

WIV
J. Wytsmanstraat, 14
B-1050 BRUSSEL

FEDERALE OVERHEIDSDIENST, VOLKSGEZONDHEID, VEILIGHEID VAN DE
VOEDSELKETEN EN LEEFMILIEU
COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE

DIENST LABORATORIA VOOR KLINISCHE BIOLOGIE
COMITES VAN DESKUNDIGEN

Globaal Rapport

Externe Kwaliteitsevaluatie voor Analyses Klinische Biologie

Microbiologie/Serologie/Parasitologie

ENQUETE 01/2004

Microbiologie (identificaties)

Scopulariopsis brevicaulis
Salmonella Cerro
Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae

Parasitologie

Hymenolepis nana
Giardia lamblia
Ascaris lumbricoides

Serologie

HAV
HBV

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website :
http://www.iph.fgov.be/Clinbiol/NL/Rapport_globaux_microbiologie_choix_N.htm

COMITE VAN EXPERTEN VOOR MICROBIOLOGIE/SEROLOGIE

WIV-LP (secretariaat) : 02/642.55.22 - FAX : 02/642.56.45
(Dr. K. Vernelen) : 02/642.55.29 – FAX : 02/642.56.45
(Coördinator) : e-mail : kris.vernelen@iph.fgov.be
Dr. BODEUS Monique : 02/764.34.20 - FAX :
: e-mail : bodeus@mblg.ucl.ac.be
Dr. CLAEYS Geert : 09/240.36.45 – FAX : 09/240.36.59
: e-mail : geert.claeys@rug.ac.be
Dr. CROKAERT Françoise : 02/541.37.00 – FAX : 02/541.32.95
: e-mail : fcrokaer@ulb.ac.be en nathalie.cardinal@bordet.be
Apr. CRUCITTI Tania : 03/247.65.52 – FAX : 03/247.64.40
: e-mail : tcrucitti@itg.be
Dr. DE BEENHOUWER Hans : 053/72.40.59 – FAX : 053/72.42.72
: e-mail : hans.de.beenhouwer@olvz-aalst.be
Dr. DE GHELDRE Yves : 081/42.32.00 – FAX : 081/42.32.04
: e-mail : yves.degheldre@mont.ucl.ac.be
Dr. DEDISTE Anne : 02/535.45.30
: e-mail : Anne_DEDISTE@saintpierre-bru.be
Dr. DELFORGE Marie-Luce : 02/555.34.53 – FAX : 02/555.64.59
: e-mail : mdelforg@ulb.ac.be
Dr. JADIN Jean-Marie : 064/23.40.81 – FAX : 064/23.38.47
: e-mail :
Apr. LONTIE Marc : 016/31.01.72 – FAX : 016/31.01.88
: e-mail : marc_lontie@mchlvwo.be
Dr. LUYASU Victor : 010/43.74.63 - FAX : 02/653.91.20
: e-mail : v.luyasu@interweb.be
Dr. MAGERMAN Koen : 011/30.97.40 – FAX : 011/30.97.50
: e-mail : koen.magerman@virgajesse.be
Dr. NAESSENS Anne : 02/477.50.02 – FAX : 02/477.50.15
: e-mail : anne.naessens@az.vub.ac.be
Dr. VAN RANST Marc : 016/34.79.08 – FAX : 016/34.79.00
: e-mail : marc.vanranst@uz.kuleuven.ac.be
Dr. VERHAEGEN Jan : 016/34.70.73 – Fax : 016/34.79.31
: e-mail : jan.verhaegen@uz.kuleuven.ac.be
Dr. VERVOORT Tony : 03/247.64.36 - FAX : 03/247.64.40
: e-mail : tvervoort@poliklin.itg.be

I. ALGEMENE BEMERKINGEN

Voor de 1^e evaluatie van het jaar 2004 (enquête 2004/1) werd volgend materiaal verzonden op 19 januari 2004.

1.1. Vier monsters voor identificatie.

Drie gelyofiliseerde monsters en één monster met huidschilfers.
Voor 1 monster werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd.

1.2. Twee fecessuspensies in formol voor parasitologisch onderzoek.

1.3. Twee gevriesdroogde plasmamonsters voor de bepaling van testen voor HAV en HBV.

AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg :

1.	Voor identificatie en antibiogram	:	207
2.	Voor parasitologie	:	196
3.	Voor de serologie	:	
	HAV	:	192
	HBV	:	203

Wij danken de Apotheker-Bioloog Marc Lontie voor het ter beschikking stellen van de fotos in dit globaal rapport.

II. IDENTIFICATIE

2.1 Cultuur M/4729 *Scopulariopsis brevicaulis*

Taxonomie :

Scopulariopsis sp. behoren tot de *Ascomycota* en maken deel uit van de familie der *Microascaceae*. Het bekendste species is *Scopulariopsis brevicaulis* waarvan de seksuele vorm *Microascus brevicaulis* genoemd wordt.

Het vruchtlichaam is bolvormig, donkerbruin tot zwart en heeft een hals waarlangs de ascosporen (seksuele sporen) vrijkomen. Maar de identificatie berust voornamelijk op de asexuele vorm; dit is degene die u bekomen hebt door het in cultuur brengen van het u toegezonden staal.

Identificatie na kweek :

Scopulariopsis brevicaulis groeit relatief gemakkelijk in een primocultuur. Na één week op Sabouraud bekomt men een poederachtige cultuur met een roze/okerachtige kleur. Deze schimmel groeit eveneens op bodems die 0.05% actidione bevatten; dit zijn bodems die in routine frequent gebruikt worden voor de isolatie van dermatofyten.

Een rechtstreeks onderzoek laat toe om de sporen te zien: 5-8 x 5-7 mm, hyalien, bolvormig tot eivormig met een afgeknotte basis, lijkend op kleine «lampionnen». Hun wand vertoont uitsteeksels. Ze ontstaan opeenvolgend aan het uiteinde der filamenten waar ze een rond litteken achterlaten wanneer ze zich afscheuren. Het aantal littekens op het uiteinde van een filament komt overeen met het aantal geproduceerde sporen.

Biotoop :

Scopulariopsis sp. zijn exosaprophyten; dit wil zeggen dat ze vrij in de omgeving leven en dus opportunistische schimmels zijn.

Klinisch beeld :

S. brevicaulis is vooral gekend als verwekker van onychomycosen bij oudere personen en gelokaliseerd ter hoogte van de grote teen (Baran *et al.*, Les onychomycoses : approche diagnostique. J. Mycol. Méd. 2001, 11 : 5-13). Als bevorderende factor worden onder andere vasculaire problemen vermeld. Deze schimmel infecteert slechts zelden een onbehaarde huid; deze lokalisatie wordt, net als zeldzame subcutane en diepe infecties, aangetroffen bij immuungecompromitteerde patiënten (Sellier *et al.*, Recurrent subcutaneous infection due to *S. brevicaulis* in a liver transplant recipient. CID 2000, 30 : 820-823). In de literatuur vindt men enkele zeldzame gevallen van mycosen veroorzaakt door andere species van *Scopulariopsis* of de overeenkomstige *Microascus* (Baddley *et al.*, *Microascus cinereus* Brain Abscess in a Bone Marrow Transplant Recipient. J. Clin. Microbiol. 2000, 38 : 395-397).

Identificatie door rechtstreeks onderzoek :

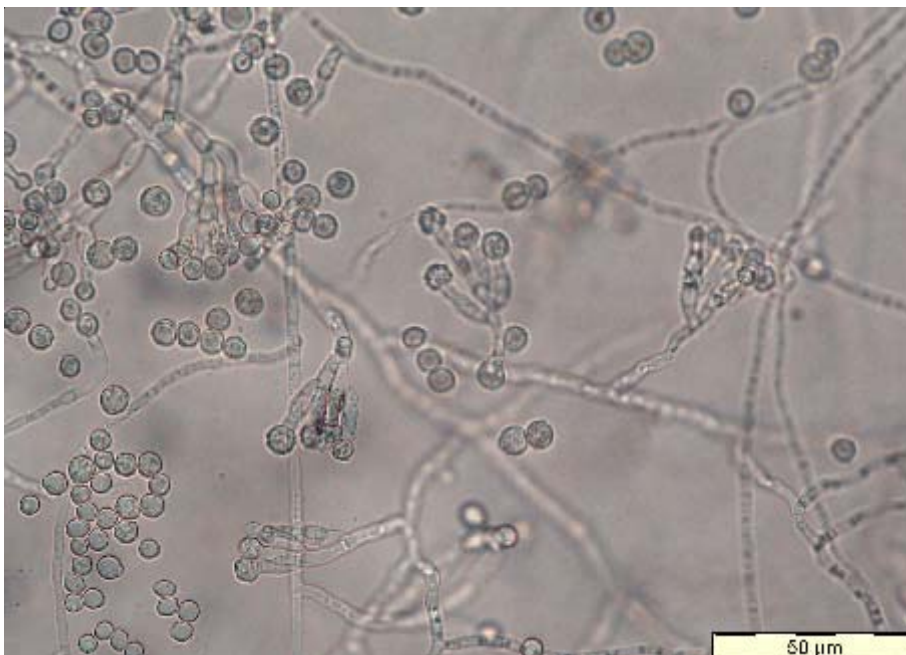
Het rechtstreeks onderzoek van huidschilfers of nagels die geïnfecteerd zijn door *Scopulariopsis brevicaulis* toont de aanwezigheid van sporen waarvan de morfologie voldoende gelijk is op deze van de sporen die uit cultuur bekomen worden om de diagnose toe te laten. De diagnose berust dus vaak op een eenvoudig rechtstreeks onderzoek waarbij de cultuur enkel dient om deze diagnose te bevestigen.

Behandeling :

De behandeling van onychomycosen door *Scopulariopsis brevicaulis*, zeker bij oudere personen, zal bij voorkeur lokaal gebeuren (bv. amorolfine). Indien men een orale behandeling verkiest zijn de voorkeursbehandelingen itraconazol en terbinafine (Gupta & Gregurek-Novak, Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin and ketoconazole in the treatment of *Scopulariopsis brevicaulis* causing onychomycosis of the toes. *Dermatology* 2001, 202 : 235-238).

D. Swinne, WIV, Brussel

Figuur 2.1. *S. brevicaulis* in cultuur



2.2. Cultuur M/4814 *Salmonella cerro*

Deze stam werd in de externe kwaliteitscontrole gebruikt om de identificatietechnieken en terminologie die de laboratoria gebruikten, te controleren, net zoals dit gebeurde bij de enquêtes 02/2000 (cultuur M/903), 02/2002 (cultuur M/3093) en 01/2003 (cultuur M4063).

De rondgestuurde kiem was een *Salmonella enterica*, subspecies *enterica*, serovar Cerro met volgende antigene formule : $\underline{6,8},18:z_4,z_{23}: [1,5]$

Voor de beschrijving van de verschillende isolatiebodems en voor de fenotypische kenmerken van de stam verwijzen wij respectievelijk naar de rapporten van de enquêtes 02/2002 en 01/2003.

Meestal identificeren de klinische laboratoria de *Salmonella* biochemisch tot op genusniveau en bevestigen de diagnose door een serologische agglutinatiereactie (meestal polyvalente sera of sera, die overeenkomen met de frequentste serotypes: O:4,5 (B) - O:6,7,8 (C₁,C₂,C₃) - O:9 (D₁); dit zijn ongeveer 90% van de stammen van menselijke oorsprong). De bepaling van het serovar of serotype op basis van het schema van Kauffmann-White gebeurt vervolgens in het Nationale Referentiecentrum.

Taxonomie van het genus Salmonella

Het genus *Salmonella* behoort tot de familie van de Enterobacteriaceae en bevat 2 species :

S. enterica die onderverdeeld is in 6 subspecies:

- 1) *S. enterica* subspecies *enterica* (1478 serovars) of subspecies I
- 2) *S. enterica* subspecies *salamae* (489 serovars) of subspecies II
- 3) *S. enterica* subspecies *arizonae* (94 serovars) of subspecies IIIa
- 4) *S. enterica* subspecies *diarizonae* (327 serovars) of subspecies IIIb
- 5) *S. enterica* subspecies *houtenae* (71 serovars) of subspecies IV
- 6) *S. enterica* subspecies *indica* (12 serovars) of subspecies VI

S. bongori (20 serovars)

Aantal serovars officieel gepubliceerd in: M.Y. Popoff Antigene formule van de *Salmonella* serovars (2001) 8^e uitgave WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*.

Antigene identificatie

De bepaling van het serotype van de *Salmonella* gebeurt door het opsporen van de somatische antigenen O, de flagellaire antigenen H en de oppervlakte-antigenen (Vi) volgens het schema van Kauffmann en White. Het Vi antigen wordt enkel teruggevonden bij Typhi, Paratyphi C en enkele zeldzame gevallen van Dublin.

De overgrote meerderheid van de H antigenen bestaan onder een bifasische vorm d.w.z. dat ze twee verschillende antigenen specificiteiten bevatten. Enkele belangrijke serovars als Enteritidis ($\underline{1,9},12:g,m:-$) zijn monofasisch.

De antigenen die gemakkelijk wijzigen door mutatie, worden tussen haakjes geplaatst en deze die door aanwezigheid van een fage of plasmide bepaald zijn, worden onderlijnd (ze kunnen op elk ogenblik verworven worden of verdwijnen). In sommige gevallen kan de bijkomende O factor (tussen vierkante haakjes geplaatst) opgespoord worden om de antigenen variëteit te preciseren.

vb.: de aanwezigheid van factor O:5 laat toe het serovar Typhimurium te onderverdelen

in Typhimurium = $\underline{1,4},[5],12:i:1,2$

Voor de eerste gekarakteriseerde O-groepen gebruikte men de letters van het alfabet. Nadat alle letters opgebruikt waren, ging men verder met cijfers (van 51 tot 67). Thans raadt men het gebruik van cijfers aan; de letters worden voorlopig nog tussen haakjes geplaatst: voorbeeld. O:4(B); O:18(K) (Zie: Tabel 2.2.1.)

Tabel 2.2.1. Aanduiding van O-groepen

Alfabetisch	Actueel	Alfabetisch	Actueel	Alfabetisch	Actueel
A	2	G ₁ -G ₂	13	Q	39
B	4	H	6,14	R	40
C ₁ -C ₄	6,7	I	16	S	41
C ₂ -C ₃	8	J	17	T	42
D ₁	9	K	18	U	43
D ₂	9,46	L	21	V	44
D ₃	9,46,27	M	28	W	45
E ₁ -E ₂ -E ₃	3,10	N	30	X	47
E ₄	1,3,19	O	35	Y	48
F	11	P	38	Z	50

Indien nodig kunnen biochemische tests de agglutinaties complementeren om de verschillende subspecies te onderscheiden.

Resultaten :

Cultuur M/4814 *Salmonella* Cerro (stoelgang) - *Salmonella* I 6,8,18:z₄,z₂₃: [1,5]
- groep O18 of vroeger K

N = 207

<u><i>Salmonella</i> species</u>	187
<u><i>Salmonella</i> species (niet groep A,B,C,D)</u>	2
<u><i>Salmonella</i> species (niet groep A,B,C,D,E)</u>	1
<u><i>Salmonella</i> species (niet groep A,B,C,D,E,G)</u>	1
<u><i>Salmonella</i> species (groep H-S)</u>	1
<u><i>Salmonella</i> species (OMA neg, OMB neg)*</u>	1
<u><i>Salmonella enterica</i></u>	6
<i>Salmonella</i> species (groep II)	1
<i>Salmonella</i> species (groep D)	2
<i>Salmonella</i> Aarhus	1
<i>Salmonella</i> Arizonae	1
<i>Salmonella</i> Enteritidis	1
Geen pathogenen	1
Niet in het applicatiedomein (antwoord van een firmalaboratorium)	1

* OMA bevat de agglutinines voor de factoren 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 15, 19, 21 en 46 overeenkomstig met de groepen A, B, D, E, L

* OMB bevat de agglutinines voor de factoren 6, 7, 8, 11, 13, 14, 20, 22, 23, 24 overeenkomstig met de groepen C, F, G, H

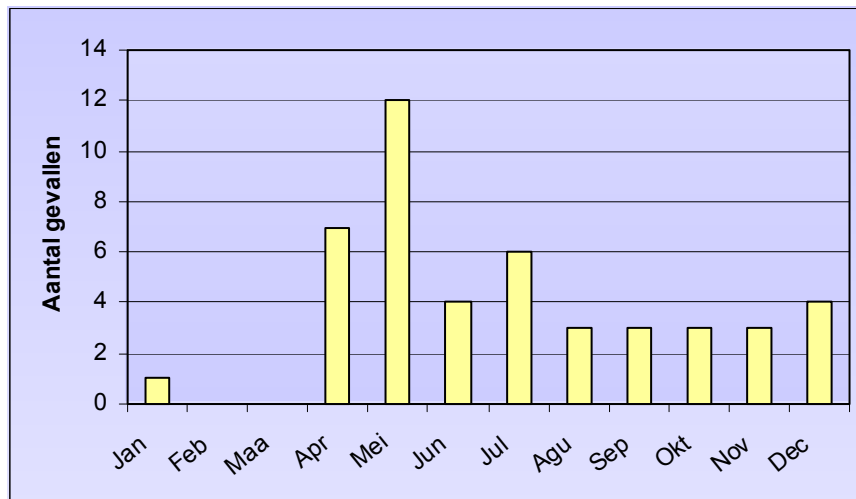
of in Typhimurium var. Copenhagen = $1,4,12:i:1,2$
199 deelnemers (96.1%) gaven een correct antwoord (onderlijnde antwoorden).
Zeven laboratoria gaven een incorrect antwoord en één laboratorium voerde geen identificatie uit.

Detectie van een epidemie door *Salmonella Cerro* in 2002

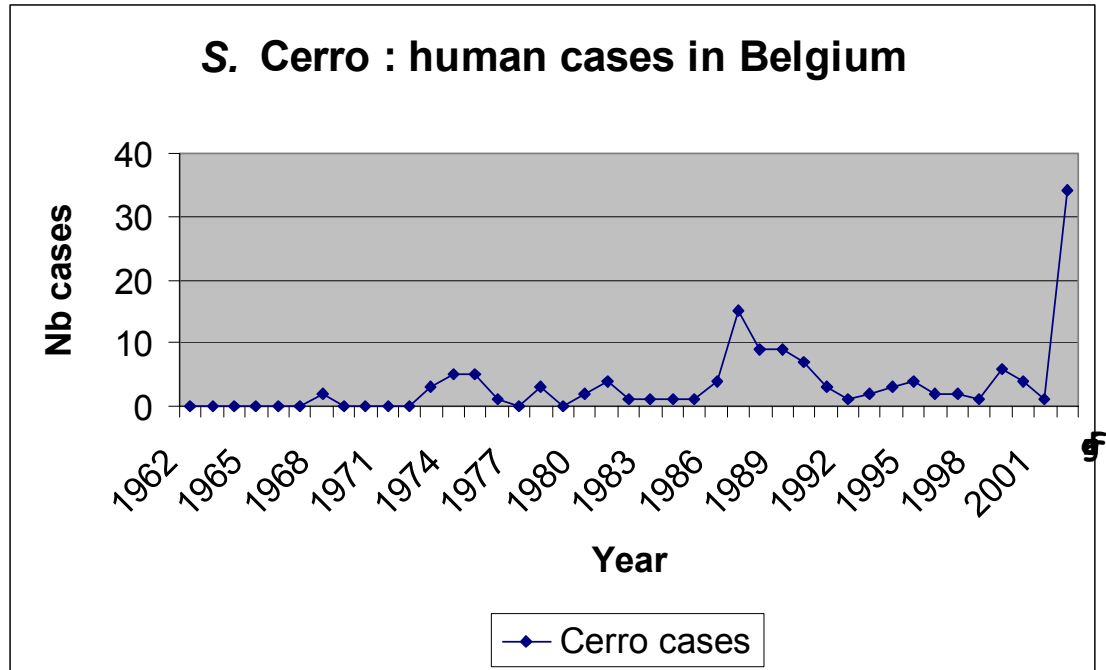
Er werd een abnormale verhoging van het serovar Cerro (Groep O:18(K) - antigene formule $6,8,18:z_4,z_{23}:[1,5]$) waargenomen door het Nationaal Referentiecentrum voor *Salmonella* en *Shigella* sedert de maand april 2002. De piek van de epidemie situeerde zich in de maand juni (12 gevallen) en over het hele jaar werden 46 gevallen geregistreerd (Fig. 2.2.1). Het serovar Cerro wordt in het algemeen zeldzaam geïsoleerd bij de mens: 4 isolaten in 2000 en 1 in 2001 (Figuur 2.2.2.). *S. Cerro* wordt echter frequenter geïsoleerd bij dieren. De 29 humane isolaties van de maanden april, mei en juni waren geografisch verspreid over gans België (Figuur 2.2.3.). De man/vrouw verhouding was 0,35. 65% van de stammen werden geïsoleerd bij personen ouder dan 61 jaar en 15% bij kinderen jonger dan 5 jaar. Zes oudere personen waren gehospitaliseerd op het moment van de infectie. Er werd geen enkel overlijden gemeld. Antibioogrammen op de isolaten van april en mei (N=18) toonden aan dat de stammen gevoelig waren voor al de onderzochte antibiotica. Bij 16 van de 18 stammen werd een intermediaire resistentie tegen streptomycine vastgesteld

De epidemie trof ook Frankrijk, waar 22 gevallen werden gemeld van mei tot september, met één overlijden. Het gemeenschappelijk Frans-Belgisch onderzoek kon melkpoeder voor de koude bereiding van banketbakkersroom als besmettingsbron aanwijzen. De besmettingsgraad van *S. Cerro* in de melkpoeder was eerder aan de lage kant (detectie was uitsluitend mogelijk in 100 g maar niet in 25 g melkpoeder). Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het feit dat vooral oudere patiënten en kleine kinderen ziek werden.

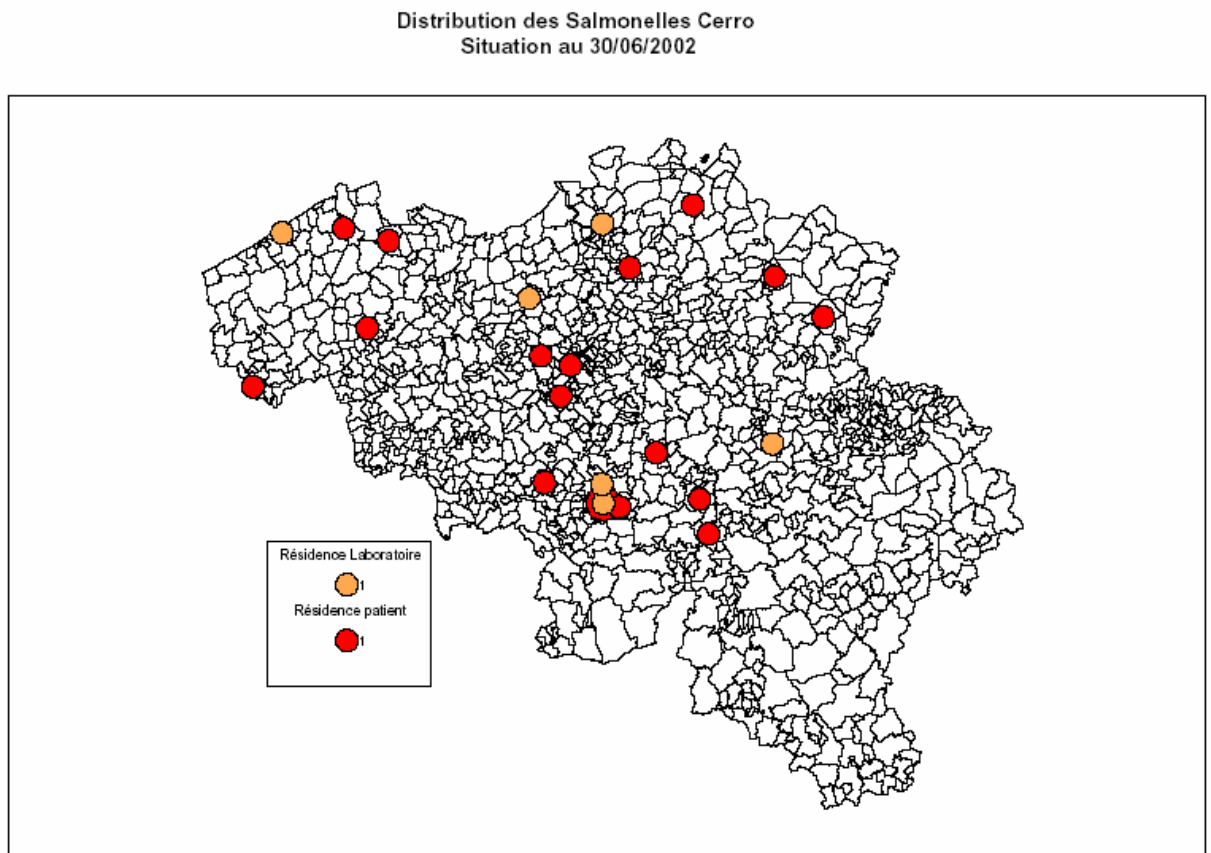
Figuur 2.2.1. *S. Cerro*. Epidemiologische curve (N=46, 2002).



Figuur 2.2.2. Salmonella Cerro. Aantal gevallen per jaar in de periode 1962-2002



Figuur 2.2.3. S. Cerro. Geografische verdeling der gevallen op 30 juni 2002



Aanbevelingen van het Nationaal Referentiecentrum voor *Salmonella* en *Shigella*

Elke isolatie van *Salmonella* bij de mens dient naar dit centrum verstuurd te worden op het volgende adres :

Nationaal Referentiecentrum voor *Salmonella* en *Shigella*
Afdeling Bacteriologie
Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
J. Wytsmanstraat 14
B-1050 Brussel

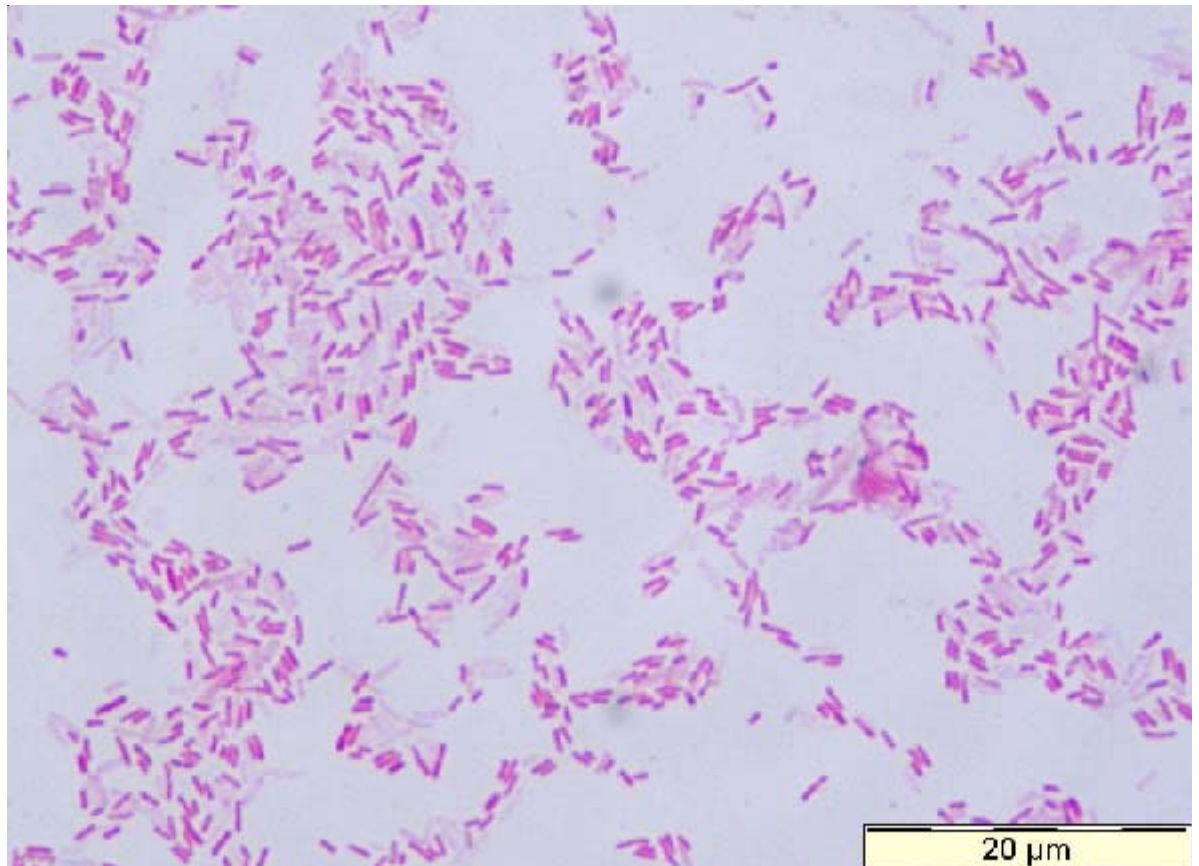
Het formulier met de inlichtingen over de stam en de epidemiologie moet hierbij gevoegd worden. Dit kan bekomen worden op het adres :

http://www.iph.fgov.be/bacterio/documents/Form_NL_SalmShig.pdf

Voor de verzendingsmodaliteiten verwijzen wij naar het globaal rapport 2003/1.

Dr J.-M. Collard
Directie van het Nationaal Referentiecentrum
Afdelingschef

Figuur 2.2.4. *Salmonella* Cerro (staal M/4814)



REFERENTIES

1. Kaufmann F. The bacteriology of Enterobacteriaceae. 1966. Munksgaard, Copenhagen.
2. Le Minor L. et Richard C. Méthodes de laboratoire pour l'identification des entérobactéries. 1993, Ed. Institut Pasteur, Paris, pp. 217.
3. Popoff M.Y. Formules antigéniques des sérovars. 2001. 8ème éd. Institut Pasteur de Paris, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*.

2.3 Cultuur M/4918 *Haemophilus influenzae*

Inleiding en klinisch belang

Het genus *Haemophilus* behoort tot de familie *Pasteurellaceae* (Stam proteobacteria, γ -groep, ondergroep 2). Het species *H.influenzae* kan een polysaccharidekapsel produceren. Dit kapsel geldt als een zeer belangrijke virulentiefactor. Er bestaan 6 types: voor het bestaan van de vaccins, behoorden 95% van de stammen, die diepe infecties bij kinderen veroorzaakten, tot kapseltype b (1). Infecties, veroorzaakt door andere species van *Haemophilus*, werden steeds als zeldzaam beschouwd. Nochtans laten multiplere case reports vermoeden dat de frequentie van deze infecties onderschat wordt (sepsis, endocarditis, meningitis, hersenabces, infecties van de weke weefsels).

Voordat de vaccinaties bestonden, werden vooral jonge kinderen getroffen door infecties veroorzaakt door *H.influenzae* b. Het opvallende hierbij was de omgekeerde verhouding tussen de leeftijd van de kinderen en de frequentie van de diepe infecties. De incidentie in de Franstalige gemeenschap in België werd toen geschat op 44/1000.000 kinderen jonger dan 5 jaar (2). Zowel grote geografische als etnische verschillen werden gerapporteerd (3). Bovendien vertegenwoordigde meningitis 60-65% van de diepe infecties. De mortaliteit hiervan bedroeg 5%; en dit ondanks de vooruitgang in de antibiotische behandeling en reanimatie ; deze meningitis was eveneens geassocieerd met een groot aantal sequellen. Zoals door Peltola gerapporteerd werd, zijn er slechts weinig vaccins die op zo korte tijd een dergelijke dramatische daling in het aantal diepe infecties veroorzaakt hebben als de geconjugeerde *Haemophilus influenzae* vaccins (3). Infecties met deze kiem zijn zeldzaam geworden in landen met een veralgemeende toediening van geconjugeerde vaccins met een goede kwaliteit en een optimaal toedieningschema (4, 5).

Niet-typeerbare *H.influenzae* stammen zijn minder virulent en maken deel uit van de commensale flora van de bovenste luchtwegen. Desondanks zijn ze vaak (minstens als co-pathogenen) betrokken bij ORL-, long- en ooginfecties; ze kunnen ook verantwoordelijk zijn voor diepe infecties, zelfs bij volwassenen. Dankzij de systematische vaccinatie van baby's boven de 2 maanden zouden we veranderingen kunnen verwachten in de verdeling van de verschillende serotypes in de commensale flora; tevens zou de verdeling van infecties veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* van type b, non b en de niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* wijzigingen kunnen ondergaan (6). Recente studies hebben een verschuiving van de incidentie van diepe infecties door type b naar latere leeftijden aangetoond (6). Tevens valt op dat niet-typeerbare stammen en andere serotypes (voornamelijk type f) momenteel betrokken zijn bij diepe infecties die door *H.influenzae* veroorzaakt worden (4, 7).

De stammen van type b (geïsoleerd bij zieken en gezonde dragers) hebben wereldwijd een clonale oorsprong. Dit werd reeds voor de ontwikkeling van de eigenlijke moleculaire technieken aangetoond. De niet-omkapselde stammen daarentegen zijn genetisch sterk verschillend (8). Moleculaire onderzoeken laten toe om te vermoeden dat de niet-omkapselde stammen afstammen van omkapselde voorouders (8). Een waarschijnlijke hypothese lijkt dat stammen van type b die het kapsel niet tot expressie brengen (b- stammen) kunnen voorafgaan aan het verschijnen van invasieve niet-omkapselde stammen (9). Deze niet expressie kan het gevolg zijn van een verandering van locus capB of van het verlies van het gen bexA.

De frequentie van deze b-stammen, van stammen met andere kapseltypes en van niet-omkapselde stammen is momenteel weinig uitgesproken. Mogelijk zouden deze frequenties kunnen toenemen.

Antibiotica worden momenteel vaak empirisch gebruikt in respiratoire infecties; de antibioticaresistentie dient echter wel regelmatig onderzocht te worden, zeker de resistentie tegen β -lactams, tetracyclines en macroliden.

Het lijkt dus belangrijk dat microbiologische laboratoria in staat blijven om deze bacteriën te isoleren en identificeren en de antibioticagevoeligheid te testen en dat er een nationaal referentiecentrum bestaat.

Het rapport zal zich toespitsen op *H.influenzae*.

Microbiologie

Isolatieplaatsen

Het is niet altijd gemakkelijk om een pathogene rol toe te kennen aan stammen, die geïsoleerd worden van sites met een commensale flora (zoals bijvoorbeeld de bovenste luchtwegen). Men raadt daarom af om ze er op systematische wijze op te sporen; het gebruik van selectieve bodems buiten een specifieke en wel omschreven klinische (als bijvoorbeeld mucoviscidose) of epidemiologische context wordt eveneens afgeraden. Diepe bronchusaspiraten en bipten van sinussen en oren, die niet op heelkundige wijze afgenomen werden, zijn besmet met mucosale flora; uit deze flora kan men normaal *H.influenzae* isoleren. Dragerschap van type b is daarentegen zeldzaam, zelfs bij kinderen (7) en is afgenomen sinds er gevaccineerd wordt.

De empirische evaluatie van de rol van de bacteriën in de geïnfecteerde site berust traditioneel op het rechtstreeks onderzoek en op het aantal kiemen (absoluut en relatief). De resultaten van dit onderzoek worden eveneens gebruikt om te beslissen of men al dan niet een antibiogram moet uitvoeren

Een identificatie (minstens tot op speciesniveau) is wel vereist als de kiemen geïsoleerd worden uit slijmvliezen waar ze gewoonlijk niet voorkomen (zoals bijvoorbeeld ter hoogte van de geslachtsorganen); en a fortiori, als ze geïsoleerd worden uit een normaal steriele site.

Voorname kenmerken

H.influenzae is een kleine, Gram negatieve (soms Gram variabele), zeer pleiomorfe, onbeweeglijke, fragiele bacil, die specifieke groeivereisten stelt. Ze vormt geen sporen.

De oorsprong van zijn naam berust op:

- enerzijds zijn nood aan groeifactoren, die in het bloed aangetroffen worden (hemine of factor X en nicotinamide adenine dinucleotide of factor V)
- anderzijds aan het gegeven dat influenza foutief aan *H. influenzae* toegeschreven werd. Al heeft deze bacterie, net zoals *S.pneumoniae*, lange tijd een belangrijke rol gespeeld als verwekker van pulmonale surinfecties tijdens influenza-infecties.

Isolatiemethoden

Traditionele kweken worden uitgevoerd op aangerijkte bodems: intacte rode bloedcellen leveren onvoldoende factor X voor een optimale groei en factor V is hitte-gevoelig.

Nochtans kan op een bloedplaat wel het satellitisme van *H.influenzae* rond *S.aureus* vastgesteld worden. Dit satellitisme berust op de factor V productie door *S.aureus*.

De meest gebruikte bodems bevatten gekookt bloed (chocolade-agar) of afbraakproducten van peptiden (bodem van Fildes). Commerciële bodems moeten voor gebruik getest worden.

Omwille van de fragiliteit van de kiem en zijn gevoeligheid aan zuren dienen de stalen *snel na afname geënt te worden* en moeten ze geïncubeerd worden in een CO₂-rijke (5-10%) omgeving op 35°C à 37°C.

Fenotypische identificatie

Haemophilus sp. is oxidase-positief, maar niet altijd katalase-positief.

De nood aan factoren X en V wordt bepaald op een arme bodem, die deze factoren niet bevat (TSA, Tryptic Soy Agar) ; dit laat over het algemeen toe een onderscheid te maken tussen *H.parainfluenzae* en *H.influenzae*. *H.parainfluenzae* heeft immers enkel factor V nodig om te groeien; *H.influenzae* daarentegen groeit enkel rond de schijfjes die beide factoren bevatten (maar in anaërobe omstandigheden heeft *H.influenzae* niet noodzakelijk factor X nodig). Het is van essentieel belang om van verdachte kolonies een steriele oplossing van 0,5 McFarland te maken in 1 ml fysiologisch water. Hierbij dient men te vermijden kweekbodem mee te sleuren (deze kan immers factoren X en V bevatten). Deze oplossing wordt «uitgesmeerd» over de TSA bodem en er worden schijfjes met factor V, X en de combinatie X+V hierop aangebracht. Men moet er op letten de schijfjes niet te dicht bij elkaar te plaatsen (er wordt zelfs aangeraden tussen de verschillende schijfjes een insnede in de bodem te maken, om zo elke diffusie te vermijden). Deze werkwijze is verre van ideaal gezien de bewaring van de schijfjes moeilijk is en de bodems vaak sporen van de betrokken factoren bevatten. Een vergelijkende studie tussen een homemade bodem en 8 commerciële bodems leverde een discordantie op van 187/378 stammen (49.5%) (10). Kilian heeft aanbevolen de productie van porfobilinogeen en porfyrienes in een aminolevulinezuurmilieu te testen : *H.influenzae* (hemine-afhankelijke) stammen kunnen dit niet, hemine-onafhankelijke stammen daarentegen wel. Er is vastgesteld dat methoden, die gebaseerd zijn op de detectie van de porfyrienes, de meest performante zijn; er zijn eveneens identificatiefouten beschreven met sommige commerciële identificatiesystemen (10).

De identificatie van de stam M/4918, die in de Externe KwaliteitsEvaluatie van januari 2004 verstuurd werd, stelde geen groot probleem voor een identificatie tot op species niveau : 98,6% correcte identificaties (204/207), vergelijkbaar met de resultaten van 2001 (97%) (11); 3 laboratoria hebben *H.parainfluenzae* geantwoord.

Typering

Biotypering: Kilian introduceerde een techniek voor biotypering gebaseerd op fenotypische kenmerken (indolproductie, urease, ornithine decarboxylase), doch buiten de referentiecentra wordt dit zelden gebruikt (12). Een specifieke kloon, die soms *H.aegyptius* genoemd wordt, kan op basis van deze fenotypische methoden onmogelijk onderscheiden worden van *H.influenzae*; deze kloon veroorzaakt in Latijns Amerika ernstige invasieve infecties met purulente conjunctivitis en behoort tot biotype III (7, 13).

In België behoorden de in 2000 naar het referentiecentrum verzonden non b stammen (zowel de stammen met een ander kapsel dan b als de niet typeerbare stammen) voornamelijk tot biotype II (32% van het totaal aantal verzonden Haemophilus stammen of bijna de helft van het aantal non-b stammen (32/69 of 46%)); in mindere mate behoorden zij tot biotype I (13% van het totaal of 19% van de non-b stammen). De stammen van biotype b behoorden voornamelijk tot de eerste 3 biotypes : in dalende volgorde I (10 stammen), III (9 stammen) en II (7 stammen) ; met andere woorden zij behoorden minder tot biotype II (7% van het totaal of 23% van de b stammen). Het is eveneens interessant vast te stellen dat de zeldzame typeerbare stammen met een ander kapsel dan b hoofdzakelijk tot biotype I behoren als ze invasief zijn (3/4). Ook b stammen blijken, hoewel verdeeld over de 3 eerste biotypes, voornamelijk tot biotype I te behoren indien ze invasief zijn (7/13, 54%) en tot biotype II als ze het niet zijn (7/18, 39%). Dit wordt in 2000 echter niet vastgesteld voor de 5 poly-agglutineerbare stammen en de 57 niet-typeerbare stammen (die met geen enkele der antisera reageren); ze zijn over de eerste 3 biotypes verdeeld zonder duidelijke predominantie. Een minderheid van de stammen van serotype b of non-b behoorden tot de biotypes IV tot VI (14). De in de EKE verstuurde stam werd door het referentiecentrum geïdentificeerd als biotype II. Twee van de 207 laboratoria hebben het biotype bepaald: één laboratorium bekwam hetzelfde resultaat, biotype II; het tweede laboratorium antwoordde biotype III.

Kapseltypering : de traditionele typering bestaat uit een detectie van het kapsel door middel van een immunologische methode (agglutinatie op draagglaasje). De stammen die dit kapsel ontberen, kunnen niet getypeerd worden via een typering door immuunserum (NT). Het speelt hierbij geen rol of ze het nu ontberen door volledige afwezigheid van het kapsel (echte niet typeerbare) of door afwezigheid van expressie of van transport van het kapsel naar de oppervlakte. Enkel moleculaire technieken laten toe om ze te differentiëren (9). Bovendien vertonen sommige stammen auto-agglutinatie; andere vertonen kruisreacties, soms met meerdere antisera; en nog andere werden incorrect geïdentificeerd met een discordant serotype ten opzichte van de moleculaire methode. Deze nadelen beperken de mogelijkheid tot typering via de traditionele methode. De meest verontrustende fout is dat niet-typeerbare stammen of stammen met een ander kapsel dan type b als stammen van type b bepaald worden ; dit was het geval bij 68% van de 40 stammen, die door het referentiecentrum in de USA via serotypering als b omschreven werden. Dit houdt het risico in dat het niet aanslaan van de vaccinatie overschat wordt. In vergelijking met het referentiecentrum, waar de methode goed gestandaardiseerd is, is het percentage incorrecte typering groter bij niet-referentielaboratoria en varieert van laboratorium tot laboratorium (15). De kwaliteit van de antisera varieert bovendien van lot tot lot. Deze nadelen betekenen dat het voor de referentiecentra onontbeerlijk is om deel te nemen aan een internationaal kwaliteitscontroleprogramma (zoals in België gebeurt). De in de EKE verstuurde stam was niet typeerbaar met de agglutinatie op draagglaasje in het referentiecentrum. Drie laboratoria hebben geprobeerd ze te typeren, 2 als b en 1 als c.

Gevoeligheid aan antibiotica

Aanwezigheid van β -lactamase wordt opgespoord door de hydrolyse van nitrocefine. Het Kirby-Bauer antibiogram wordt uitgevoerd op een HTM agar, zoals aanbevolen door de NCCLS (16). Volgende antibiotica worden getest door het referentiecentrum: ampicilline, cefuroxime, ciprofloxacin, tetracycline, cotrimoxazole, azithromycine. Chloramfenicol wordt niet langer systematisch getest.

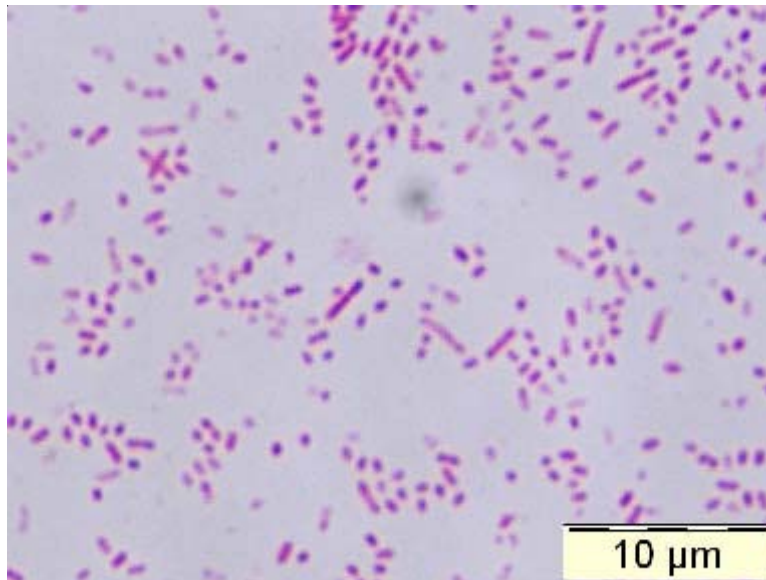
Sinds het verschijnen (1972 in Europa en 1974 in de USA) van de eerste ampicilline-resistente stammen (door het verwerven van een TEM-1 β -lactamase) is de resistentie in 30 jaar sterk toegenomen (7). Sindsdien werden andere enzymen ontdekt, die resistentie aan penicillines (ROB-1) en aan andere antibiotica veroorzaken. Gedurende het laatste decennium blijft de ampicilline-resistentie stabiel, doch met grote geografische verschillen. In de USA werden grote multi-center studies gepubliceerd: van de 1537 stammen, geïsoleerd tussen november 1994 en april 1995, waren er 38.9% resistent aan ampicilline en 4.5% aan amoxicilline-clavulaanzuur. Tevens isoleerde men 39 stammen met resistentie of verminderde gevoeligheid aan ampicilline zonder productie van een β -lactamase (17). In België wordt er onder de naar het referentiecentrum verstuurde stammen, een daling van het aantal stammen van type b vastgesteld en is de resistentie aan ampicilline globaal gedaald : in 1984 waren 28.8% van de invasieve stammen en 23% van de niet-invasieve stammen resistent aan ampicilline; in 2000 waren 24% van de 100 opgestuurde stammen resistent, doch slechts 7/44 (16%) van de invasieve stammen en 17/56 (30%) van de niet-invasieve. In 2002 waren 16% van de 81 naar het referentiecentrum verstuurde stammen ampicilline-resistent, allen vanwege de productie van een β -lactamase (9/65, 14% van de invasieve stammen waren ampicilline-resistent). Deze invasieve stammen zijn niet meer vergelijkbaar met de niet-invasieve stammen (11/14, 79% van de niet-invasieve stammen waren ampicilline-resistent). Men raadt momenteel af om niet-invasieve stammen nog naar het referentiecentrum te verzenden: vermits vele laboratoria enkel nog het β -lactamase opsporen, is het mogelijk dat zij enkel de resistente niet-invasieve stammen naar het referentiecentrum zenden. Van de 31 stammen van serotype b, die in 2000 naar het referentiecentrum verstuurd werden, produceerden er 9 (29%) een β -lactamase en deden 22 (71%) dit niet ; ze produceerden vaker een β -lactamase als ze niet-invasief waren: 7/19 (37%) tegenover 2/12 (17%) invasieve. In 2002, werden 13 stammen als b getypeerd en slechts 2, beide invasief, waren ampicilline-resistent (15,4%).

De ampicilline-resistentie, die niet gebaseerd is op de productie van een β -lactamase, maar op de modificatie van de penicillin binding proteïns, blijft zeldzaam in België : 1 enkele, ampicilline-intermediaire stam in 2000 en geen enkele in 2002 (de 2 stammen die met de schijfjesmethode intermediair waren, bleken met de E-test gevoelig (0,19 mg/L)) ; het waren stammen, die uit de hemoculturen van oudere patiënten geïsoleerd waren en niet typeerbaar bleken.

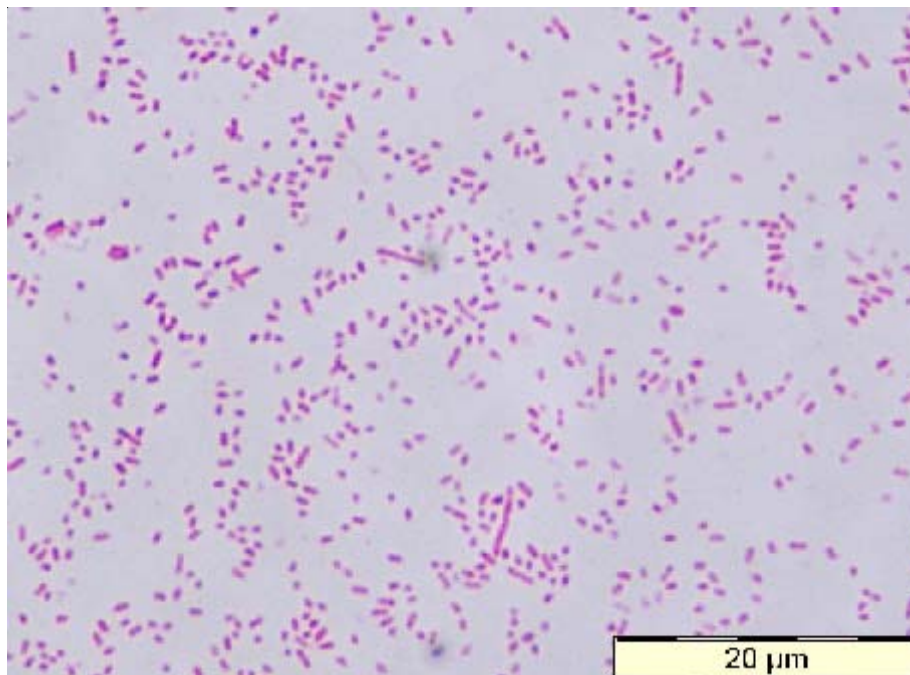
De in de EKE verstuurde stam was gevoelig aan ampicilline (diameter 26 mm) en produceerde geen β -lactamase.

F. Crockaert, J. Bordet instituut, Brussel

Figuur 2.3.1. *Haemophilus influenzae* (M/4918)



Figuur 2.3.2. *Haemophilus influenzae* (M/4918)



REFERENTIES

1. Pittman M. 1931. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. J Exp Med. 53:471-492.
2. Levy J, Devaster JM. 1996. Externe Kwaliteitsevaluatie van de analyses in Klinische Biologie, enquête 01/1996.
3. Peltola H. 2000. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 23:302-317.
4. Booy R, JS Kroll. 1997. Is *Haemophilus influenzae* finished? J Antimicrobial Chemother. 40:149-153.
5. Heath PT, Ramsay ME. 2003. *Haemophilus influenzae* type b vaccine-booster campaign. British Med J. 326:1158-1159.
6. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Fogarty J, Moloney AC, Ramsay ME, Moxon ER. 2001. Non-type b *Haemophilus influenzae* disease: clinical and epidemiologic characteristics in the *Haemophilus influenzae* type b vaccine era. Ped. Infect. Dis. 20(3):300-5.
7. Campos J.M. 1999. *Haemophilus*, p.604-613. In P. R. Murray, E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C Tenover, and R. H. Tenover (ed.), Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC.
8. Musser JM, Granoff DM, Pattison PE, et al. 1985. A population genetic framework for the study of invasive diseases caused by serotype b strains of *Haemophilus influenzae*. Proc Natl Acad Sci U S A. 82:5078-5082.
9. Falla T.J., D.W.M. Crook, L.N. Brophy, D.Maskell, J.S. Kroll, and E.R. Moxon. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. 1994. J. Clin. Microbiol. 32:2382-2386.
10. Munson E, M. Pfaller, F. Koontz, G. Doern. 2002. Comparison of porphyrin-based, growth factor-based, and biochemical-based testing methods for identification of *Haemophilus influenzae*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 21:196-203.
11. Lontie M. 2001. Externe Kwaliteitsevaluatie van de analyses in Klinische Biologie, enquête 03/2001.
12. Kilian M. 1976. A taxonomic study of the genus *Haemophilus* with the proposal of a new species. J Gen Microbiol. 93:9-62.
13. Moxon ER, Muder TF. *Haemophilus influenzae*. 2000. In, Infectious Diseases and Their Etiologic Agents, Principles and Practice of Infectious Diseases (5th edition Ch 212.). Gerald L Mandell, John E Bennett, Raphael Dolin. Churchill Livingstone Inc, New York 2000.
14. Crokaert F. 2000. *Haemophilus Influenzae*, p.6-9. In Surveillance des maladies infectieuses par un réseau de Laboratoires de Microbiologie.
15. LaClaire L.L., M.L.C. Tondella, D.S. Beal, C.A. Noble, P.L. Raghunathan, N.E.Rosenstein, T.Popovic and the active bacterial core surveillance team members. 2003. Identification of *Haemophilus influenzae* serotypes by standard slide agglutination serotyping and PCR-based capsule typing; J. Clin. Microbiol. 41:393-39.
16. NCCLS. 2001. Performance standards for antimicrobial testing ;Eleventh informational supplement. M100-S11, vol. 21.
17. Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of β -lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a national multicenter surveillance study. 1997. Antimicrob Agents Chemother. 41:292-297.

2.4. Cultuur M/4937 *Streptococcus pneumoniae*

Deze stam werd rondgestuurd om de laboratoria vertrouwd te maken met de nieuwe criteria van de NCCLS. De identificatie van deze stam stelde geen enkel probleem.

Gevoeligheid voor antibiotica

De toenemende resistentie tegen β -lactam antibiotica bij *Streptococcus pneumoniae* is het gevolg van de overdracht van genetisch materiaal uit andere resistente pneumokokken maar ook uit de groep van de commensale orale streptokokken (*S. mitis*...).

Resistentie tegen penicilline en de overige β -lactam antibiotica berust op een verandering van de penicilline-bindende proteïnen (PBPs) waardoor een verminderde bindingsmogelijkheid voor deze antibiotica ontstaat. *S. pneumoniae* heeft zes verschillende PBPs (1a, 1b, 2a, 2b, 2x en 3). De verschillende β -lactam antibiotica vertonen een wisselende affiniteit voor de verschillende PBPs. Verandering van PBP 2b resulteert in een verminderde gevoeligheid voor penicilline, terwijl de activiteit van derde generatie cefalosporines hierdoor minder aangetast wordt. Veranderingen aan PBPs 1a en 2x beïnvloeden daarentegen wel sterk de antibacteriële werking van de cefalosporines.

In het Nationaal referentielaboratorium van pneumokokken wordt de evolutie van de gevoeligheid voor penicilline, erythromycine, tetracycline en ofloxacin opgevolgd. Deze surveillance beperkt zich tot de evaluatie van stammen die geïsoleerd worden uit hemoculturen, lumbaalvocht, paracentesevocht en andere normaal steriele lichaamsvocht. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de resistentiepercentages tijdens de voorbije jaren.

Tabel 2.4.1. Overzicht der resistentiepercentages der pneumokokken (1990 - 2003)

Jaar	Aantal isolaten	% resistent aan			
		Penicilline G	Tetracycline	Erythromycine	Ofloxacin
1990	540	4,1	17,0	17,0	-
1991	536	3,2	14,4	15,7	-
1992	551	4,0	15,4	19,2	-
1993	641	2,3	12,6	21,5	-
1994	751	7,6	14,9	22,9	-
1995	992	7,0	15,8	24,1	0,4
1996	1289	9,5	18,4	25,9	0
1997	1241	9,9	23,2	28,6	0,2
1998	1205	14,5	28	31	0,1
1999	1216	16,5	29,4	34,8	0,5
2000	1218	17,6	31,7	36,5	0,3
2001	1427	15	30,2	36,6	0,1
2002	1542	15,2	30,7	36,1	0,5
2003	1915	12,9	30,2	36,1	0,5

In 2003 werden 1915 stammen onderzocht, waarvan er 249 (13%) een verminderde gevoeligheid vertoonden tegen penicilline. De laatste jaren stellen we een onverklaarbare daling vast van het percentage stammen met een verminderde gevoeligheid voor penicilline. In 2000, 2001 en 2002 bedroeg dit cijfer respectievelijk 17,6%, 15% en 15,2%.

In 2003 hadden 237 van de 249 stammen met een verminderde gevoeligheid voor penicilline een MIC waarde tussen >0.06 mg/L en ≤ 1 mg/L en behoorden dus tot de categorie van de «intermediaire gevoeligheid». Slechts 12 stammen waren 'echt resistent', waarvan er 10 een MIC voor penicilline hadden van 1,5 mg/L en telkens één een MIC van 2 mg/L en 3 mg/L. Bij 22 van de 249 pneumokokken vonden we een MIC voor cefotaxime van meer dan 0.5 mg/L. Voor tetracycline en erythromycine bedroegen de resistentiepercentages 30,2 % respectievelijk 36,1%, welke perfect vergelijkbaar zijn met de resultaten van de voorgaande jaren. De resistentie tegen ofloxacin is te verwaarlozen.

In België volgen de meeste laboratoria de richtlijnen van de NCCLS (referentie 1). Voor het opsporen van verminderde gevoeligheid voor penicilline wordt met de diskdiffusietechniek het gebruik van een oxacilline schijfje met een lading van 1 μ g aanbevolen (screeningtest). De test wordt uitgevoerd op een Mueller Hinton agar met 5% paardenbloed en geïncubeerd bij 35°C onder 5 % CO₂ gedurende 20 - 24 uur. Bij een inhibitiezone van minstens 20 mm kan men zeker zijn dat de pneumokok gevoelig is voor penicilline en al de overige penicillines, cefalosporines en carbapenems. Een diameter van minder dan 20 mm wijst in de richting van een verminderde gevoeligheid maar laat niet toe om het onderscheid te maken tussen intermediaire gevoeligheid en echte resistentie. Betrouwbare diskdiffusietechnieken zijn voor de overige β -lactam antibiotica niet beschikbaar. Indien de oxacilline screeningtest een diameter van <20 mm aantoont moet voor invasieve infecties een MIC-bepaling voor penicilline en/of derde generatie cefalosporines uitgevoerd worden. De NCCLS raadt de «broth dilution» procedure in Mueller Hinton Broth met 2 tot 5% gelyseerd paardenbloed aan. Een andere meer gebruiksvriendelijke methode is het gebruik van de E-diffusietest die eveneens reproduceerbare resultaten oplevert op voorwaarde dat men rekening houdt met de richtlijnen.

Voor penicilline G en de carbapenems vermeldt het NCCLS document uniforme richtlijnen voor meningitis en niet - meningitis isolaten. De publicatie geeft aan dat hoge dosis penicilline G kan gebruikt worden voor invasieve infecties met uitsluiting van meningitis indien de pneumokok intermediair gevoelig is voor penicilline. Voor de derde generatie cefalosporines (cefotaxime en ceftriaxone) en voor cefepime worden andere breekpunten gehanteerd volgens de infectielokalisatie van de pneumokok. De redenering voor dit onderscheid in functie van de infectielokalisatie berust op onderstaande gegevens. Voor de behandeling van meningeale infecties gebruikt men de maximale dosering waarbij concentraties in het cerebrospinaal vocht bereikt worden tussen de 1 en 8 mg/L met een gemiddelde van 1 mg/L (referentie 2). In het plasma en het longweefsel worden heel wat hogere concentraties bereikt. Een dagdosis van 1 g ceftriaxone levert een piekconcentratie in het plasma van 200 mg/L en na 12 uur een concentratie tussen de 6 en 10 mg/L. Een recente publicatie heeft ook aangetoond dat derde generatie cefalosporines even efficiënt zijn voor de behandeling van niet-meningeale infecties indien de pneumokokken een MIC van 0,5, 1 of 2 mg/L hebben (referentie 3).

Tabel 2.4.2. Nieuwe MIC criteria voor cefotaxime, ceftriaxone en cefepime.

Lokalisatie	S	I	R
Meningitis	≤ 0,5	1	≥ 2
Niet-meningitis	≤ 1	2	≥ 4

Bespreking van de resultaten van de laboratoria

Onderstaande tabel 2.4.3 geeft een samenvattend overzicht van de resultaten voor de schijfjesmethode. Indien de lading verschilt tussen de Neosensitabs en de papieren schijfjes worden de resultaten opgesplitst.

Tabel 2.4.3. Resultaten voor de schijfjesmethode

Antibioticum	Lading	Aantal	S	I	R
Oxacilline		119	0	0	119
Penicilline	papier	10	0	5	8
	Rosco	5	0	9	26
Meropenem	papier	10	55	8	2
Imipenem	papier	10	3	0	0
	Rosco	15	5	0	0
Vancomycine	papier	30	42	0	0
	Rosco	5	93	0	0
Cefotaxime		28	18	3	7
Ceftriaxone		19	14	5	0

De richtlijnen van de NCCLS vermelden geen criteria voor diskdiffusie methode behalve voor de screening met oxacilline 1 µg disk. Stammen met een doormeter van minstens 20 mm zijn gevoelig voor penicilline, ampicilline, amoxicilline, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone, imipenem, meropenem. Het is dan ook teleurstellend dat heel wat deelnemers die gebruikmaken van papieren schijfjes de activiteit van deze antibiotica uittesten en rapporteren. Het NCCLS document vermeldt expliciet: «Amoxicillin, ampicillin, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime, imipenem and meropenem may be used to treat pneumococcal infections; however reliable disk diffusion susceptibility tests with these agents do not yet exists. Their in vitro activity is best determined using a MIC method.» Voor niet β-lactam antibiotica worden wel criteria vermeld (tabel 2.4.4.). De users guide voor Rosco Neosensitabs geeft wel voor «niet meningitis-stammen» criteria voor andere β-lactam antibiotica zoals amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone en cefuroxime-axetil, naast de niet β-lactam antibiotica (tabel 5) (referentie 4).

Tabel 2.4.4. Diskdiffusie NCCLS-criteria (2003) voor *Streptococcus pneumoniae* in mm.

Antibioticum	S	I	R
oxacilline (1 µg)	≥ 20	-	-
clindamycine (2 µg)	≥ 19	16-18	≤ 15
erythromycine (15 µg)	≥ 21	16-20	≤ 15
ofloxacine (5 µg)	≥ 16	13-15	≤ 12
tetracycline (30 µg)	≥ 23	19-22	≤ 18
trimethoprim/sulphamethoxazole (1.25/23.75 µg)	≥ 19	13-18	≤ 15
vancomycine (30 µg)	≥ 17	-	-
linezolid (30 µg)	≥ 21	-	-

Tabel 2.4.5. Diskdiffusie Neo-Sensitabs volgens de NCCLS-criteria voor *Streptococcus pneumoniae* in mm.

Antibioticum	S	I	R
oxacilline (1 µg)	≥ 20	≤ 19	≤ 19
amoxicilline (30 µg)*	≥ 26	21-25	≤ 20
amoxicilline-clavulaanzuur(30 + 15 µg)*	≥ 26	21-25	≤ 20
cefotaxime (30 µg)*	≥ 28	24-27	≤ 23
cefuroxime (oral) (6 µg)*	≥ 30	27-29	≤ 26
clindamycine (25 µg)	≥ 28	24-27	≤ 23
erythromycine (78 µg)	≥ 28	24-27	≤ 23
ofloxacine (10 µg)	≥ 20	17-19	≤ 16
tetracycline (80 µg)	≥ 26	23-25	≤ 22
trimethoprim-sulphamethoxazole (5,2 + 240 µg)	≥ 32	27-31	≤ 26
vancomycine (70 µg)	≥ 20	-	-
linezolid (30 µg)	≥ 21	-	-

*non-meningeal criteria

Deze stam was volgens de oxacilline screeningtest duidelijk niet gevoelig voor penicilline. De NCCLS adviseert dus op dergelijke stammen een MIC-bepaling uit te voeren voor penicilline, meropenem en cefotaxime of ceftriaxone. De stammen werden vooraf door de 8 experts onafhankelijk geanalyseerd met volgende resultaten:

- Penicilline: 2 x 0.75 mg/L, 5 x 1 mg/L en 1 x 2 mg/L . Dit laatste resultaat werd bekomen met het Vitek 2 systeem terwijl de overige 7 resultaten met E-test werden bekomen.
- Cefotaxime/ceftriaxone: 2 x 0.5 mg/L, 1 x 0.75 mg/L, 4 x 1 mg/L en 1 x 1,5 mg/L.
De expert die het Vitek 2 toestel gebruikte bekam een MIC van 1 mg/L. Deze stam is dus volgens de NCCLS criteria gevoelig voor derde generatie cefalosporines, aangezien de pneumokok geïsoleerd werd uit het BAL vocht van een patiënt met een fulminante pneumonie.
- Meropenem: 1 x 0.12 mg/L, 2 x 0.19 mg/L en 1 x 0.5 mg/L.

MIC-bepalingen werden ook uitgevoerd door heel wat deelnemers, waarvan de resultaten weergegeven zijn in de onderstaande tabellen (tabel 2.4.6. en 2.4.7.). 44 laboratoria vonden met de E-test een MIC waarde van > 1 mg/L, terwijl slechts 34 laboratoria de stam als resistent voor penicilline catalogeerden. 11 laboratoria vonden met de E-test een MIC waarde voor cefotaxime/ceftriaxone van > 1 mg/L, terwijl de stam 24 x als intermediair of resistent werd geïnterpreteerd. Dit toont duidelijk aan dat deze nieuwe criteria van de NCCLS niet gekend zijn door een belangrijk deel van de laboratoria. MIC-bepalingen voor derde generatie cefalosporines werden uitgevoerd door slechts 80 van de 205 deelnemers. Ieder laboratorium zou echter een dergelijke MIC-bepaling moeten kunnen uitvoeren op pneumokokken met een verminderde gevoeligheid voor penicilline (zie hoger). Analyse van de resultaten toont ook duidelijk aan dat met het Vitek 2 systeem voor penicilline hogere MIC-resultaten worden bekomen dan met de E-test.

Tabel 2.4.6 : Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/4937 (*S. pneumoniae*)

Antibioticum	MIC (mg/)										Resultaat				
	Aantal resultaten	niet vermeld	< 0.06	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	S	I/S	I	R	*
				0.12	0.25	0.5	1	2	4	8					
Oxacilline	3						1			3			1	3	
Penicilline	95	7			6	38	43	1					59	34	2
Meropenem	20	1		1	8	10					11		9		
Imipenem	1				1								1		
Vancomycine	18					10	7	1			17		1		
Cefotaxime	33	2			2	19	10				16	1	15	1	
Ceftriaxone	27	2			1	13	10	1			19		7	1	
Cefepime	1							1						1	
"Cefalosporine"	4				1	2	1				3		1		

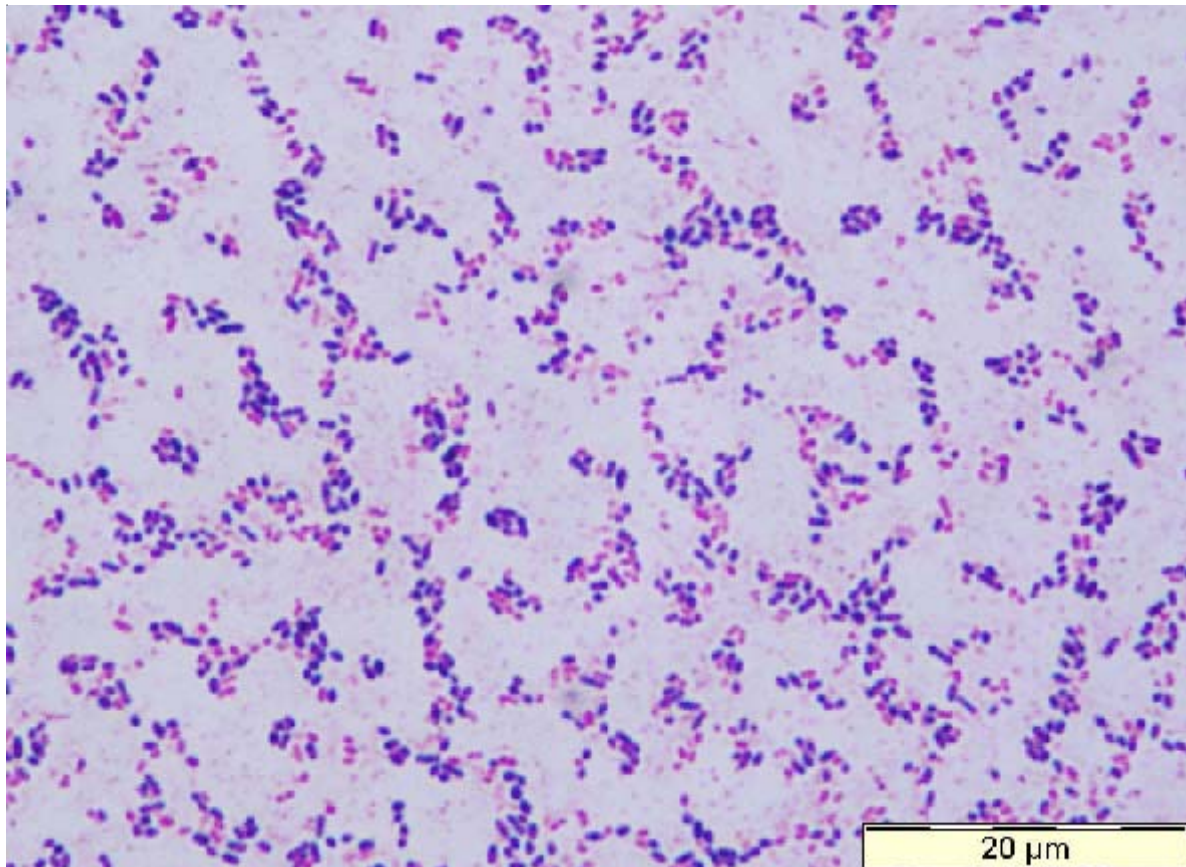
* Een aantal laboratoria voerde wel een E test uit maar gaf geen interpretatie.

Tabel 2.4.7. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/4937 (*S. pneumoniae*)

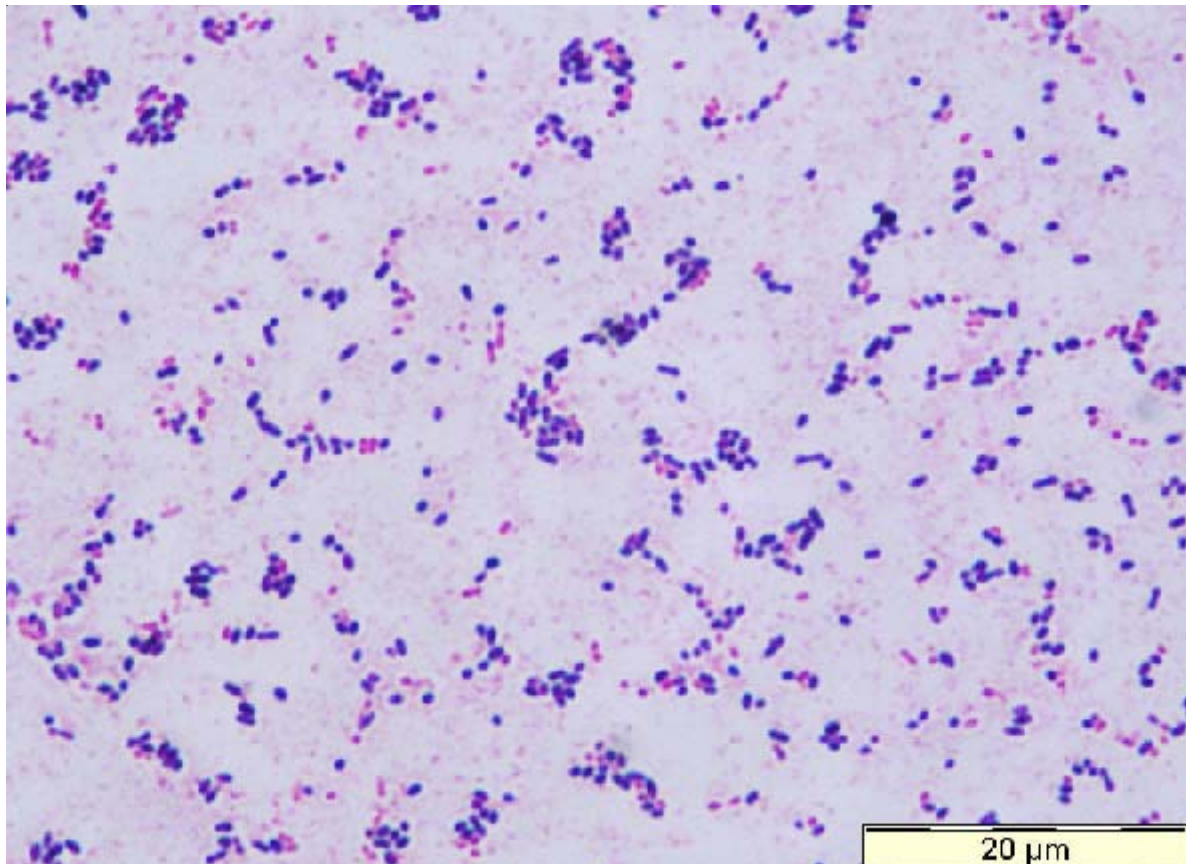
Antibioticum	Vitek 1			Aantal labos dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	Vitek 2			Aantal labos dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	
	Finaal-resultaat	Meest vermeldde verdunning			Finaal-resultaat	Meest vermeldde verdunning			
	S	I	R		S	I	R		
Oxacilline	-	1	-	-	-	-	-	-	(1)
Penicilline	-	2	-	1	-	5	-	17	(2)
Meropenem	-	-	-	-	8	-	0,12	4	(8)
Imipenem	-	-	-	-	13	-	0,12	10	(13)
Vancomycine	1	-	-	-	30	-	≤ 10	24	(30)
Cefotaxime	-	1	-	-	7	6	1	9	(14)
Ceftriaxone	-	-	-	-	11	1	0,5	9	(13)
"Cefalosporine"	-	-	-	-	1	-	-	-	(1)

Jan Verhaegen, UZ, Gasthuisberg, Leuven

Figuur 2.4.1. *Streptococcus pneumoniae* (staal M/4937)



Figuur 2.4.2. *Streptococcus pneumoniae* (staal M/4937)



REFERENTIES

1. NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard - Eight edition. NCCLS document M2-A8 , Volume 23 , January 2003
NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard - sixth edition, volume 23 M7-A6, January 2003
2. Changes in the NCCLS breakpoints and laboratory reporting strategies for ceftriaxone/cefotaxime and *Streptococcus pneumoniae* (Clinical Microbiology newsletter 2003, vol 25 p.
3. Pallares R et al. The effect of cephalosporin resistance on mortality in adult patients with nonmeningeal systemic pneumococcal infections. *Am J Med* 2002, 113: 120 - 126.
4. Users guide Neo-sensitabs , Susceptibility testing 16th Ed, 2003, Taastrup, Denmark

III. RESULTATEN VAN DE IDENTIFICATIES (N=207)

De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

3.1. Cultuur M/4729 *Scopulariopsis brevicaulis* (huidschilfer) N = 207

Scopulariopsis brevicaulis	66	(31,9%)
Scopulariopsis species	91	(44,0%)
Schimmel ¹	6	(2,9%)
Penicillium species	9	
Trichophyton species	5	
Epidermophyton floccosum	4	
Dermatofyt	2	
Scopulariopsis candida	2	
Chrysosporium species	1	
Microsporum canis	1	
Paecilomyces species	1	
Penicillium sp./Scopulariopsis sp.	1	
Scedosporium apospermium	1	
Trichophyton mentagrophytes	1	
Trichosporon species	1	
Geen pathogeen	1	
Niet uitgevoerd in laboratorium ²	7	
Geen groei	2	
Geen antwoord	5	

¹ deze laboratoria voeren wel een kweek uit maar zenden de gegroeide schimmels voor identificatie door naar een ander laboratorium

² deze laboratoria voeren geen schimmelkweek uit (1 laboratorium antwoordde «afwezigheid van gisten»)

3.2. Cultuur M/4814 *Salmonella Cerro* (stoelgang) N = 207

<u>Salmonella species</u>	187	(90,3%)
<u>Salmonella enterica</u>	6	(2,9%)
<u>Salmonella species (niet groep A,B,C,D)</u>	2	(1,0%)
<u>Salmonella species (niet groep A,B,C,D,E)</u>	1	(0,5%)
<u>Salmonella species (niet groep A,B,C,D,E,G)</u>	1	(0,5%)
<u>Salmonella species (groep H-S)</u>	1	(0,5%)
<u>Salmonella species (OMA neg, OMB neg)</u>	1	(0,5%)
Salmonella species (groep II)	1	
Salmonella species (groep D)	2	
Salmonella Aarhus	1	
Salmonella Arizonae	1	
Salmonella Enteritidis	1	
Geen pathogenen	1	
Niet in toepassingsgebied (antwoord afkomstig van een firmalaboratorium)	1	

3.3. Cultuur M/4918 *Haemophilus influenzae* (hemocultuur)
N = 207

<u>Haemophilus influenzae</u>	199	(96,1%)
<u>Haemophilus influenzae biotype II</u>	1	(0,5%)
Haemophilus influenzae serotype b	2	
Haemophilus influenzae serotype c	1	
Haemophilus influenzae biotype III	1	
Haemophilus parainfluenzae	3	

3.4. Cultuur M/4937 *Streptococcus pneumoniae* (aspiraats)
N = 207

<u>Streptococcus pneumoniae</u>	205	(99,0%)
<u>Pneumokok</u>	1	(0,5%)
<u>Diplococcus pneumoniae</u>	1	(0,5%)

IV. ANTIBIOGRAM

4.1. Cultuur M/4937

Aantal deelnemers = 205 (2 laboratoria die wel de identificatie uitvoerden, bepaalden geen antibiogram).

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen meer dan één cefalosporine. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid met meer dan 1 methode; meestal kwamen deze resultaten overeen; waar dit niet het geval was, werd er geopteerd om in onderstaande tabel het resultaat van de MIC bepaling weer te geven.

Tabel 4.1.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/4937 (*S.pneumoniae*).

	S	I/S	I	I/R	R	MIC bepaling vereist ¹	Geen finaal resultaat ²
Oxacilline	0	0	5	1	124	1	50
Penicilline	0	0	89	2	84	8	12
Meropenem	84	0	15	0	2	8	8
Imipenem	20	0	1	1	0	2	1
Vancomycine	196	0	0	0	0	1	0
Cephalosporines 3 ^e generatie							
Cefotaxime	44	1	32	0	9	6	5
Ceftriaxone	47	0	11	1	2	3	1
Ceftazidime	1	0	1	0	7	3	0
Cefepime	2	0	1	0	1	0	0
Ceftizoxime	0	0	0	0	1	0	0
"Cephalosporine" ³	6	0	1	0	1	1	0

¹ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan de hand van een diffusiemethode maar gaf geen definitieve interpretatie doch verklaarde dat een MIC bepaling noodzakelijk was (een methode waarover deze laboratoria niet beschikken).

² Een aantal laboratoria voerde wel een gevoeligheidsbepaling uit maar gaf geen definitieve interpretatie (in enkele gevallen werd zelfs het ruwe resultaat niet weergegeven).

³ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte cefalosporine niet.

Niet alle deelnemers vermeldden de gebruikte methode of lading. Voor zover deze aangegeven werd door de deelnemers, hebben wij voor de schijfjesmethode volgens NCCLS en ROSCO (NEO-SENSITABS) mediaan, minimum en maximum diameter bepaald. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading of vermeldden de lading niet; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen. Er dient opgemerkt dat een aantal laboratoria bij groei tot tegen het schijfje een diameter gelijk aan «nul» rapporteren. Nochtans is het aangewezen dat in dergelijke gevallen geen «nul» geantwoord wordt, doch de diameter van het schijfje gerapporteerd wordt. Deze resultaten werden evenmin in aanmerking genomen in de hiernavolgende tabellen.

Tabel 4.1.2. Bekomen diameters met de schijfjesmethode volgens NCCLS voor staal M/4937 (*S.pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal)						
					S	I/S	I	I/R	R	¹	²
Oxacilline	43 (55)	1	6	9-19	0	0	1	0	33	0	21
Penicilline	5 (17)	10	21	20-22	0	0	4	1	8	2	2
Meropenem	12 (17)	10	25	15-36	7	0	2	0	1	1	6
Imipenem	3 (4)	10	33	32-35	3	0	0	1	0	0	0
Vancomycine	35 (43)	30	22	17-27	42	0	0	0	0	0	1
Cefotaxime	6 (8)	30	25,5	24-26	2	0	1	0	1	1	3
Ceftriaxone	2 (6)	30	26	25-27	4	0	0	1	0	1	0
Ceftazidime	4 (4)	30	13,5	13-17	1	0	0	0	2	1	0
Cefepime	3 (3)	30	24	23-24	2	0	1	0	0	0	0
«Cefalosporine»	2 (2)	30	26	25-27	1	0	0	0	1	0	0

¹ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan de hand van een diffusiemethode maar gaf geen definitieve interpretatie doch verklaarde dat een MIC bepaling noodzakelijk was (een methode waarover deze laboratoria niet beschikken).

² Een aantal laboratoria voerde wel een gevoeligheidsbepaling uit maar gaf geen definitieve interpretatie (in enkele gevallen werd zelfs geen ruwe interpretatie weergegeven).

Tabel 4.1.3. Bekomen diameters met de schijfjesmethode volgens ROSCO voor staal M/4937 (*S.pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal)						
					S	I/S	I	I/R	R	¹	²
Oxacilline	95 (112)	1	9	9-12	0	0	1	1	83	1	29
Penicilline	45 (46)	5	19,5	12-25	0	0	9	0	27	2	8
Meropenem	65 (65)	10	31	25-50	48	0	6	0	1	5	5
Imipenem	7 (8)	15	42	34-46	5	0	0	0	0	2	1
Vancomycine	50 (94)	5	22	17-30	93	0	0	0	0	1	0
Cefotaxime	32 (32)	30	30	18-50	16	0	2	0	6	4	0
Ceftriaxone	18 (18)	30	27,5	24-33	10	0	5	0	0	2	1
Ceftazidime	7 (7)	30	20	16-22	0	0	1	0	4	2	0

¹ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan de hand van een diffusiemethode maar gaf geen definitieve interpretatie doch verklaarde dat een MIC bepaling noodzakelijk was (een methode waarover deze laboratoria niet beschikken).

² Een aantal laboratoria voerde wel een gevoeligheidsbepaling uit maar gaf geen definitieve interpretatie (in enkele gevallen werd zelfs geen ruwe interpretatie weergegeven).

De resultaten die met de E-test bekomen werden, zijn samengevat in onderstaande tabel.

Tabel 4.1.4. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/4937 (*S.pneumoniae*).

Antibioticum		MIC (mg/)								Resultaat				
Aantal resultaten	Niet vermeld	< 0.06	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	S	I/S	I	R	*
		0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8					
Oxacilline	4					1			3			1	3	
Penicilline	95	7			6	38	43	1				59	34	2
Meropenem	20	1	1	8	10					11		9		
Imipenem	1			1								1		
Vancomycine	18				10	7	1			17		1		
Cefotaxime	33	2			2	19	10			16	1	15	1	
Ceftriaxone	27	2		1	13	10	1			19		7	1	
Cefepime	1						1						1	
"Cephalosporine"	4			1	2	1				3		1		

* Een aantal laboratoria voerde wel een E test uit maar gaf geen interpretatie.

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.1.5.

Tabel 4.1.5. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/4937 (*S.pneumoniae*)

Antibioticum	Vitek 1			Vitek 2								
	Finaal resultaat	Meest vermelde verdunning	Aantal labo's dat deze verdunning vermelde (Totaal aantal gebruikers)	Finaal resultaat	Meest vermelde verdunning	Aantal labo's dat deze verdunning vermelde (Totaal aantal gebruikers)						
							S	I	R	S	I	R
Oxacilline	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penicilline	-	2	-	1	5	19	≥ 2	17	(24)			
Meropenem	-	-	-	8	-	-	0,12	4	(8)			
Imipenem	-	-	-	13	-	-	0,12	10	(13)			
Vancomycine	1	-	-	30	-	-	≤ 10	24	(30)			
Cefotaxime	-	1	-	7	6	1	1	9	(14)			
Ceftriaxone	-	-	-	11	1	1	0,5	9	(13)			
"Cephalosporine"	-	-	-	1	-	-	-	-	(1)			

In de meeste gevallen is de 'meest vermelde verdunning de enige die vermeld werd door de deelnemers; een aantal laboratoria vermeldden immers de gevonden verdunning niet. Uiteraard waren er laboratoria die één verdunning verschillend van de meest vermelde, gevonden hebben. Slechts bij penicilline vonden 2 laboratoria een resultaat dat sterker afwijkt dan één verdunning van 'de meest vermelde verdunning (0,5 mg/l).

Eén van de laboratoria die «I» antwoordde voor penicilline, deed dit op basis van het resultaat van de E-test (het eigenlijke Vitek resultaat was «R»). Het laboratorium dat «R» antwoordde voor cefotaxime bewam een waarde van 2 mg/l. Zowel het laboratorium dat «I» antwoordde voor ceftriaxone, als het laboratorium dat «R» antwoordde, bewamen beide een resultaat van 1 mg/l.

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.1.6. De meeste laboratoria antwoordden enkel het resultaat (S, I of R) en gaven geen waarden weer.

Tabel 4.1.6. Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/4937 (*S.pneumoniae*)

Antibioticum	Resultaat			
	S	I	R	*
Oxacilline			2	1
Penicilline		11	4	2
Meropenem	3			
Vancomycine	17			
Cefotaxime	3	9		1

* Voor oxacilline was er één laboratorium dat geen interpretatie vermeldde; voor penicilline vermeldden twee laboratoria geen interpretatie. Voor cefotaxime was er één laboratorium dat de noodzaak van een MIC bepaling vermeldde.

Verder dienen vermeld:

- één laboratorium dat de gevoeligheid voor penicilline en ceftriaxone bepaalde met de microdilutiemethode en één laboratorium dat deze techniek gebruikte voor de bepaling van de gevoeligheid voor een niet nader gespecificeerd cefalosporine
- één laboratorium dat de gevoeligheid voor penicilline en ceftriaxone bepaalde met de Pneumopac methode van Biorad
- dat negen laboratoria voor penicilline een antwoord formuleerden gebaseerd op de oxacilline-resistentie: 5 antwoordden «R», 4 antwoordden «I» voor penicilline; één laboratorium antwoordde op basis van dezelfde redenering «I» voor meropenem

Tenslotte zijn er 19 laboratoria die niet vermeldden welke techniek zij gebruikten voor de bepaling van de resistentie tegen één of meer antibiotica.

V. PARASITOLOGIE

5.1 De monsters

Er werden 2 geformoliseerde fecessuspensies verstuurd: P/2897 en P/4903.
Er namen 196 laboratoria deel aan deze enquête.
De monsters waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

P/2897: Een 8-jarig meisje uit Venezuela, op bezoek in ons land, heeft last van diarree en abdominale krampen.

P/4903: Een kindje van 4 jaar keert na een verblijf in West-Afrika terug met vage darmklachten.

Staal P/2897 bevatte eieren van *Hymenolepis nana* en (een gering aantal) cysten van *Giardia lamblia*.

Staal P/4903 bevatte (voornamelijk onbevruichte) eieren van *Ascaris lumbricoides*.

5.2 Staal P/2897

5.2.1 Resultaten

De 196 laboratoria leverden 344 antwoorden in. 53 laboratoria antwoordden één parasiet, 138 antwoordden 2 parasieten en 5 antwoordden 3 parasieten.

De parasieten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.2.1. Parasieten geantwoord voor staal P/2897

Parasiet	Aantal
<i>Hymenolepis nana</i>	159
<i>Giardia lamblia</i>	143
<i>Hymenolepis diminuta</i>	13
<i>Paragonimus westermani</i>	6
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	5
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	3
<i>Ascaris lumbricoides</i>	2
<i>Cryptosporidium parvum</i>	2
<i>Endolimax nana</i>	2
<i>Taenia species</i>	2
<i>Coccidia</i>	1
<i>Dypilidium caninum</i>	1
<i>Entamoeba histolytica</i>	1
<i>Enteromonas hominis</i>	1
<i>Heterophyes heterophyes</i>	1
<i>Opistorchis viverrini</i>	1
<i>Taenia saginata</i>	1
Totaal	344

De combinaties van parasieten welke door de laboratoria geantwoord werden, worden in onderstaande tabellen weergegeven:

Tabel 5.2.2. Combinatie van 2 parasieten geantwoord voor staal P/2897

Combinatie van parasieten	Aantal
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	116
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis diminuta</i>	7
<i>Enterocytozoon bieneusi</i> + <i>Paragonimus westermani</i>	4
<i>Coccidia</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	1
<i>Cryptosporidium parvum</i> + <i>Giardia lamblia</i>	1
<i>Cryptosporidium parvum</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	1
<i>Cyclospora cayetanensis</i> + <i>Hymenolepis diminuta</i>	1
<i>Cyclospora cayetanensis</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	1
<i>Endolimax nana</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	1
<i>Enterocytozoon bieneusi</i> + <i>Opistorchis viverrini</i>	1
<i>Enteromonas hominis</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	1
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Endolimax nana</i>	1
<i>Taenia saginata</i> + <i>Hymenolepis diminuta</i>	1
<i>Taenia species</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	1
Totaal	138

Tabel 5.2.3. Combinatie van 3 parasieten geantwoord voor staal P/2897

Combinatie van parasieten	Aantal
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	1
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis nana</i> + <i>Cyclospora cayetanensis</i>	1
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis nana</i> + <i>Dipylidium caninum</i>	1
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis nana</i> + <i>Entamoeba histolytica</i>	1
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis nana</i> + <i>Hymenolepis diminuta</i>	1
Totaal	5

Het laboratorium dat 2 maal *Giardia lamblia* vermeldde, vermeldde 2 verschillende evolutiestadia.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Hymenolepis nana* en *Giardia lamblia* worden in volgende tabellen weergegeven :

Tabel 5.2.4. Evolutiestadia voor *Hymenolepis nana* voor staal P/2897

Evolutiestadium	Aantal laboratoria
Ei	151
Cyste	5
Oöcyste	1
Niet gepreciseerd	2
Totaal	159

Tabel 5.2.5. Evolutiestadia voor *Giardia lamblia* voor staal P/2897

Evolutiestadium	Aantal laboratoria
Cyste	137
Trofozoïet	3
Oöcyste	1
Vegetatieve vorm	1
Niet gepreciseerd	1
Totaal	159

Wij vermoeden dat er nog steeds deelnemers zijn die oude codes gebruiken. Wij wensen er op aan te dringen dat de deelnemers de meest recente codes (2003) gebruiken. Wie niet meer over deze codes beschikt kan deze op eenvoudig verzoek verkrijgen; tevens zijn zij terug te vinden op onze website op de volgende pagina :

<http://www.iph.fgov.be/ClinBiol/Documents%20Word/CODES%20PARASITOLOGIE%20NL.pdf>

5.2.2 Commentaar

Wij verwijzen voor de bespreking naar de globale rapporten 2002/3 voor *Hymenolepis nana* en 2003/3 voor *Giardia lamblia*.

5.3 Staal P/4903

5.3.1 Resultaten

De 196 laboratoria leverden 199 antwoorden in. 193 laboratoria antwoordden één parasiet en 3 antwoordden 2 parasieten. De antwoorden worden in onderstaande tabel weergegeven :

Tabel 5.3.1. Parasieten geantwoord voor staal P/4903

Parasiet	Aantal
<i>Ascaris lumbricoides</i>	173
Afwezigheid van parasieten	13
<i>Capillaria hepatica</i>	7
<i>Giardia lamblia</i>	2
<i>Hymenolepis nana</i>	2
<i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Cryptosporidium parvum</i>	1
Totaal	199

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Ascaris lumbricoides* worden in volgende tabel weergegeven.

Tabel 5.3.2. Evolutiestadia voor *Ascaris lumbricoides* voor staal P/4903

Evolutiestadium	Aantal laboratoria
Ei	165
Atypische ei	4
Oöcyste	2
Vegetatieve vorm	1
Niet gepreciseerd	1
Totaal	173

5.3.2 Commentaar

Definitie

De nematoden (rondwormen) *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, en de mijnworm (*Ancylostoma duodenale* of *Necator americanus*, twee verwante wormen met een verschillende geografische verspreiding) zijn de meest voorkomende helminthen (1, 4). Men schat dat minstens één miljard mensen met elk van deze drie species besmet zijn (4). Bij schoolkinderen in Afrika bedraagt het parasitisme met deze drie species dikwijls 50 % en meer (1). *A. lumbricoides* is de grootste van deze rondwormen. Zoals bij de meeste nematoden zijn de volwassen wijfjes (20-45 cm) groter dan de mannetjes (15-30 cm). De volwassen mannetjes vertonen een typisch gekruld staartuiteinde (foto 1).

Cyclus

Hiervoor verwijzen we naar het rapport 1999/01 en naar referentie 5.

De eitjes (tot 200.000 per wijfje per dag) worden met de stoelgang uitgescheiden en worden pas na minimaal twee weken besmettelijk nadat ze enkele dagen in een vochtige warme omgeving hebben kunnen doorrijpen. Deze eitjes zijn zeer weerstandig in de omgeving (tot 10 jaar overleving). Na inname van een eitje zal de vrijgekomen larve zich door de darmwand boren en via het portaal stelsel uiteindelijk in de longen terechtkomen. Via de alveolen bereiken de larven de luchtwegen om nadien opnieuw te worden ingeslikt en zich dan te ontwikkelen tot volwassen wormen in de dunne darm. De migratie in de longen kan gepaard gaan met koorts, bronchopneumonie (syndroom van Löffler) en gaat gewoonlijk gepaard met eosinofilie. Larven van *Ascaris suum* (aanverwante species bij het varken) kunnen ook tot in de longen migreren. Larven van *Toxocara canis* (hond) en *T. cati* (kat) kunnen eveneens naar de weefsels migreren (larva migrans visceralis), of naar het oog (*T. canis*, larva migrans ocularis).

Een lichte parasitose met *A. lumbricoides* wordt doorgaans goed verdragen. Massieve infecties kunnen eventueel een intestinale obstructie veroorzaken met een "kluwen" van wormen. Deze *A. lumbricoides* wormen worden verantwoordelijk geacht voor een aanzienlijk eiwitverlies uit de doorgaans reeds eiwit-arme voeding van de kinderen in de ontwikkelingslanden. De wormen kunnen ook migreren, naar de maag om eventueel uitgebraakt te worden, naar de galwegen, de pancreas, of veroorzaken een subfrenisch abces. De volwassen wormen leven maximaal twee jaar (3, 5).

Diagnose

De diagnose wordt gesteld door de aanwezigheid van typische eieren in de stoelgang. Het bevruchte ei (55-75 op 35-50 μm) in de stoelgang van *A. lumbricoides* heeft een typisch uitzicht, ovaal, bruingekleurd (door de aanwezigheid van galzouten), omgeven door een knobbelige schaal, en bevat een zygote (foto 2). Wanneer men het ei van boven bekijkt, door gepast te micrometren, kan men de "schubben" duidelijk zien (foto 3). Regelmatig worden er ook onbevruchte eieren aangetroffen. Deze zijn langer en smaller (85-95 op 43-47 μm) (foto 4). Eieren aangetroffen buiten de darm, zoals dit ei (foto 5) uit een subfrenisch abces, hebben geen dikke buitenschil. De ronde zygote is wel duidelijk zichtbaar. Het kan gebeuren dat men geen eieren vindt wanneer er enkel mannelijke wormen zijn.

Behandeling

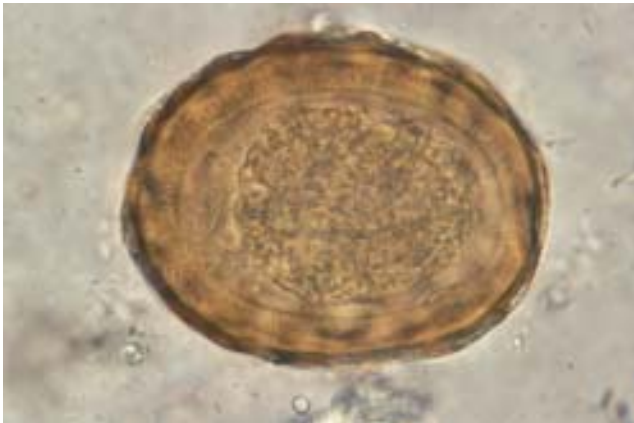
Voor de behandeling verkiest men steeds het in ons land door Dr. Vet. D. Thienpont en medewerkers bij Janssen-Farmaceutica ontdekte mebendazole (1, 2). De alternatieven zijn albendazole en pyrantel pamoaat (2).

M. Lontie, MCH Leuven en K. Vernelen, WIV Brussel

Figuur 1 *A. lumbricoides*: volwassen worm (mannelijk) met gekruld staartuiteinde



Figuur 2 *A. lumbricoides*: bevrucht ei



Figuur 3 *A. lumbricoides*: bevrucht ei (bovenzicht)



Figuur 4 a en b *A. lumbricoides* : onbevruichte eieren (staal P/4903)



Figuur 5 *A. lumbricoides*: Ei uit subfrenisch abces



REFERENTIES

1. Gatti F., Krubwa F., Lontie M., Vandepitte J. & Thienpont D. 1972. Clinical experience with mebendazole - A new broad-spectrum anthelmintic. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*, 453-455.
2. Sanford J., Gilbert D., Moellering R. & Sande M. 2003. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2003-2004*. Antimicrobial Therapy, Inc. Vermont.
3. Vandepitte J. 1988. *Helminthologie médicale*. Acco, Leuven.
4. <http://www.biosci.ohio-state.edu/~parasite/morbidity.html>
5. <http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/Ascariasis.htm>

VI. SEROLOGIE

6.1. Beschrijving van de monsters

Er werden 2 gelyofiliseerde plasmamonsters rondgestuurd, S/4662 en S/4663 waarop zowel testen voor HAV als voor HBV uitgevoerd dienden te worden. Beide stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:
« Patiënten met geelzucht»

Staal S/4662 was negatief op HAV IgM en IgG.
Staal S/4663 was negatief op HAV IgM maar positief op IgG.

Zowel staal S/4662 als staal S/4663 waren positief op HBsAg, anti-HBc AS en anti-HBe AS en negatief op anti-HBs AS en HBeAg.

6.2. HAV

6.2.1 De deelnemers

In het totaal stuurden 192 laboratoria hun enquêteformulier terug. De meeste laboratoria bepaalden zowel totale antistoffen als IgM. Laboratoria die vermeldden IgG te bepalen, gebruikten hiervoor de kits voor bepaling van totale antistoffen; deze laboratoria worden in onderstaande tabellen vermeld onder de hoofding «totale antistoffen». Eén laboratorium bepaalde de totale antistoffen met 2 verschillende methoden. Twee laboratoria bepaalden enkel de totale antistoffen; 28 laboratoria bepaalden enkel IgM.

6.2.2 Gebruikte reagentia

Volgende tabellen geven in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden:

Tabel 6.2.1. Reagentia gebruikt ter bepaling van de anti-HAV totale antistoffen

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSym HAVAB 2.0	80	80
	IMx HAVAB	2	2
	HAVAB EIA	1	1
Beckman	Access HAV AB	13	13
	Synchron LXi HAV Ab	3	3
	Niet gepreciseerd	1	1
bioMérieux	VIDAS anti-HAV total	30	30
Dade Behring	Enzygnost anti-HAV	1	1
Diasorin	ETI-AB-HAVK 3	7	7
	LIAISON Anti-HAV	4	4
	AB-HAVK	3	3
	ETI-AB-HAVK PLUS	2	2
	Niet gepreciseerd	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros ECi anti-HAV Total	1	1
Roche	Modular anti-HAV	8	8
	Elecsys anti-HAV	6	6
Niet gepreciseerd	Niet gepreciseerd	2	2
Totaal		165	165

Tabel 6.2.2. Reagentia gebruikt ter bepaling van anti-HAV IgM

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSym HAVAB 2.0 M	92	92
	IMx HAVAB 2.0 M	4	4
Bayer	Centaur HAV IgM	2	2
Beckman	Access HAV IgM	11	11
	Synchron LXi HAV IgM	3	3
bioMérieux	VIDAS HAV IgM	40	40
BioRad	HAV IgM assay	1	1
Diasorin	ETI-AB-IGMK-2	5	5
	ETI-AB-IGMK PLUS	3	3
	LIAISON HAV IgM	3	3
	HA-IGMK	2	2
	Niet gepreciseerd	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros ECi anti-HAV IgM	8	8
Roche	Modular anti-HAV	7	7
	Elecsys anti-HAV	7	7
Niet gepreciseerd	Niet gepreciseerd	1	1
Totaal		190	190

6.2.3 Resultaten

Staal S/4662

De totale antistoffen werden door 162 laboratoria negatief bevonden (het laboratorium dat de totale antistoffen 2 maal bepaalde, bekwam met beide methoden een negatief resultaat). Eén laboratorium bekwam een borderline resultaat en één laboratorium bekwam een positief resultaat.

Alle 190 laboratoria die IgM bepaalden, vonden deze negatief. Een overzicht van deze resultaten wordt weergegeven in tabel 6.2.3.

Tabel 6.2.3. Overzicht der resultaten (aantal laboratoria) voor HAV voor staal S/4662

	Totaal Ig	IgM
Positief	1	
Borderline	1	
Negatief	162	190
Totaal	164	190

Een overzicht van de interpretaties wordt gegeven in onderstaande tabel:

Tabel 6.2.4. Interpretatie voor HAV voor staal S/4662

Interpretatie	Aantal laboratoria
Negatieve serologie	178
Geen acute infectie met HAV	6
Interpretatie niet mogelijk op basis van enkel IgM	4
Negatieve IgM serologie	1
Infectie met HAV	1
Immuniteit	1
Voor bepaling van immuniteit: IgG opsporen	1
Totaal	192

Zeventien laboratoria die «Negatieve serologie» antwoordden, deden dit op basis van bepaling van enkel IgM. Alle laboratoria die antwoordden «Geen acute infectie met IgG», «Interpretatie niet mogelijk op basis van enkel IgM», «Negatieve IgM serologie», «Voor bepaling van immuniteit: IgG opsporen» en «Infectie met HAV» bepaalden eveneens enkel IgM. Deze laatste interpretatie («Infectie met HAV») werd gegeven door een laboratorium dat IgM negatief vond; mogelijk betreft het hier een foute interpretatie van de codes. Het antwoord «Immuniteit» werd gegeven door het laboratorium dat de totale antistoffen positief vond. Het laboratorium dat voor de totale antistoffen een borderline resultaat bekwam, gaf desalniettemin als interpretatie «Negatieve serologie».

133 van de laboratoria die «Negatieve serologie» antwoordden, vermeldden een opmerking. Deze opmerkingen worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 6.2.5. Opmerkingen gegeven door de laboratoria die «Negatieve serologie» voor HAV voor staal S/4662 geantwoord hebben.

Opmerking	Aantal laboratoria
Geen bevestiging nodig	110
Nieuwe afname na 3 weken	19
Complementaire testen	3
Vermits HBV positief: diagnose HBV; indien dit negatief zou geweest zijn, waren nieuwe staalname na 3 weken en opsporen van een andere oorzaak voor de geelzucht aangewezen	1
Totaal	133

De aangeraden complementaire testen waren:

- HAV IgG (hoewel dit laboratorium niet enkel de IgM maar ook de totale antistoffen positief vond)
- serologie van HBV en HCV en bepaling van transaminasen
- serologie van HBV en HCV en controle van HAV serologie

Er dient nog opgemerkt dat enkele laboratoria die enkel IgM bepaalden, aanraadden IgG of totale antistoffen te bepalen teneinde de immuunstatus van de patiënt te kennen en dat één laboratorium dat enkel totale antistoffen bepaalde (en de interpretatie « Negatieve serologie » verstrekke) toch de bepaling van IgM aanraadde.

Staal S/4663:

De totale antistoffen worden door 163 laboratoria positief bevonden (het laboratorium dat de totale antistoffen 2 maal bepaalde, bekwam met beide methoden een positief resultaat). Eén laboratorium bekwam een negatief resultaat.

Alle 190 laboratoria die IgM bepaalden, vonden deze negatief.

Een overzicht van deze resultaten wordt weergegeven in tabel 6.2.6.

Tabel 6.2.6. Overzicht der resultaten (aantal laboratoria) voor HAV voor staal S/4663

	Totale Ig	IgM
Positief	163	
Borderline		
Negatief	1	190
Totaal	164	190

Een overzicht van de interpretaties wordt gegeven in onderstaande tabel:

Tabel 6.2.7. Interpretatie voor HAV voor staal S/4663

Interpretatie	Aantal laboratoria
Immunititeit	160
Negatieve serologie	16
Geen acute infectie met HAV	6
Interpretatie niet mogelijk op basis van enkel IgM	4
Infectie met HAV	2
Negatieve IgM serologie	1
Voor bepaling van immunititeit: IgG opsporen	1
Immunititeit voor HAV door natuurlijke infectie	1
Infectie of immunititeit	1
Totaal	192

Vijftien van de 16 laboratoria die «Negatieve serologie» antwoordden hebben enkel IgM bepaald. Het 16^e laboratorium dat «Negatieve serologie» antwoordde is het laboratorium dat een negatief resultaat voor de totale antistoffen bekwam. Alle laboratoria die antwoordden «Geen acute infectie met IgG», «Interpretatie niet mogelijk op basis van enkel IgM», «Negatieve IgM serologie», «Voor bepaling van immunititeit: IgG opsporen» en 1 laboratorium dat «Infectie met HAV» antwoordde, bepaalden eveneens enkel IgM. Het laboratorium dat enkel IgM bepaalde en deze laatste interpretatie («Infectie met HAV») gaf, bekwam desalniettemin een negatief resultaat voor de IgM; mogelijk betreft het hier een foute interpretatie van de codes. Het andere laboratorium dat «Infectie met HAV» antwoordde vond de totale antistoffen positief en IgM negatief.

De interpretatie «Infectie of immuniteit» werd gegeven door een laboratorium dat enkel totale antistoffen bepaalde (en deze positief bevond). De interpretatie «Immuniteit voor HAV door natuurlijke infectie» werd gegeven door een laboratorium dat de totale antistoffen positief en de IgM negatief vond.

122 van de laboratoria die «Immuniteit» antwoordden, vermeldden een opmerking. Deze opmerkingen worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 6.2.8. Opmerkingen gegeven door de laboratoria die «Immuniteit» voor HAV voor staal S/4663 geantwoord hebben.

Opmerking	Aantal laboratoria
Geen bevestiging nodig	115
Nieuwe afname na 3 weken	4
Complementaire testen	3
Totaal	122

De aangeraden complementaire testen waren:

- serologie van HBV, HCV, EBV en CMV en bepaling van transaminasen
- serologie van HBV en HCV en bepaling van transaminasen
- serologie van HBV en HCV

6.2.4. Commentaar op de resultaten van het onderzoek

Over het algemeen waren de meeste resultaten in overeenstemming met hetgeen verwacht werd en dus zeer goed, met uitzondering van één laboratorium, dat een borderline resultaat bekam voor staal S/4662 en een ander laboratorium, dat resultaten bekam die volledig discordant waren. In dit laatste geval betreft het wellicht een verwisseling van stalen of resultaten.

De bespreking zal zich dus toespitsen op de interpretaties.

Op basis van de klinische gegevens (geelzucht) was de bepaling van IgM prioritair. De meeste laboratoria hebben deze bepaling ook uitgevoerd.

Bij een infectie met HAV verschijnen de IgM meestal voor het begin van de symptomen. Ze bereiken snel (na 1-2 weken) een piekwaarde, waarna ze terug verminderen ; ze verdwijnen bij de meeste patiënten na 3-6 maanden. In zeldzame gevallen blijven ze langer detecteerbaar. De IgG verschijnen meestal gelijktijdig, soms met een week tussentijd, en blijven meestal gedurende het hele leven aanwezig. Het merendeel van de beschikbare methoden detecteert niet alleen de IgG maar de totale antistoffen.

Voor de laboratoria die IgM en totale antistoffen bepaald hebben: Voor staal S/4662, zijn de antwoorden «negatieve serologie» en «geen acute infectie» correct. Wegens de aanwezigheid van IgM antistoffen van bij het begin der symptomen is een bevestiging niet nodig, tenzij eventueel om een vergissing bij de staalafname uit te sluiten. Voor staal S/4663, was de meest voorkomende en ook correcte interpretatie «immuniteit».

De interpretatie «immuniteit door natuurlijke infectie» is niet bruikbaar vermits de serologie niet toelaat het onderscheid te maken tussen natuurlijke immuniteit en immuniteit door vaccinatie; dit in tegenstelling tot de serologie van HBV.

Voor de laboratoria, die enkel IgM bepaald hebben, liet het negatieve resultaat toe een recente infectie uit te sluiten voor beide stalen. De interpretatie «negatieve serologie» daarentegen is niet geschikt vermits de bepaling van IgG of totale antistoffen niet uitgevoerd werd. Zoals hierboven reeds vermeld werd, is een bevestiging niet nodig.

Voor de laboratoria die enkel de totale antistoffen bepaald hebben : Voor staal S/4662 liet het negatieve resultaat toe een recente infectie uit te sluiten. Voor staal S/4663 was de interpretatie «infectie of immuniteit» correct. Met de verstrekte klinische gegevens diende een bepaling van IgM als complementaire test voorgesteld te worden.

6.3. HBV

6.3.1 De deelnemers

In het totaal stuurden 203 laboratoria hun enquêteformulier terug (203 laboratoria bepaalden de serologie op staal S/4662 en 202 op staal S/4663).

6.3.2 Gebruikte reagentia

Tabellen 6.3.1 tot en met 6.3.7 geven in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden voor de verschillende parameters. Niet alle laboratoria bepaalden alle parameters. Sommige laboratoria bepaalden 1 parameter met meerdere reagentia.

Tabel 6.3.1. Reagentia gebruikt voor de bepaling van HBs Ag

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSym HBsAg	76	76
	Architect HBsAg	18	18
	IMx HBsAg	3	3
	PRISM HBsAg	1	1
	Niet gespecificeerd	1	1
Bayer	Centaur HBsAg	6	5
Beckman (Analis)	Access HBsAg	20	20
bioMérieux	VIDAS HBsAg	22	22
BioRad	Monolisa HBsAg Plus	1	1
Dade Behring	Enzygnost HBsAg 5.0	1	1
DiaSorin	ETI-MAK-4	9	9
	LIAISON HBsAg	2	2
DPC	Immulite HBsAg	9	9
Ortho Diagnostics	Vitros ECi HBsAg	12	12
	Niet gespecificeerd	1	1
Roche	Elecsys HBsAg	11	11
	Modular HBsAg	8	8
Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	1	1
Totaal		202	201

Tabel 6.3.2. Reagentia gebruikt voor de confirmatie van HBs Ag

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSym HBsAg confirmatory	4	3
Beckman (Analis)	Access HBsAg confirmatory	4	4
bioMérieux	VIDAS HBsAg confirmation	3	3
Dade Behring	Enzygnost HBsAg confirmatory test	1	1
DPC	Immulite HBsAg confirmatory	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros ECi HBsAg confirmatory	2	2
Totaal		15	14

Tabel 6.3.3. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBs As

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSym AUSAB	77	77
	Architect AUSAB	15	15
	IMx AUSAB	3	3
	AUSAB EIA	1	1
Bayer	Centaur anti-HBs	7	6
Beckman (Analis)	Access HBsAb	1	1
bioMérieux	VIDAS anti-HBs Total	36	36
Dade Behring	Enzygnost anti-HBs II	1	1
Diasorin	ETI-AB-AUK-3	9	9
	LIAISON anti-HBs	3	3
	AB-AUK-3	1	1
DPC	Immulite anti-HBs	12	12
Ortho Diagnostics	Vitros ECi anti-HBs	12	12
	Niet gespecificeerd	1	1
Roche	Elecsys anti-HBs	12	12
	Modular anti-HBs	8	8
Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	1	1
Totaal		200	199

Tabel 6.3.4. Reagentia gebruikt voor de bepaling van totale anti-HBc As

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSYM CORE	73	73
	Architect CORE	16	16
	IMx CORE	2	2
Bayer	Centaur HBc total	6	5
Beckman (Analis)	Access HBc Ab	18	17
bioMérieux	VIDAS Anti HBc Total II	26	26
Dade Behring	Enzygnost anti HBc monoclonal	1	1
DiaSorin	ETI-AB-COREK-2	6	6
	ETI-AB-COREK PLUS	2	2
	LIAISON anti-HBc	2	2
	AB-COREK	1	1
	Niet gespecificeerd	2	2
DPC	Immulite anti-HBc	7	7
Ortho Diagnostics	Vitros ECi anti-HBc	8	8
	Niet gespecificeerd	1	1
Roche	Elecsys anti-HBc	9	9
	Modular anti-HBc	8	8
Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	1	1
Totaal		189	187

Tabel 6.3.5. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBc IgM

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSYM CORE-M	13	13
	Niet gespecificeerd	1	1
Bayer	Centaur HBc IgM	1	1
bioMérieux	VIDAS HBc IgM II	11	11
DiaSorin	ETI-CORE-IGMK-2	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros ECi anti-HBc IgM	3	3
Roche	Modular anti-HBc IgM	1	1
Totaal		31	31

Tabel 6.3.6. Reagentia gebruikt voor de bepaling van HBe Ag

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSYM HBe 2.0	16	16
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	10	10
DiaSorin	ETI EBK (HBeAG/anti-HBe)	1	1
	EBK	1	1
DPC	Immulite HBe Ag	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros ECi HBeAg	1	1
Roche	Modular HBeAg	2	2
	Elecsys HBeAg	1	1
Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	2	2
	Modular HBeAg		
Totaal		35	35

Tabel 6.3.7. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBe As

Fabrikant	Reagens	S/4662	S/4663
Abbott	AxSYM anti-HBe	20	19
	Architect antiHBe	2	2
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	9	9
DiaSorin	ETI EBK (HBeAG/anti-HBe)	2	2
Ortho Diagnostics	Vitros ECi anti-HBe	2	2
Roche	Modular anti-HBe	2	2
	Elecsys anti-HBe	1	1
Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	2	2
	Modular HBeAg		
Totaal		40	39

Er dient nog vermeld dat 2 laboratoria de antistoffen tegen HCV bepaald hebben.

6.3.3 Resultaten

6.3.3.1 Staal S/4662

De resultaten die de laboratoria geantwoord hebben voor de verschillende parameters zijn weergegeven in tabel 6.3.8.

Tabel 6.3.8. Resultaten voor staal S/4662

	HBs Ag ¹	HBs Ag conf	HBs As	HBc tot As ²	HBc IgM	HBe Ag	HBe As
Positief	199	15		187	2		40
Borderline			1				
Negatief			199	1	29	35	
Totaal	199	15	200	188	31	35	40

¹ Drie laboratoria bepaalden HBs Ag met 2 verschillende reagentia; in de drie gevallen waren beide resultaten positief.

² Eén laboratorium bepaalde HBc As met 2 verschillende reagentia; beide resultaten waren positief.

In tabel 6.3.9 worden de door de laboratoria voorgestelde interpretaties weergegeven.

Tabel 6.3.9. Interpretaties voor staal S/4662

Interpretatie	Aantal laboratoria
Infectie met het hepatitis B virus	117
Acute infectie met het hepatitis B virus	43
Chronische infectie met het hepatitis B virus	34
Immuniteit ten gevolge van een natuurlijke infectie met het hepatitis B virus	3
Geen interpretatie ¹	2
Genezende hepatitis B infectie of chronische drager	1
Anti HBc positief ²	1
Persisterende chronische infectie of carrier ³	1
Vervolledigen door bijkomende testen ⁴	1
Totaal	203

¹ Eén van deze beide laboratoria bepaalde enkel HBs Ag en anti-HBs As ; het andere HBs Ag en anti-HBc As ; op basis van slechts 2 parameters verklaarden beide laboratoria geen adequate interpretatie te kunnen verstrekken.

² Dit laboratorium bepaalde enkel HBc IgM

³ Deze interpretatie is gebaseerd op het gegeven dat Hbs Ag positief, HBs As negatief en HBc IgM negatief waren

⁴ Dit laboratorium bepaalde HBs Ag, HBs As en HBc As en raadde aan HBe Ag en HBe As te bepalen.

Het laboratorium dat een negatief resultaat bekam voor HBc totale As, antwoordde «Acute infectie met het hepatitis B virus». Het ene laboratorium dat een positief resultaat voor HBc IgM bekam was het laboratorium dat «Anti HBc positief» antwoordde; het andere laboratorium met dit resultaat (HBc IgM positief), gaf als interpretatie «Infectie met het hepatitis B virus» (op basis van HBs Ag +, HBs As -, HBc IgM +, HBe Ag -, HBe As +).

Voor de drie meest vermelde interpretaties worden in volgende tabellen de opmerkingen gegeven door de laboratoria en, in geval ze bijkomende testen aanraadden, deze bijkomende testen, weergegeven.

Tabel 6.3.10. Opmerkingen verstrekt voor staal S/4662 door de laboratoria die «Infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben

Opmerking	Aantal laboratoria
Complementaire testen	68
Een bevestiging is niet nodig	26
Geen opmerking	11
Nieuwe afname na 3 weken	6
Complementaire testen + Nieuwe afname na 3 weken	5
Complementaire testen of Een bevestiging is niet nodig ¹	1
Totaal	117

¹ Dit antwoord werd als dusdanig verstrekt door één laboratorium.

Tabel 6.3.11. Overzicht van de complementaire testen die laboratoria, welke voor staal S/4662 «Infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben, aanraadden.

Bijkomende testen	Aantal laboratoria
HBe Ag, HBe As	22
HBe Ag, HBe As, HBc IgM	14
HBe Ag, HBe As, viraal DNA, anamnese + klinische inlichtingen, opvolging na 6 maanden	3
HBe Ag, HBe As, viraal DNA	3
HBe Ag	2
HBe Ag, GPT	1
HBe Ag, HBc IgM	1
HBe Ag, HBc totaal, viraal DNA	1
HBe Ag, HBe As, HBs As	1
HBe Ag, HBe As, HBc IgM, HAV IgM	1
HBe Ag, HBe As, HBc IgM, HCV, EBV, CMV	1
HBe Ag, HBe As, HBc IgM, viraal DNA	1
HBe Ag, HBe As, HBs Ag confirmatie	1
HBe Ag, HBe As, levertesten	1
HBe Ag, HBe As, viraal DNA, transaminasen	1
HBe Ag, HBe As, viraal DNA	1
HBe Ag, viraal DNA	1
HBe As, HBc IgM, viraal DNA, andere hepatotrofe virussen	1
HBe Ag, HBs Ag, HBC IgM	1
HBc IgM	7
HBc IgM, viraal DNA	1
HBc IgM, transaminasen	1
HBs Ag confirmatie	2
Viraal DNA	1
Viraal DNA, controle na 6 maand	1
Transaminasen	1
Vroegere serologie nagaan of controle na 6 maanden	1
Controle na 3 maanden	1
Totaal	74

Vooraf de bepaling van het HBe Ag werd aangeraden (58 laboratoria).

Tabel 6.3.12. Opmerkingen verstrekt voor staal S/4662 door de laboratoria die «Acute infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben

Opmerking	Aantal laboratoria
Complementaire testen	15
Een bevestiging is niet nodig	15
Nieuwe afname na 3 weken	6
Geen opmerking	5
Complementaire testen + Nieuwe afname na 3 weken	2
Totaal	43

Tabel 6.3.13. Overzicht van de complementaire testen die laboratoria, welke voor staal S/4662 «Acute infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben, aanraadden.

Bijkomende testen	Aantal laboratoria
HBe Ag, HBe As	5
HBe Ag, HBe As, HBc IgM	1
HBe Ag	1
HBe Ag, viraal DNA; HBs As en Ag na 6 maanden	1
HBe As	1
HBe As, HBc IgM	1
HBc IgM	3
HBc IgM, Ag HBs confirmatie	1
HBs Ag confirmatie	2
Transaminasen	1
Totaal	17

Tabel 6.3.14. Opmerkingen verstrekt voor staal S/4662 door de laboratoria die «Chronische infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben

Opmerking	Aantal laboratoria
Complementaire testen	19
Een bevestiging is niet nodig	9
Geen opmerking	4
Nieuwe afname na 3 weken	2
Totaal	34

Tabel 6.3.15. Overzicht van de complementaire testen die laboratoria, welke voor staal S/4662 «Chronische infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben, aanraadden.

Bijkomende testen	Aantal laboratoria
HBe Ag, HBe As	6
HBe Ag, HBe As, viraal DNA	2
HBe Ag	1
HBe Ag, HBc IgM, viraal DNA	1
HBe Ag, HBc totaal	1
HBe As, viraal DNA	2
HBs Ag confirmatie	1
Viraal DNA	3
Viraal DNA, transaminasen	1
Bijkomende testen niet vermeld	1
Totaal	19

6.3.3.2 Staal S/4663

De resultaten die de laboratoria geantwoord hebben voor de verschillende parameters zijn weergegeven in tabel 6.3.16.

Tabel 6.3.16. Resultaten voor staal S/4663

	HBs Ag ¹	HBs Ag conf	HBs As	HBc tot HBc As ²	IgM	HBe Ag	HBe As
Positief	196	14		185	2		39
Borderline			1				
Negatief	1		198	1	29	35	
Geen antwoord	1						
Totaal	199	14	199	186	31	35	39

¹ Drie laboratoria bepaalden HBs Ag met 2 verschillende reagentia; in de drie gevallen waren beide resultaten positief.

² Eén laboratorium bepaalde HBc As met 2 verschillende reagentia; beide resultaten waren positief.

In tabel 6.3.17 worden de door de laboratoria voorgestelde interpretaties weergegeven

Tabel 6.3.17. Interpretaties voor staal S/4663

Interpretatie	Aantal laboratoria
Infectie met het hepatitis B virus	112
Acute infectie met het hepatitis B virus	44
Chronische infectie met het hepatitis B virus	34
Immunitet ten gevolge van een natuurlijke infectie met het hepatitis B virus	4
Geen interpretatie ¹	4
Genezende hepatitis B infectie of chronische drager	1
Anti HBc positief ²	1
Persisterende chronische infectie of carrier ³	1
Vervolledigen door bijkomende testen ⁴	1
Totaal	202

¹ Twee van deze laboratoria bepaalden enkel HBs Ag en anti-HBs As ; het derde HBs Ag en HBc As ; het vierde laboratoria antwoordde dat het toestel Prism het resultaat van HBs As niet kon interpreteren; op basis van slechts 2 parameters verklaarden deze laboratoria geen adequate interpretatie te kunnen verstrekken.

² Dit laboratorium bepaalde enkel HBc IgM

³ Deze interpretatie is gebaseerd op het gegeven dat Hbs Ag positief, HBs As negatief en HBc IgM negatief waren

⁴ Dit laboratorium bepaalde HBs Ag, HBs As en HBc As en raadde aan HBe Ag en HBe As te bepalen.

Het laboratorium dat een negatief resultaat bekam voor HBc totale As, antwoordde «Acute infectie met het hepatitis B virus». Het ene laboratorium dat een negatief resultaat voor HBc IgM bekam was het laboratorium dat «Anti HBc positief» antwoordde; het andere laboratorium met dit resultaat (HBc IgM positief), gaf als interpretatie «Infectie met het hepatitis B virus» (op basis van HBs Ag +, HBs As -, HBc IgM +, HBe Ag -, HBe As +).

Het laboratorium dat een negatief resultaat voor Hbs Ag bekam, gaf als interpretatie «Immunitet ten gevolge van een natuurlijke infectie met het hepatitis B virus» (op basis van een positief resultaat voor HBc totale antistoffen).

Voor de drie meest vermelde interpretaties worden in volgende tabellen de opmerkingen gegeven door de laboratoria en, in geval ze bijkomende testen aanraadden, deze bijkomende testen, weergegeven.

Tabel 6.3.18. Opmerkingen verstrekt voor staal S/4663 door de laboratoria die «Infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben

Opmerking	Aantal laboratoria
Complementaire testen	67
Een bevestiging is niet nodig	24
Geen opmerking	11
Complementaire testen + Nieuwe afname na 3 weken	5
Nieuwe afname na 3 weken	4
Complementaire testen of Een bevestiging is niet nodig ¹	1
Totaal	112

¹ Dit antwoord werd als dusdanig verstrekt door één laboratorium

Tabel 6.3.19. Overzicht van de complementaire testen die laboratoria, welke voor staal S/4663 «Infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben, aanraadden.

Bijkomende testen	Aantal laboratoria
HBe Ag, HBe As	22
HBe Ag, HBe As, HBc IgM	14
HBe Ag, HBe As, viraal DNA, anamnese + klinische inlichtingen, opvolging na 6 maanden	3
HBe Ag, HBe As, viraal DNA	3
HBe Ag	2
HBe Ag, GPT	1
HBe Ag, HBc IgM	1
HBe Ag, HBc totaal, viraal DNA	1
HBe Ag, HBe As, HBs As	1
HBe Ag, HBe AS, HBc IgM, HAV IgM	1
HBe Ag, HBe As, HBc IgM, HCV, EBV, CMV	1
HBe Ag, HBe As, HBc IgM, viraal DNA	1
HBe Ag, HBe As, viraal DNA, transaminasen	1
HBe Ag, HBe As, viraal DNA	1
HBe Ag, viraal DNA	1
HBe As, HBc IgM, viraal DNA, andere hepatotrofe virussen	1
HBe Ag, HBs Ag, HBC IgM	1
HBc IgM	7
HBc IgM, viraal DNA	1
HBc IgM, transaminasen	1
HBs Ag confirmatie	2
viraal DNA	2
viraal DNA, controle na 6 maanden	1
Controle na 3 maanden	1
Transaminasen	1
Vroegere serologie nagaan of controle na 6 maanden	1
Totaal	73

Vooraf de bepaling van het HBe Ag werd aangeraden (56 laboratoria).

Tabel 6.3.20. Opmerkingen verstrekt voor staal S/4663 door de laboratoria die «Acute infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben

Opmerking	Aantal laboratoria
Een bevestiging is niet nodig	15
Complementaire testen	15
Nieuwe afname na 3 weken	7
Geen opmerking	5
Complementaire testen + Nieuwe afname na 3 weken	2
Totaal	44

Tabel 6.3.21. Overzicht van de complementaire testen die laboratoria, welke voor staal S/4663 «Acute infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben, aanraadden

Bijkomende testen	Aantal laboratoria
HBe Ag, HBe As	5
HBe Ag	1
HBe Ag, HBe As, HBc IgM	1
HBe Ag, viraal DNA; HBs As en Ag na 6 maanden	1
HBe As	1
HBe As, HBc IgM	1
HBc IgM	3
HBc IgM, Ag HBs confirmatie	1
HBs Ag confirmatie	2
Transaminasen	1
Totaal	17

Tabel 6.3.22. Opmerkingen verstrekt voor staal S/4663 door de laboratoria die «Chronische infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben

Opmerking	Aantal laboratoria
Complementaire testen	19
Niet nodig	9
Geen opmerking	4
Nieuwe afname na 3 weken	2
Totaal	34

Tabel 6.3.23. Overzicht van de complementaire testen die laboratoria, welke voor staal S/4663 «Chronische infectie met het hepatitis B virus» geantwoord hebben, aanraadden

Bijkomende testen	Aantal laboratoria
HBe Ag, HBe As	6
HBe Ag, HBe As, viraal DNA	2
HBe Ag, HBc IgM, viraal DNA	1
HBe Ag, HBc totaal	1
HBe Ag	1
HBe As, viraal DNA	2
HBs Ag confirmatie	1
Viraal DNA	3
Viraal DNA, transaminasen	1
Bijkomende testen niet vermeld	1
Totaal	19

6.3.4 Commentaar op de resultaten van het onderzoek

Het commentaar betreffende deze enquête zal verschijnen als addendum van het globaal rapport 2004/2.

