze maatregelen geven veiligheid in twee richtingen; zij beschermen niet alleen de patiënt maar ook diegenen die met de patiënt of met de omgeving van de patiënt in contact komen.

Afstemming tussen verschillende SRI richtlijnen is van groot belang. Voor de gebruiker moet informatie makkelijk vindbaar zijn. Zo zal bijvoorbeeld worden afgestemd met de richtlijntrajecten over isolatie, MRSA, Persoonlijke bescherming en Reiniging en Desinfectie van ruimten.

5. Bespreken raamwerk & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)

Juliëtte licht de voorgestelde opbouw van de richtlijn toe. Er zal in een algemene inleiding/hoofdstuk context worden gegeven aan het onderwerp en algemene achtergrond informatie worden verstrekt m.b.t. de omvang van het probleem en de doelstelling en toepassing van de richtlijn. Ook zal duidelijk worden aangegeven daar waar verwezen gaat worden naar andere richtlijnen. Zo zal het onderwerp m.b.t. diagnostiek niet in deze richtlijn geadresseerd gaan worden, maar zal er verwezen worden naar de richtlijn betreft dit onderwerp van de NVMM.

De werkgroep heeft een concept raamwerk met enkele knelpunten gedefinieerd. De aanwezigen worden gevraagd om aan te geven welke onderwerpen zij missen en welke aandachtspunten zij de werkgroep willen meegeven.

Tessa Langeveld (RIVM)

- De richtlijnen van het LCI betreffende dit onderwerp worden ook herzien. Daarnaast zijn er ook aparte richtlijnen m.b.t. MRSA en thuiszorg. Het is belangrijk om hier goed af te stemmen.
- Gehandicaptenzorg valt onder landurige zorg, maar dit is lastig te vergelijken met bijvoorbeeld ouderenzorg. Hier komen BRMO minder voor maar er werken veel agogische medewerkers. In de richtlijn moet hier rekening mee worden gehouden.
- In de praktijk worden veel tegenstrijdige adviezen ervaren van deskundige infectiepreventie in ziekenhuizen en GGD. Dit belemmert de uitvoering van maatregelen. Afstemming is dus erg belangrijk. Echter is het ook wenselijk dat een deskundige infectiepreventie advies op maat kan blijven geven – afgestemd op de lokale situatie.
- Tessa herkent ook het punt dat wordt genoemd met betrekking tot communicatie. Dit wordt ook binnen de thuiszorg als knelpunt ervaren en de vraag is waar dit het beste thuishoort en wie verantwoordelijk is als een patiënt met ontslag is gegaan en daarna bekend is dat iemand BRMO

drager is. Kan daar toch een soort advies voor worden gevormd? Op dit moment wordt het stukje communicatie omtrent overdracht vooral wordt opgepakt door de ABR zorgnetwerken. De vraag is of dit dan leidend zal zijn of niet.

5

Ron de Groot (VHIG)

- Ron geeft aan dat dat communicatie in de overdracht een belangrijk punt is. Hier zijn transmurale afspraken over gemaakt maar dit richt zich meer op de overdracht naar de eerste lijn toe. Wat er nu gebeurd is dat iemand de eerste lijn bekend is, maar vervolgens nog is opgenomen wordt in een andere instelling of setting en dan is de situatie niet meer bekend.
- Criteria BRMO - Wanneer zien we een bacterie als een BRMO hier zit variatie in. Verzoek is om dat ook in deze richtlijn goed te beschrijven zodat er in het land eenduidig wordt geacteerd op een BRMO. Hier wordt in sommige instellingen nu verschillend mee om gegaan. Belangrijk is om duidelijk aan te geven hoe hier eenduidig mee op te gaan.

10

15

Hedy Salomons (IGJ)

- Verzoekt om vooral duidelijk te zijn. Het woord 'kan' geeft bijvoorbeeld diverse interpretatiemogelijkheden aan waardoor men tot een verschil van mening kan komen. Dus vooral eenduidigheid in gebruik van taal is belangrijk.
- Vraagt om ook naar de haalbaarheid en toetsbaarheid van de richtlijn te kijken.
- In de praktijk komen er veel problemen voor m.b.t. de risicoinventarisatie. Wanneer moet je die nu uitvragen?
- Beëindigen van isolatie wanneer doe je dat nou? Hierin wordt momenteel heel veel diversiteit gezien.
- Reiniging en desinfectie en het gebruik van PBM is ook erg belangrijk, er zit verschil tussen de verpleeghuizen, ziekenhuizen en de gehandicaptenzorg. Waaraan moet dit proces voldoen?

20

25

30

Sjaak de Gouw (GGDGhor)

- Vanuit het perspectief van GGD is er veel te maken met BRMO vooral in woonvoorzieningen en thuiszorg. Een van de belangrijkste aspecten is de verplichte communicatie in het zorgpad van de patiënt zodat er duidelijk is dat er sprake kan zijn van een BRMO in een thuissituatie of een woonomgeving.
- Rol verduidelijking. Vaak wordt er een lijst overhandigd met betrekking tot contacten die mogelijk besmet kunnen zijn. Het verzoek is dan om search en destroy beleid uit te voeren. Waar ligt daar de verantwoordelijkheid en is dit onderdeel van het beleid of is dit een afspraak die los van de richtlijn moet worden gemaakt?
- Als het gaat om het ziekenhuis zal leefbaarheid en woonbaarheid geen issue zijn, maar in instellingen in de zorgsector is de implementatie van een hygiëne richtlijn wat ingewikkeld.
- Komende jaren komt er veel onderzoek beschikbaar, maar als er specifiek onderzoek nodig is voor het opstellen van de richtlijn is het belangrijk om

35

40

45

mensen te motiveren dit te doen. Dit vergt meer tijd maar draagt bij aan het evidence based karakter van de richtlijn ontwikkeling.

- Beïnvloeding van gedrag is essentieel voor de implementatie van richtlijnen.

5

Mara Spit (VGN)

- Ik ben aanwezig als vertegenwoordiger van de gehandicaptenzorg en roep vooral op om onze sector niet te vergeten in deze richtlijn. Nu staat bij de afbakening namelijk alleen de 'woonzorgcentra en voorzieningen voor kleinschalig wonen voor ouderen'. En in de gehandicaptenzorg wonen niet alleen ouderen. Via de chat wordt aangegeven dat de richtlijn ook zeker voor de gehandicaptenzorg van toepassing gaat zijn en dat dit aangepast gaat worden in het raamwerk.
- Daarnaast is het belangrijk dat richtlijnen ook door medewerkers zonder medische achtergrond begrepen kunnen worden. Zodat ook begeleiders weten hoe te handelen. Haitske geeft aan dat er daar waar mogelijk rekening wordt gehouden, echter de taal van de volledige richtlijn aanpassen lukt niet. In het implementatiehoofdstuk van de richtlijn kan dit wel als specifiek aandachtspunt genoemd worden.

10

15

20

Andrew Stuijzand (VDSMH)

Haakt aan om mee te luisteren en niet zo zeer als inhoudsdeskundige. Nu geen aanvullende knelpunten.

25

Lex de Jong (NVAB)

Als bedrijfsarts hecht ik belang aan het opnemen van een hoofdstuk over de consequenties voor werkende wanneer zij in aanraking komen met een BRMO. Hoe moeten we omgaan met een BRMO positieve medewerker? Juliëtte licht toe dat anders dan bij een MRSA positieve medewerker, een BRMO positieve medewerker niet zal worden verplicht om thuis te blijven. Over het algemeen zijn de consequenties voor medewerkers beperkt. Lex merkt nog op dat het gedrag van medewerkers van grote invloed kan zijn op de beheersing van een infectie uitbraak.

30

35

Marloes van de Biezen-Brink (VHIG)

Marloes geeft aan het raamwerk niet ontvangen te hebben. Deze zal worden nagestuurd. Ze geeft de volgende aandachtspunten mee:

- Belangrijk is om de criteria van BRMO in de richtlijn op te nemen. Eventueel afhankelijk van de specifieke populaties. De huidige WIP richtlijn geeft een goed overzicht maar er is grote variatie tussen ziekenhuizen hoe hiermee wordt om te gaan - m.n. bij specifieke populaties zoals kinderen.
- Het nut en noodzaak van risicoinventarisatie/screening. Welke vragen moeten worden gesteld? Moeten bijvoorbeeld dialyse patiënten (die in een buitenlands ziekenhuis hebben gedialyseerd) ook meegenomen worden in de uitvraag. En hoe om te gaan met structureel kortdurende zorg welke bij elkaar opgeteld wel langdurige zorg betreft. De vraag is of dit een algemene punt moet worden binnen de richtlijn of dat dit meer regio gebonden blijft zoals nu het geval is.

40

45

- Communicatie: hoe en wanneer ontlabellen we patiënten? Informatie over actieve follow up is wenselijk want hier wordt verschillend mee om gegaan.
- Reiniging en desinfectie: hierbij dient rekening gehouden te worden met de setting. M.n. bij onverwachte bevindingen is het nu onduidelijk hoe te handelen. Wat reinig je dan wel en niet – reinig je tot 1,5 meter of verder/anders?

10 Tot slot heeft Marloes een vraag over het onderhoud van richtlijnen – hoe gaat dat in de toekomst? Haitske geeft aan dat de richtlijnen modulair zullen worden opgebouwd. Dit stelt ons in staat om delen van richtlijnen indien nodig frequent(er) te herzien, zonder dat de gehele richtlijn geupdate hoeft te worden. Het SRI werkt momenteel een plan van aanpak hiervoor uit.

15 **Anneloes van Veen (ABR zorgnetwerk – Zuidwest-Nederland)**

Vanuit het ABR zorgnetwerk is een inventarisatie gedaan hoe ieder ziekenhuis isolatie aanpakt – daar is veel variatie in. Afstemming op dit punt is zeer wenselijk.

20 **Nico Meessen (ABR zorgnetwerk – Noord Nederland)**

Het lijkt mij een uitdaging om een domeinoverstijgende richtlijn te maken. Mogelijk zijn er te veel verschillen tussen de diverse zorg settings. Het is belangrijk goed te definiëren op welke instellingen de richtlijn betrekking heeft en op welke niet. Geef bijvoorbeeld goed aan of thuiszorg onder de VWT valt of niet. Daarnaast is het belangrijk goed aan te geven indien er verwezen wordt naar andere richtlijnen.

25 De volgende onderwerpen noemt Nico als knelpunt/belangrijk richtlijn onderwerp:

- Duidelijk criteria voor BRMO. Een BRMO in het ziekenhuis wordt met andere maatregelen benaderd dat in andere zorgsetting. Bij overdracht van patiënten is het niet wenselijk dat het ontvangende centrum de maatregelen van de ander opgedragen krijgt.
 - Otti merkt op het juist wel kan helpen/nuttig kan zijn als de vertrekkende partij maatregelen mee geeft die reeds werden toegepast. Dit kan de nieuwe setting juist handvatten bieden/richting geven waar ze aan kunnen denken.
- Voor de implementatie van de richtlijn is het belangrijk deze goed en duidelijk te positioneren. Zo kunnen bijvoorbeeld ABR zorgnetwerken een rol spelen maar soms is het ook nuttig om bestuurders hierbij te betrekken.

40 **Sandra Thöni (ABR zorgnetwerk - Gelderland)**

- Contactonderzoek – dit zou per BRMO beschreven moeten worden. Nu is voor acinetobacter bijvoorbeeld niets beschreven. Basis regels over het hoe en wanneer contactonderzoek nodig is zijn wenselijk. Dit zou mogelijk op basis van het type verspreiding van microrganismen geformuleerd kunnen worden.
- Risicoinventarisatie /screening aan de poort – Moeten dialyse patiënten ook betrokken worden? En hoe om te gaan met hematologiepatiënten, lange liggers etc. Met welke frequentie moet er screening plaatsvinden?

- Marloes geeft aan dat niet alle ziekenhuizen over mogelijkheden voor typering beschikken. Het kost extra tijd en geld als dit moet worden toegepast. De uitvoerbaarheid is belangrijk. Dit punt zou ook aan de deskundigeinfectiepreventie/microbioloog kunnen worden overgelaten.
- Ontlabelen – op welk moment is een controle kweek nodig en hoeveel kweken/sets in de tijd?

Otti Ziere (ABR zorgnetwerk – Holland West)

- 10 Otti sluit zich aan bij de reeds genoemde inbreng.
- Ontlabelen: in onze regio is geprobeert regionaal beleid vast te stellen. Variatie zorgt ervoor dat m.n. bij patiënten verwarring ontstaat als zij op meerdere locaties/regio's komen.
 - Er loopt nu een pilot in de ziekenhuissetting in Holland West (in samenwerking met Karin Ellen Veldkamp) – het beleid is nu regionaal afgestemd m.b.t. frequentie van kweken etc. – een eenduidig beleid op ziekenhuisniveau.
 - AVG: indien een patiënt naar een andere instelling wordt overgebracht zie je vaak wel dat iemand een BRMO heeft maar verder informatie over b.v. type etc. ontbreekt. Vanwege de AVG mag/kan je hier ook niet naar vragen (zonder toestemming) – het zou wenselijk zijn als dat anders georganiseerd zou kunnen worden.
 - Sandra geeft aan dat er binnen haar regio een pilot loopt om een database op te bouwen met BRMO patiënten die (na
 - Tot slot is duidelijkheid bij advisering van maatregelen erg gewenst. Bij beperkte evidentie is toch een richting van advies erg wenselijk.

Gea van der Wal (ABR zorgnetwerk - Zwolle)

- 30
- Er zijn in verpleeghuizen vaak te weinig isolatie kamers beschikbaar – hoe moeten we hiermee om gaan?
 - Afbakening: Er is ook een LCI thuiszorg richtlijn - dit loopt m.b.t. de instelling in elkaar over. Lastig als dit in twee richtlijnen opgenomen wordt. Voor thuiszorg is het lastig te duiden bij welke setting het hoort – het loopt tegenwoordig veel in elkaar over. Een goede afbakening en definiëring is belangrijk zodat herkenbaar is waar en wanneer welke richtlijn geldend is.
 - Opheffen van isoalatie – er zijn grote verschillen opheffen wordt niet altijd op hetzelfde moment/o.b.v. dezelfde criteria gedaan.
 - Er zijn heel veel patiënten met een ESBL E. coli – is hier isolatie echt voor nodig?
 - Belangrijk punt is om eenduidig beleid te geven m.b.t. persoonlijke beschermingsmiddelen
 - Dit punt zal worden afgestemd met de richtlijn persoonlijke beschermingsmiddelen.
 - Het is belangrijk om het belang van basishygiëne te benoemen in de richtlijn.
- 40
- 45

Sander Leenders (ABR zorgnetwerk - Brabant)

- Ontlabeling van patiënten. Het is momenteel onduidelijk wanneer patiënten ontlabeled moeten worden. Na een jaar niet meer in het ziekenhuis opgenomen te zijn geweest of anders?
- 5 • Communicatie - soms stel je iets vast in lab – dan is alles bekend in het ziekenhuis – maar niet bij andere zorgverleners. Soms vindt er dan vervolgens wel overdracht naar de huisarts plaats, maar niet naar andere disciplines -> Juliëtte geeft aan dat dit mogelijk terug moet komen in de transmurale werkafspraken.
- 10 • De terminologie rondom BRMO is niet duidelijk (MRSA, VRE, etc. is vaak wel bekend) maar verder vaak niet. Er wordt dan de algemene term BRMO gebruikt zonder dat duidelijk is wat we hiermee bedoelen.

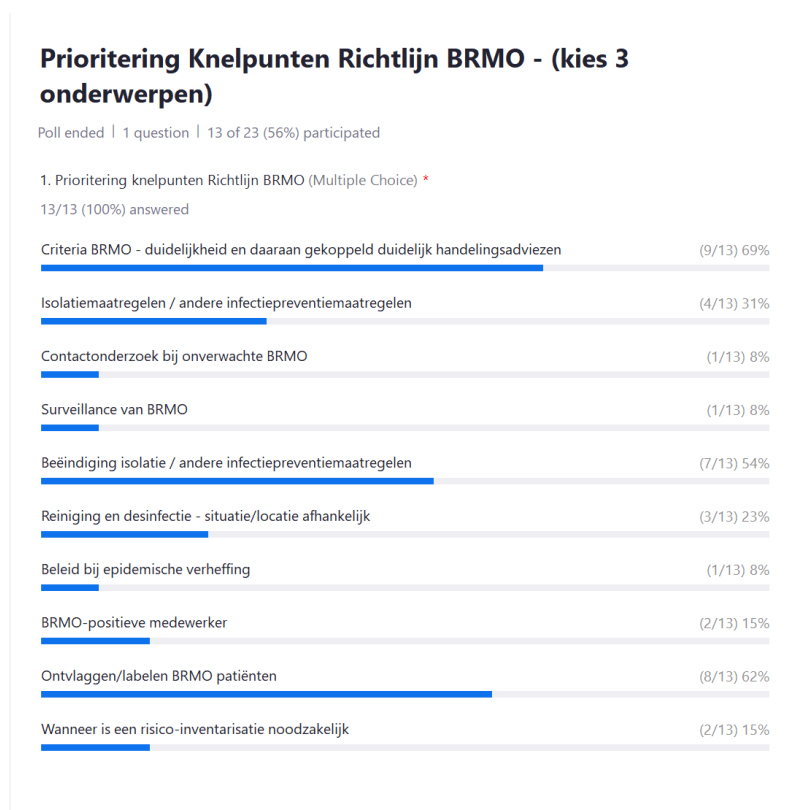
Anneloes Vlek (ABR zorgnetwerk - Utrecht)

- 15 • Beleid rondom ontlabelen van BRMO patiënten – hoeveel controle kweken moeten bijvoorbeeld na hoeveel tijd worden afgenomen etc. En hoe moet dit buiten het ziekehuis worden toegepast. Wat is noodzakelijk en wat niet.
- 20 • Uniformiteit in definitie en naamgeving (m.n. belangrijk bij data uitwisseling) – er worden nu veel verschillende termen voor dezelfde (groep) pathogenen gebruikt. Dit zorgt voor onduidelijkheid en verwarring. Wellicht kan er gewerkt worden met groepen o.b.v. type verspreiding (als bijbehorende maatregelen ook hetzelfde zijn).
- 25 • Isolatievormen - wanneer pas je welke maatregelen toe. Wanneer is contact isolatie noodzakelijk op zaal en wanneer niet? En wanneer is helemaal geen isolatie nodig? Een voorbeeld is de ESBL positieve E. coli uit een urine kweek. Vinden we dat hier dezelfde maatregelen gelden of zijn er situaties waar gezien de prevalentie in de populatie isolatie maatregelen helemaal los kan laten? De Europese richtlijn geeft ook aan dat maatregelen niet nodig zijn voor ESBL positieve E. coli maar wel voor de
- 30 rest.
- 35 • Risico inventarisatie – wie moeten we screenen en welke vragen zijn nuttig en efficiënt? Draagt deze screening daadwerkelijk bij aan de detectie van BRMO? Of moet je minder vragen stellen? Publicaties van uit UMC Utrecht en Antonius ziekenhuis laten zien dat het overgrote deel van de BRMO detecties onverwachte bevindingen zijn – en niet uit screening naar voren komen.
 - Juliëtte merkt op dat dit punt wellicht meer relevant voor is voor screening naar MRSA omdat voor BRMO maar zeer beperkt aantal vragen worden gesteld aan de patiënt.
- 40 • Wat is de toegevoegde waarde van nieuwe vormen van desinfectie?
 - Dit valt buiten de scope van de BRMO richtlijn. Dit punt zal worden opgenomen in de richtlijn m.b.t. Reiniging en desinfectie van ruimten.
- 45 • Prevalentiescreening op risico afdelingen - wanneer wil je dat toepassen en wanneer niet? Welke afdelingen zijn risicoafdelingen? Hier is veel variatie binnen ziekenhuizen en onduidelijkheid over het nut ervan.
- Wordt er in de BRMO richtlijn ook een advies gegeven voor isolatie maatregelen bij een Candida aureus infectie? -> Juliëtte geeft aan dat dit

micro organisme op de lijst van BRMO staat en daarmee in de richtlijn zal worden meegenomen.

Prioritering

- 5 Door middel van een pol worden de aanwezigen gevraagd naar de 3 onderwerpen met (voor hen) de hoogste prioriteit. De uitslag van de poll is hieronder weergegeven.



- 10 Sjaak de Gouw vult nog aan dat het aantal en type maatregelen zeer ster zal samenhangen met de afbakening en bereik van de richtlijn.

6. Vervolgprocedure

- 15 De notulen van deze avond worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een prioritering moeten maken (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar, dus er zal een keuze gemaakt moeten worden). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.

- 20 Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of autorisatie vastgesteld (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).

25

7. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.