

**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**

GLOBAL RAPPORT

EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR ANALYSEN KLINISCHE BIOLOGIE

MICROBIOLOGIE/SEROLOGIE/PARASITOLOGIE

ENQUETE 02/2004

Microbiologie (identificaties)

Kingella kingae
Enterobacter aerogenes (ESBL+)
Enterobacter aerogenes (ESBL+)
Enterobacter aerogenes (ESBL-)

Parasitologie

Cryptosporidium parvum
Taenia spp
Entamoeba hartmanni

Serologie

Brucella
Syphilis

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website :
http://www.iph.fgov.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports.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 : 053/72.42.72 – FAX : 053/72.45.88
: 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 : 010/43.71.88
: 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 2de evaluatie van het jaar 2004 (enquête 2004/2) werd volgend materiaal verzonden op 19 april 2004.

1.1. Vier monsters voor identificatie.

Voor 3 monsters werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd.

1.2. Twee fecessuspensies in formol voor parasitologisch onderzoek.

1.3. Twee gevriesdroogde plasmamonsters voor het opsporen van antistoffen tegen Brucella en syfilis.

AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg :

1.	Voor identificatie en antibiogram	:	206
2.	Voor parasitologie	:	198
3.	Voor de serologie	:	
	Brucella	:	102
	Syfilis	:	193

Wij bedanken de Geneesheer-Bioloog Tony VERVOORT en de Apotheker-Bioloog Marc Lontie voor het ter beschikking stellen van de fotos in dit globaal rapport.

2.1. Cultuur M/5052 was een *Kingella kingae*

Kingella kingae werd voor het eerst in 1960 beschreven door Elisabeth King. In 1968 werd door Henriksen en Bovre een verdere studie gewijd aan deze Gramnegatieve coccobacil waarna het behoorde tot de familie der Neisseriaceae met de benaming *Moraxella kingii* en later *Moraxella kingae* (Henriksen SD et al., J. Gen. Microbiol. 1968, 51, 377-85). Dezelfde onderzoekers beslisten in 1976 op basis van verdere gegevens de naam *Kingella kingae* voor te stellen. Deze onbeweeglijke Gramnegatieve coccobacillen behoren tot de HACEK groep (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* en *Kingella kingae*).

Epidemiologie

Sedert geruime tijd weet men dat jonge kinderen - vooral in de leeftijdscategorie 6 maanden tot 4 jaar - frequent drager zijn van *K. kingae* op hun oropharyngeale slijmvliezen. Yagupsky toonde met een prospectieve studie bij 48 kinderen uit een dagverblijf in Israël aan dat bij 70.8% van hen tijdens een follow-up periode van 11 maanden een *K. kingae* uit oropharyngeale secreties kon geïsoleerd worden. Meestal ging het om een kortstondige kolonisatie aangezien slechts 109 van de 624 culturen (17.5%) positief waren. Tijdens deze studie werden bij al de kinderen zowel een nasopharyngeale als een oropharyngeale wisser afgenomen. Uitsluitend uit de oropharyngeale wissers werd de bacterie geïsoleerd. Men neemt dus aan dat *K. kingae* uitsluitend het oropharyngeale slijmvlies koloniseert. Transmissie van kind tot kind vindt plaats met speekseldruppeltjes. Invasieve infecties worden vooral gediagnosticeerd bij kinderen met een bovenste luchtweginfectie of stomatitis. Virale infecties veroorzaken wellicht beschadiging van het respiratoire slijmvlies waarlangs de reeds aanwezige *K. kingae* de bloedbaan binnendringt. Ook invasieve infecties met pneumokokken en meningokokken vindt men frequenter bij patiënten met virale luchtweginfecties.

Kingella kingae wordt tegenwoordig met grotere frequentie vastgesteld dankzij de verbeterde kweektechnieken en de toenemende kennis van de microbiologische laboratoria met de identificatie van deze kiem (The Lancet Infectious Diseases Vol 4, June 2004, 358 - 367. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Pablo Yagupsky).

Infecties

Metastatische osteoarticulaire infecties treden regelmatig op bij kinderen met een *K. kingae* bacteriëmie. Deze patiëntjes hebben meestal geen onderliggende pathologie en de osteoarticulaire infecties zijn hoofdzakelijk t.h.v. de onderste ledematen gelokaliseerd. Artritis kent meestal een acuut verloop en is monoarticulair gelokaliseerd. Osteomyelitis wordt daarentegen gekenmerkt door een subacute evolutie.

Maar ook meningitis, endophthalmitis, lage luchtweginfecties en weke delen infecties zijn beschreven (Dodman T. et al., J. Paediatr. Child Health 2000, 36, 87-90). Behorend tot de HACEK groep is *K. kingae* ook een potentiële verwekker van endocarditis vooral bij patiënten met gekend hartlijden. Complicaties zoals pericarditis, septische embolen en pericardiale abcessen zijn eveneens gerapporteerd.

Diagnose

Studies uit Israël suggereren dat 40-50% van de cultuur negatieve septische artritiden bij kinderen jonger dan 2 jaren zouden kunnen toegeschreven worden aan *Kingella kingae* (Yagupsky P. et al., J. Clin. Microbiol. 2002, 40, 4180-84). Gramkleuring van het gewrichtsvocht toont aanwezigheid van polynucleairen maar de coccobacillen worden eerder zelden opgemerkt. Ook de groei van *K. kingae* op agarbodems verloopt traag en moeizaam, waarschijnlijk tengevolge van de lage concentratie van het micro-organisme in de gewrichtsvochten. De opbrengst van de bacteriologische diagnostiek kan aanzienlijk verbeterd worden door de rechtstreekse inoculatie van het gewrichtsvocht in hemocultuurflessen. Studies van Host en medewerkers melden dat BacT/Alert Aerobic en BacT/Alert Pedi-Bac T flesjes een hogere opbrengst hebben dan andere commerciële hemocultuursystemen (Host B et al., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2000, 19, 608-611). Slechts een minderheid van de patiëntjes hebben op het ogenblik van de hospitalisatie positieve hemoculturen (Costers M et al., Eur. J. Pediatr. 2003, 162, 530-531).

Bacteriologie

Identificatie van de rondgestuurde stam leverde geen noemenswaardige problemen op, aangezien 176 van de 206 (85.4%) laboratoria deze stam correct identificeerden. Vijf andere laboratoria identificeerden de stam als *Kingella* spp.

Het genus *Kingella* bestaat uit Gramnegatieve eerder plumpe coccobacillen die dikwijls per twee of in korte kettingen liggen. Ze zijn steeds katalase negatief, wat belangrijk is voor het onderscheid met *Neisseria* en *Moraxella*, en oxidase positief. Onderscheid met de overige HACEK vertegenwoordigers kan eveneens snel gemaakt worden met het uitvoeren van een katalase, oxidase test en de eventuele groei op McConkey (Tabel 2.1.). Drie species behoren tot het genus: *K. denitrificans*, *K. oralis* en *K. kingae* (Tabel 2.2.).

K. kingae groeit niet op McConkey. Op bloedagar merkt men β -hemolytische kolonies die ook dikwijls het pitting fenomeen vertonen. Identificatie berust op een reeks bijkomende eigenschappen zoals: negatieve indol en urease productie, negatieve ornithine decarboxylase. *K. kingae* verzuurt in Andrade peptone glucose en maltose, maar geen fructose, sucrose, lactose, xylose, mannitol, trehalose, raffinose en sorbitol. Commerciële identificatiesystemen (Vitek 1 en 2, Phoenix ...) laten meestal geen correcte identificatie toe.

Antibiogram

K. kingae is in de regel gevoelig voor penicilline, ampicilline, cefalosporines, aminoglycosiden, co-trimoxazole en de fluorochinolones. Enkele zeldzame stammen met resistentie tegen penicilline en ampicilline werden gerapporteerd (Bergisson et al., Scand. J. Infect. Dis. 1997, 29, 495-498). Gevoeligheid voor macroliden is wisselend. Meestal bestaat er resistentie tegen clindamycine en vancomycine.

Derde generatie cefalosporines worden meestal aangeraden voor de behandeling van invasieve infecties met *K. kingae*. Een behandeling gedurende 7 dagen volstaat voor bacteriëmie. Ingeval van septische artritis en osteomyelitis zal de behandeling toegediend worden respectievelijk gedurende een periode van 2 tot 3 weken en minstens 4 weken (de Groot R et al., Rev. Infect. Dis. 1988, 10, 998-1004).

Tabel 2.1. Oriënterende identificatie van de HACEK-groep.

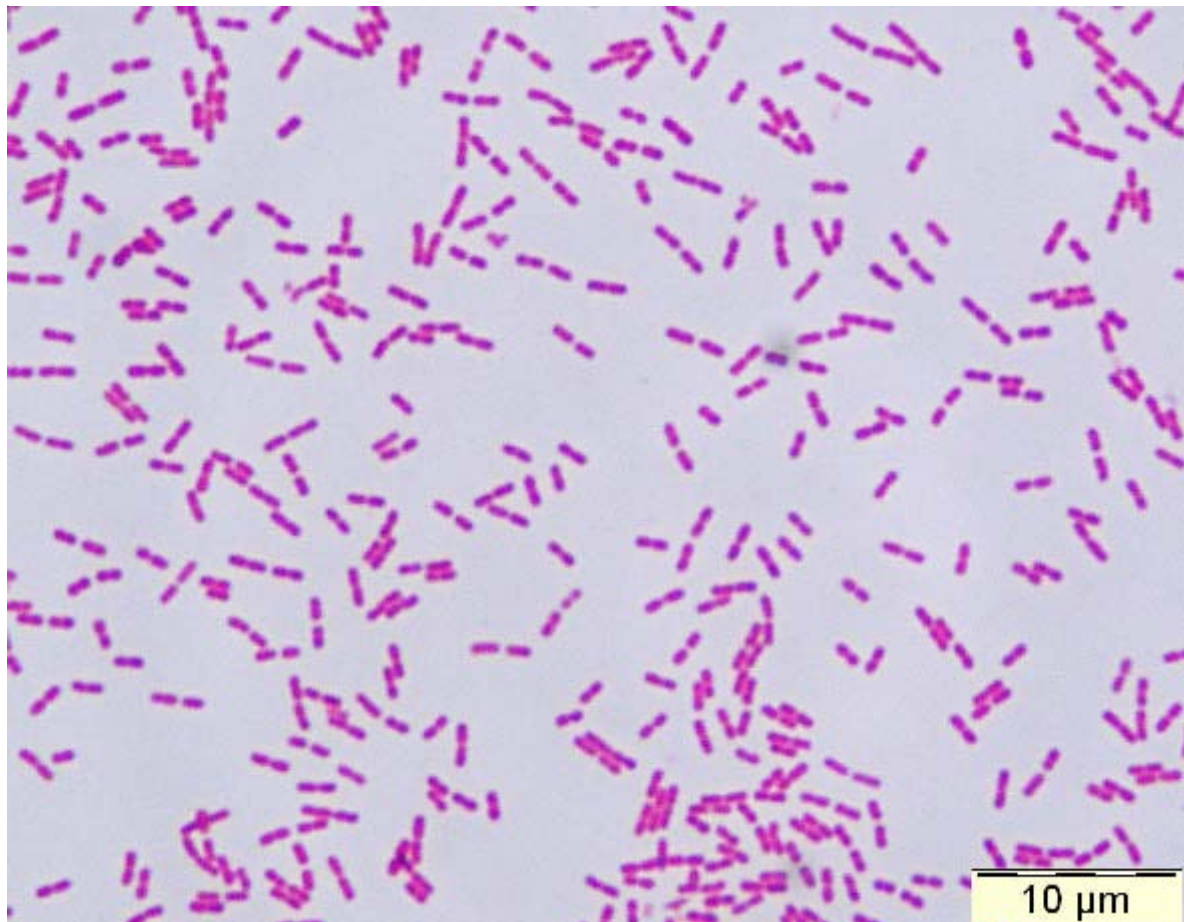
	Katalase	Oxydase	Groei op McConkey
Actinobacillus	+	V	0
Cardiobacterium	0	+	0
Eikenella	0	+	0
Kingella	0	+	V
Haemophilus aphrophilus	0	0	V

Tabel 2.2. Differentiatie binnen het genus *Kingella*

	<i>K. kingae</i>	<i>K. denitrificans</i>	<i>K. oralis</i>
β-hemolyse	+	0	0
indole	0	0	0
nitraat-reductie	0	+	0
verzuring van glucose,	+	+	+
maltose	+	-	-

Jan Verhaegen, UZ, Gasthuisberg, Leuven

Figuur 2.1. *Kingella kingae* (staal M/5052)



2.2 Cultuur M/5110 *Enterobacter aerogenes*

2.3 Cultuur M/5111 *Enterobacter aerogenes*

2.4 Cultuur M/5112 *Enterobacter aerogenes*

Deze 3 kiemen worden samen besproken. De nadruk van deze enquête lag niet zozeer op de identificatie, doch wel op de bepaling van het antibiogram.

Inleiding

Sinds 10 jaar is *Enterobacter aerogenes* een frequente nosocomiale pathogeen geworden in de Belgische ziekenhuizen en verschijnen er multiresistente *Enterobacter aerogenes* (MREA); deze MREA hebben plasmiden verworven die genen bevatten welke coderen voor de synthese van extended spectrum β -lactamasen (ESBL)¹⁻⁴. Deze plasmidaire ESBL werden getypeerd via isoelectrofocusing (IEF) en via amplificatie en sequencing van de *bla*_{TEM} en *bla*_{SHV} genen; deze genen coderen voor respectievelijk de TEM en SHV types van ESBL. Op deze wijze werden 2 ESBL geïdentificeerd in de Belgische MREA stammen, TEM-24 en SHV-4⁵; deze werden teruggevonden bij 58% van de stammen die verzameld werden in het kader van de nationale studie in 2003. De epidemiologie van de ESBL bij *Enterobacter aerogenes* in België en Frankrijk is identiek ⁴; in Italië⁶ en Spanje⁷ werden andere ESBL types, met name CTX-M beschreven in klinische stalen.

Deze ESBL zijn zich overigens aan het verspreiden onder de *Enterobacteriaceae* in Oost-Europa, de Verenigde Staten, Canada en Afrika.

Drie *Enterobacter aerogenes* stammen afkomstig van klinische stalen van patiënten die in 2000-01 opgenomen waren in Belgische ziekenhuizen werden verstuurd tijdens deze tweede enquête van 2004 van de EKE microbiologie, serologie en parasitologie. Elke stam was voorafgaandelijk getypeerd door fenotypische (double-disc synergy test, dubbele Oxoid discs, IEF) en genotypische (PCR en sequencing) technieken als producer van SHV-4 (M/5110) of TEM-24 (M/5111) of als non-producer van ESBL (M/5112)^{1,5}.

Doelstellingen van het versturen van deze stammen

1. Evaluatie van de prestaties van de laboratoria in het detecteren van de ESBL productie bij *Enterobacter aerogenes*.
2. Evaluatie van het aantal laboratoria, die de resultaten van de gevoeligheidsbepalingen voor cefalosporines van de 3^e (C3) en 4^e (C4) generatie beoordelen op basis van de ESBL productie.
3. Evaluatie van de wijze waarop de laboratoria de gevoeligheidsbepalingen voor C3 en C4 beoordelen op basis van de ESBL productie.

Opmerkingen

Er werd geen informatie gevraagd over :

- de techniek die gebruikt werd om de ESBL te detecteren.
- de referenties van de eventueel gebruikte interpretatieregels.

Resultaten

1. Detectie van de ESBL

- 95% van de laboratoria detecteerden de ESBL productie in de stammen M/5110 en M/5111.
- 5% van de laboratoria hebben deze ESBL niet gedetecteerd; deze vals negatieve resultaten konden niet toegewezen worden aan het type ESBL (TEM-24 of SHV-4) noch aan één welbepaalde techniek of automaat.
- 9% van de laboratoria hebben geantwoord dat stam M/5112 een ESBL producer was; deze vals positieve resultaten konden evenmin toegewezen worden aan één welbepaalde techniek of automaat.

2. Interpretatie van de gevoeligheid voor cefalosporines

2.1. Derde generatie cefalosporines (ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone)

- Meer dan 95% van de laboratoria hebben geantwoord dat de ESBL producerende stammen I of R waren voor de C3.
- 3% van de laboratoria (5/195) hebben geantwoord dat de stam M/5110 (ESBL+) gevoelig was voor de C3.
- 6% van de laboratoria (12/193) hebben geantwoord dat de stam M/5111 (ESBL+) gevoelig was voor de C3.
- 31% van de laboratoria (41/133) hebben een "ruw" resultaat S voor C3 voor stam M/5112 (ESBL-) gewijzigd naar een finaal resultaat I of R.

2.2. Vierde generatie cefalosporine (cefepime)

- De meerderheid van de laboratoria hebben de gevoeligheid van de ESBL producerende stammen voor C4 als I of R beoordeeld.
- 25% van de laboratoria hebben cefepime als gevoelig geantwoord voor de ESBL producerende stammen.
- 6% van de laboratoria (10/166) hebben een "ruw" resultaat S voor C4 voor de ESBL-negatieve stam gewijzigd naar een finaal resultaat I of R.

Bespreking

Betreffende de ESBL detectie.

Uit deze gegevens blijkt dat de meerderheid van de Belgische laboratoria de productie van ESBL door *Enterobacter aerogenes* correct detecteren en dit ondanks de afwezigheid van nationale en internationale (NCCLS en CA-SFM) aanbevelingen. Desalniettemin stelt de CA-SFM een aanpassing van de synergietest voor om de detectie van ESBL bij *Enterobacteriaceae* die hyperproducer van cefalosporinases zijn, te verbeteren.

De gehele problematiek van de testen voor de detectie van ESBL werd reeds besproken in de 2 vorige globale rapporten van de EKE microbiologie, serologie en parasitologie en zal hier niet herhaald worden. Dit is echter wel de goede gelegenheid om volgende punten te benadrukken:

1. *Enterobacter aerogenes* is een bacterie met een natuurlijke β -lactam resistentie gebaseerd op de productie (op een constitutieve manier) van een chromosomaal β -lactamase van het type *ampC*; dit kan de kiem een resistentie tegen alle β -lactams bieden, tot en met de C3 in geval van mutatie van het repressorgen *ampD*⁸. Er zijn trouwens recent nieuwe mutaties beschreven die ook resistentie tegen cefepime veroorzaken⁹.
2. Naast de productie van *ampC* en ESBL, worden ook meer en meer andere mechanismen van resistentie tegen de β -lactams gerapporteerd, zoals wijzigingen van de porines en het verwerven van effluxpompen¹⁰⁻¹³.
3. Punten 1 en 2 veroorzaken ernstige interferenties met de testen voor de detectie van ESBL :
 - vals positieven met testen die gebaseerd zijn op een vermindering van de gevoeligheid voor cefalosporines, met name cefpodoxime dat zeer gevoelig maar weinig specifiek blijkt te zijn.
 - vals negatieven met testen die gebaseerd zijn op het herstel van de activiteit van cefalosporines door clavulanaat dat geen activiteit vertoont tegen de cefalosporinases van het type *AmpC*.
4. Onder de stammen, die verzameld werden ter gelegenheid van de nationale surveillancestudie in 2003, werd een co-resistentie tussen ceftazidime en ciprofloxacine (die kan gebruikt worden als een alarmsignaal voor de ESBL productie) teruggevonden bij 99% van de stammen die een ESBL produceerden (gevoeligheid = 99%) en bij 7% van de niet-producers (specificiteit = 93%).

Betreffende de beoordeling van de gevoeligheid voor C3 en C4 in functie van de ESBL productie.

Het blijkt dat de meerderheid van de Belgische laboratoria de resultaten van de gevoeligheidsbepalingen voor de C3 en C4 beoordelen in functie van de productie van ESBL, in overeenstemming met de Amerikaanse (enkel toepasbaar op *E. coli* en *Klebsiella* spp.) en Franse aanbevelingen.

De verschillende benaderingen van bepaalde laboratoria laten toe volgende opmerkingen te formuleren:

1. Sommige laboratoria antwoordden de C3 als gevoelig hoewel zij de aanwezigheid van een ESBL productie vastgesteld hebben. Deze houding is niet gerechtvaardigd aangezien zij ten eerste ingaat tegen de huidige aanbevelingen en ten tweede er voldoende klinische bewijzen zijn van therapiefalen bij behandeling van infecties door ESBL producerende kiemen met de C3¹⁴.
2. Ongeveer één derde van de laboratoria heeft een ruw resultaat "S" voor C3 gewijzigd naar I of R voor de stam die geen ESBL produceerde. Hoewel het gebruik van bepaalde C3 geïdentificeerd is als een risicofactor voor de selectie van gedereprimeerde mutanten¹⁵, bestaat er echter geen enkele officiële aanbeveling voor dit soort van interpretatie. De CA-SFM stelt inderdaad voor om een resultaat "S" in "I" te veranderen voor C3 en aztreonam ingeval van een resultaat "I" of "R" voor één van de vermelde antibiotica bij een *Enterobacteriaceae* die producer is van een induceerbare cefalosporinase; maar deze regel houdt geen rekening met de productie van ESBL en is dus niet van toepassing als de stam gevoelig is aan de C3.
3. Eén vierde van de laboratoria hebben de gevoeligheid voor cefepime van de ESBL producerende stammen niet gewijzigd, wat ingaat tegen de houding aanbevolen door de Fransen en de Amerikanen; alhoewel de NCCLS aanbevelingen zich beperken tot *E. coli* en *Klebsiella* spp., lijkt het raadzaam

deze aanbevelingen ook toe te passen op *E. aerogenes*, die bovendien meestal duidelijk resistenter zijn dan *E. coli* en *Klebsiella* spp.

4. Tot slot, is er geen enkel argument dat toelaat de houding te steunen van de enkele laboratoria die een ruw resultaat "S" naar "I" of "R" gewijzigd hebben voor cefepime voor de stam die geen ESBL produceerde.

Betreffende enkele andere geteste antibiotica...

1. Ter herhaling: *Enterobacter aerogenes* stammen hebben een natuurlijke resistentie tegen amoxicilline-clavulaanzuur en een debat over de interpretatie van de in vitro gevoeligheid van ESBL producerende stammen aan dit antibioticum is in dit geval zinloos.
2. Betreffende de associatie piperacilline-tazobactam: nationale studies hebben duidelijk aangetoond dat hoewel de *Enterobacter aerogenes* globaal genomen gevoelig blijven voor dit antibioticum, het in MIC-bepalingen vastgestelde resistentieniveau 3 tot 5 verdunningen hoger blijkt te liggen dan dit van respectievelijk cefepime en meropenem^{1,3}. Desalniettemin is er geen enkele aanbeveling die toelaat een gevoelig resultaat voor dit antibioticum te wijzigen in I of R.
3. Diverse nationale Belgische studies hebben aangetoond dat er slechts weinig verschil bestaat in de gevoeligheidspercentages voor aminosiden bij de MREA. Nochtans zijn de MIC-waarden van gentamicine lager dan deze van amikacine; dit suggereert de productie van een AAC(6')-I enzyme. Deze gegevens stemmen overeen met andere welke de aanwezigheid van dit enzyme in uit hemoculturen geïsoleerde Belgische *Enterobacter aerogenes* stammen aantonen¹⁶. Er bestaan verschillende argumenten die toelaten te vermoeden dat plasmiden die genen bevatten die coderen voor ESBL, eveneens de genen bevatten die coderen voor AAC(6')-I. Dit spoort aan tot de grootst mogelijke voorzichtigheid met betrekking tot de in vitro gevoeligheid van ESBL producerende *Enterobacter aerogenes* stammen; des te meer daar dit enzyme aanwezig kan zijn maar in een onvoldoende hoeveelheid tot uiting gebracht kan worden om een in vitro resistentie te induceren. Trouwens, de CA-SFM raadt, omwille van de Franse epidemiologie van ESBL, aan om ESBL op te sporen bij alle stammen die gevoelig zijn voor gentamicine en resistent tegen amikacine. Tot slot hebben dierproeven duidelijk het therapiefalen aangetoond van behandeling met amikacine of isepamicine bij experimentele endocarditis door *Klebsiella pneumoniae*, die in vitro gevoelig leken voor deze antibiotica maar dragers waren van het gen dat codeert voor AAC(6')-Ib¹⁷.

Besluit omtrent de aminosiden

Voor laboratoria die NCCLS volgen zijn expert-regels omtrent aminoside-resistentie mechanismen onbekend. De keuze van expertregels is sterk verschillend naargelang de gevolgde aanbevelingen (NCCLS of andere) of bronnen (bv. toegevoegd aan automaten of semi-automaten).

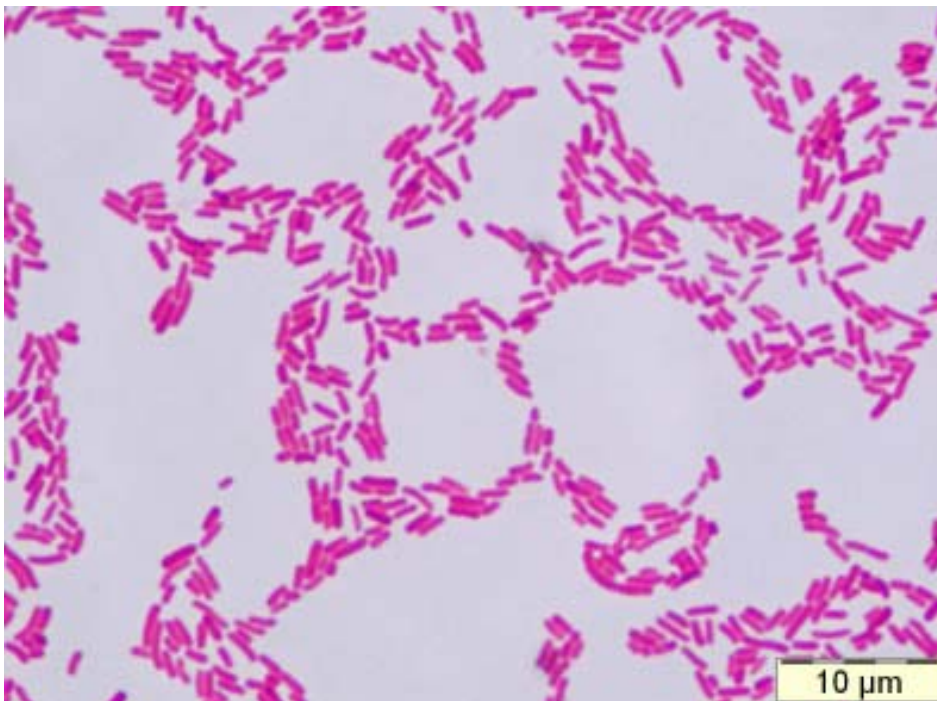
Iedereen kan dus eigenlijk zelf een selectie maken uit een gevarieerd aanbod. Meer algemeen is de mogelijkheid van expertregels tenslotte sterk bepaald door de gebruikte techniek (voor expertregels heeft men nood aan kwalitatieve data en grote aantallen gegevens (m.a.w. men moet antibiotica testen die men anders niet zou testen)).

Y. de Gheldre, Mont-Saint-Godinne

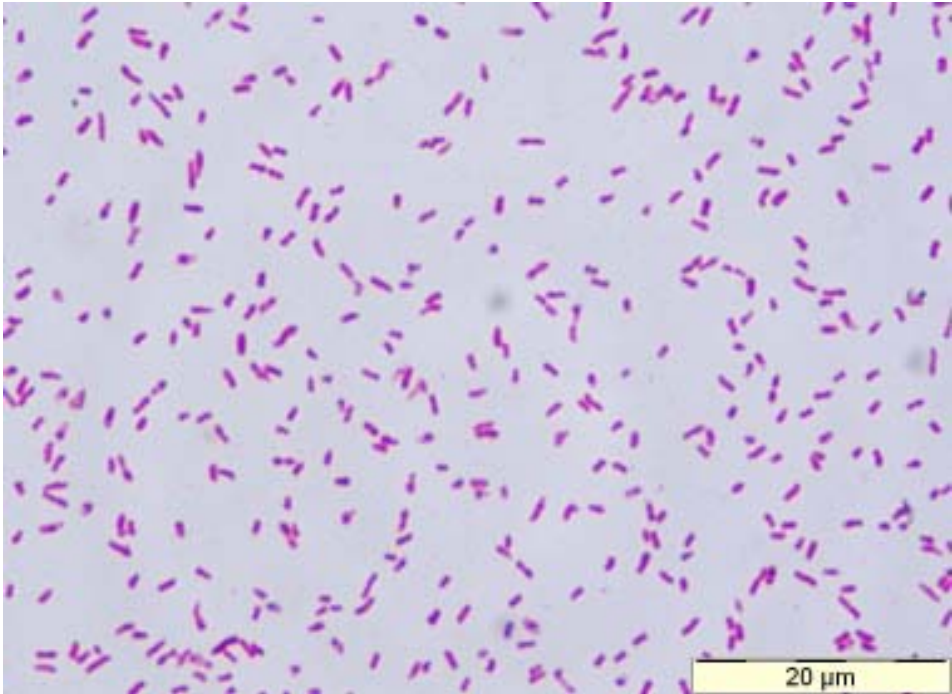
Figuur 2.2 *E. aerogenes* (staal M/5110)



Figuur 2.3 *E. aerogenes* (staal M/5111)



Figuur 2.4 *E. aerogenes* (staal M/5112)



REFERENTIES

1. De Gheldre, Y., Glupczynski, Y., Berhin, C., Hallin, M., Struelens, M., Boreux, R., *et al.* (2004). Epidemiology of *Enterobacter aerogenes* in Belgium: preliminary results of a multicentre survey. In *Program and Abstracts of the Fourteenth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, 2004*. Abstract P-1122.
2. De Gheldre, Y., Maes, N., Rost, F., De Ryck, R., Clevenbergh, P., Vincent, J. L., *et al.* (1997). Molecular epidemiology of an outbreak of multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* infections and in vivo emergence of imipenem resistance. *Journal of Clinical Microbiology* **35**, 152-160.
3. De Gheldre, Y., Struelens, M. J., Glupczynski, Y., De Mol, P., Maes, N., Nonhoff, C., *et al.* (2001). National epidemiologic surveys of *Enterobacter aerogenes* in Belgian hospitals from 1996 to 1998. *Journal of Clinical Microbiology* **39**, 889-896.
4. Galdbart, J. O., Lemann, F., Ainouz, D., Feron, P., Lambert-Zechovsky, N. & Branger, C. (2000). TEM-24 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter aerogenes*: long-term clonal dissemination in French hospitals. *Clinical Microbiology and Infection* **6**, 316-323.
5. De Gheldre, Y., Avesani, V., Berhin, C., Delmee, M. & Glupczynski, Y. (2003). Evaluation of Oxoid combination discs for detection of extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* **52**, 591-597.
6. Spanu, T., Luzzaro, F., Perilli, M., Amicosante, G., Toniolo, A. & Fadda, G. (2002). Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae* in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**, 196-202.
7. Canton, R., Oliver, A., Coque, T. M., Varela Mdel, C., Perez-Diaz, J. C. & Baquero, F. (2002). Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *Journal of Clinical Microbiology* **40**, 1237-1243.
8. Livermore, D. M. (1995). beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* **8**, 557-584.
9. Barnaud, G., Benzerara, Y., Gravisse, J., Raskine, L., Sanson-Le Pors, M. J., Labia, R., *et al.* (2004). Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase variant with extended-spectrum resistance to cefepime in an *Enterobacter aerogenes* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* **48**, 1040-1042.
10. Bornet, C., Chollet, R., Mallea, M., Chevalier, J., Davin-Regli, A., Pages, J. M., *et al.* (2003). Imipenem and expression of multidrug efflux pump in *Enterobacter aerogenes*. *Biochem Biophys Res Commun* **301**, 985-990.
11. Mallea, M., Chevalier, J., Bornet, C., Eyraud, A., Davin-Regli, A., Bollet, C., *et al.* (1998). Porin alteration and active efflux: two in vivo drug resistance strategies used by *Enterobacter aerogenes*. *Microbiology* **144** (Pt 11), 3003-3009.
12. Pradel, E. & Pages, J. M. (2002). The AcrAB-TolC efflux pump contributes to multidrug resistance in the nosocomial pathogen *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* **46**, 2640-2643.
13. Masi, M., Pages, J. M. & Pradel, E. (2003). Overexpression and purification of the three components of the *Enterobacter aerogenes* AcrA-AcrB-TolC multidrug efflux pump. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **786**, 197-205.
14. Paterson, D. L., Ko, W. C., Von Gottberg, A., Casellas, J. M., Mulazimoglu, L., Klugman, K. P., *et al.* (2001). Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of Clinical Microbiology* **39**, 2206-2212.
15. Jacobson, K. L., Cohen, S. H., Inciardi, J. F., King, J. H., Lippert, W. E., Iglesias, T., *et al.* (1995). The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-

- spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* **21**, 1107-1113.
16. Vanhoof, R., Nyssen, H. J., Van Bossuyt, E. & Hannecart-Pokorni, E. (1999). Aminoglycoside resistance in Gram-negative blood isolates from various hospitals in Belgium and the Grand Duchy of Luxembourg. Aminoglycoside Resistance Study Group. *J Antimicrob Chemother* **44**, 483-488.
 17. Caulin, E., Coutrot, A., Carbon, C. & Collatz, E. (1996). Resistance to amikacin and isepamicin in rabbits with experimental endocarditis of an aac(6')-Ib-bearing strain of *Klebsiella pneumoniae* susceptible in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* **40**, 2848-2853.

III. RESULTATEN VAN DE IDENTIFICATIES (N=206)

De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

3.1. Cultuur M/5052 *Kingella kingae* (hemocultuur) N = 206

<u>Kingella kingae</u>	176	(85.4%)
Kingella species	5	
Weeksella virosa	6	
Gemella haemolysans	3	
Eikenella corrodens	2	
Empedobacter brevis	2	
Enterobacter aerogenes	2	
Arcanobacterium haemolyticum	1	
Arcanobacterium pyogenes	1	
Cardiobacterium hominis	1	
Haemophilus aphrophilus	1	
Rhodococcus equi	1	
Staphylococcus species	1	
Gram negatieve bacillen (HACEK groep)	1	
Gram negatieve bacillen (non fermenter)	1	
Gram negatieve bacillen	1	
Geen groei	1	

3.2. Cultuur M/5110 *Enterobacter aerogenes* (hemocultuur) N= 206

<u>Enterobacter aerogenes</u>	206	(100%)
-------------------------------	-----	--------

Op de vraag of het een ESBL producer betrof waren de antwoorden de volgende:

Ja	195	(94.7%)
Niet bekend	7	
Neen	3	
Geen antwoord	1	

Een uitsplitsing naargelang de methode wordt weergegeven in hoofdstuk IV Antibioqram.

3.3. Cultuur M/5111 *Enterobacter aerogenes* (hemocultuur)

N = 206

Enterobacter aerogenes 206 (100%)

Op de vraag of het een ESBL producer betrof waren de antwoorden de volgende:

Ja	193 (94.7%)
Niet bekend	8
Neen	4
Geen antwoord	1

Een uitsplitsing naargelang de methode wordt weergegeven in hoofdstuk IV Antibiogram.

3.4. Cultuur M/5112 *Enterobacter aerogenes* (hémoculture)

N= 206

Enterobacter aerogenes 205 (99.5%)
Kingella kingae 1

Op de vraag of het een ESBL producer betrof waren de antwoorden de volgende:

Neen	175 (84.9%)
Ja	19
Niet bekend	10
Geen antwoord	2

Een uitsplitsing naargelang de methode wordt weergegeven in hoofdstuk IV Antibiogram.

IV. ANTIBIOGRAM

Een algemeen overzicht van de resultaten per staal wordt gegeven bij het begin van de bespreking van ieder staal. In de verdere verwerking worden de resultaten geanalyseerd naargelang methode

4.1. Cultuur M/5110

Aantal deelnemers = 206

Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid met meer dan 1 methode.

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen meer dan één chinolone en/of carbapenem. 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/5110 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	S	I/S	I	I/R	R	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	6	-	16	-	184	-
Piperacilline-tazobactam	24	-	65	1	77	1 ^a
Cefuroxime	2	-	1	-	194	1 ^b
Cefotaxime	8	-	42	-	118	-
Ceftazidime ¹	-	-	-	-	2	-
Ceftriaxone ²	-	-	-	-	12	-
Cefepime	51	1	34	1	76	5 ^c
Carbapenems						
Imipenem	56	-	-	-	-	1 ^d
Meropenem	128	-	1	-	1	-
«Carbapenem» ³	10	-	-	-	-	-
Co-trimoxazole	-	-	1	-	204	-
Amikacine	84	-	71	-	40	-
Gentamicine	147	-	39	-	2	-
Chinolones						
Ciprofloxacin	2	-	14	-	116	-
Levofloxacin	-	-	1	-	21	-
Moxifloxacin	-	-	-	-	2	-
Norfloxacin	-	-	-	-	11	-
Ofloxacin	-	-	-	-	37	-
Pefloxacin	-	-	-	-	6	-
«Chinolone» ⁴	-	-	-	-	7	-

¹ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan ceftazidime in plaats van cefotaxime.

² Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan ceftriaxone in plaats van cefotaxime.

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

⁴ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte chinolone niet.

^a Eén laboratorium antwoordde geen finaal resultaat voor piperacilline-tazobactam.

^b Eén laboratorium antwoordde geen finaal resultaat voor cefuroxime.

^c Voor cefepime antwoordden 2 laboratoria geen finaal resultaat; één laboratorium verklaarde de houding tegenover cefepime niet te weten bij ESBL positieve stammen; één laboratorium raadde een MIC bepaling aan; en één laboratorium verklaarde bij gebrek aan consensus over ESBL positieve stammen, cefepime niet aan de clinicus te rapporteren maar deze naar een carbapenem of temocilline te oriënteren.

^d Eén laboratorium verklaarde de houding tegenover imipenem niet te weten bij ESBL positieve stammen

Het in de tabellen 4.1.2. tot en met 4.1.9 weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

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/5110 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	32 (40)	10+20	10	6-8	1	1	38
Piperacilline-tazobactam	22 (30)	100+10	19	14-21	6	13	11
Cefuroxime	30 (38)	30	6,5	5-14	-	1	37
Cefotaxime	28 (32)	30	17,5	11-24	1	7	24
Ceftriaxone	4 (4)	30	15,5	12-18	-	-	4
Cefepime	23 (27)	30	23	19-30	8	3	16
Carbapenems							
Imipenem	11 (12)	10	25	20-33	12	-	-
Meropenem	22 (25)	10	26	15-33	24	1	-
Co-trimoxazole	20 (41)	1,25+23,75	6	5-10	-	-	41
Amikacine	33 (38)	30	14	11-18	4	12	22
Gentamicine	30 (35)	10	17	14-22	34	1	-
Chinolones							
Ciprofloxacin	22 (25)	5	11	6-14	-	-	25
Levofloxacin	6 (6)	5	9,5	6-10	-	-	6
Norfloxacin	3 (3)	10	9	6-9	-	-	3
Ofloxacin	4 (8)	5	7	6-9	-	-	8

Tabel 4.1.3. Bekomen diameters met de schijfjesmethode volgens ROSCO voor staal M/5110 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)					
					S	I/S	I	I/R	R	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	70 (87)	30+15	18	13-22	5	-	13	-	69	-
Piperacilline-tazobactam	48 (62)	100+10	20	10-25	4	-	17	1	39	1 ^a
Cefuroxime	63 (82)	60	13	8-20	1	-	-	-	80	1 ^b
Cefotaxime	46 (61)	30	20	14-25	-	-	4	-	57	-
Ceftazidime	1 (1)	30	12	-	-	-	-	-	1	-
Ceftriaxone	6 (6)	30	17	12-22	-	-	-	-	6	-
Cefepime	57 (66)	30	25	14-30	13	-	11	1	36	5 ^c
Carbapenems										
Imipenem	16 (24)	15	28	24-30	23	-	-	-	-	1 ^d
Meropenem	41 (47)	10	31	26-40	46	-	-	-	1	-
«Carbapenem»	- (3)	-	-	-	3	-	-	-	-	-
Co-trimoxazole	54 (86)	5,2+240	9	8-20	-	-	-	-	86	-
Amikacine	68 (80)	40	20	16-24	45	-	22	-	13	-
Gentamicine	63 (73)	40	24	10-30	57	-	14	-	2	-
Chinolones										
Ciprofloxacin	45 (51)	10	16	11-25	2	-	15	-	34	-
Levofloxacin	12 (12)	5	12	8-15	-	-	1	-	11	-
Moxifloxacin	2 (2)	5	10,5	10-11	-	-	-	-	2	-
Norfloxacin	2 (3)	10	9	9-9	-	-	-	-	3	-
Ofloxacin	12 (17)	10	11	9-13	-	-	-	-	17	-
Pefloxacin	1 (1)	10	9	-	-	-	-	-	1	-
«Chinolone»	2 (2)	10	11	10-12	-	-	-	-	2	-

^a Eén laboratoria antwoordde geen finaal resultaat voor piperacilline-tazobactam.

^b Eén laboratoria antwoordde geen finaal resultaat voor cefuroxime.

^c Voor cefepime antwoordden 2 laboratoria geen finaal resultaat; één laboratorium verklaarde de houding tegenover cefepime niet te weten bij ESBL positieve stammen; één laboratorium raadde een MIC bepaling aan; en één laboratorium verklaarde bij gebrek aan consensus over ESBL positieve stammen, cefepime niet aan de clinicus te rapporteren maar deze naar een carbapenem of temocilline te oriënteren.

^d Eén laboratorium verklaarde de houding tegenover imipenem niet te weten bij ESBL positieve stammen.

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/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Aantal resultaten	MIC (mg/l)												Resultaat			
		*	0,125	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 256	S	I	R	
Amoxicilline-clavulaanzuur	4	2						1	1						-	1	3
Piperacilline-tazobactam	5	1						1	1	1	1				2	1	2
Cefuroxime	5	2									1	1	1		-	-	5
Cefotaxime	5	1			1	1	2								-	2	3
Ceftazidime	1	1													-	-	1
Cefepime	6	1		1	1	1									2	1	3
Carbapenems																	
Imipenem	2	1	1												2	-	-
Meropenem	3	1	2												3	-	-
Co-trimoxazole	2	2													-	-	2
Amikacine	7	1					2	3	1						3	2	2
Gentamicine	4			1	3										4	-	-
Chinolones																	
Ciprofloxacin	5	3				1		1							-	-	5

* MIC-waarde niet vermeld

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/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Vitek 1			Vitek 2								
	Finaal resultaat			Finaal resultaat								
	S	I	R	S	I	R						
			Meest vermelde verdunning			Aantal labos dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)						
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	12	≥ 32	8	(12)	-	-	43	≥ 32	36	(43)
Piperacilline-tazobactam	-	4	7	64	4	(11)	3	33	8	32	24	(44)
Cefuroxime	-	-	12	≥ 32	8	(12)	-	-	44	≥ 64	37	(44)
Cefotaxime	3	3	6	16	3	(12)	1	28	15	4 en 8	17	(44)
Cefepime	7	1	3	≤ 4	8	(11)	18	17	9	≤ 1	37	(44)
Carbapenems												
Imipenem	7	-	-	≤ 4	4	(7)	3	-	-	0,25	2	(3)
Meropenem	6	-	-	≤ 2	2	(6)	39	-	-	≤ 2	31	(39)
«Carbapenem»	1	-	-	≤ 4	1	(1)	3	-	-	≤ 0,25	3	(3)
Co-trimoxazole	-	-	12	≥ 320	8	(12)	-	1	43	≥ 320	39	(44)
Amikacine	11	-	-	16	7	(11)	9	33	1	16	35	(43)
Gentamicine	12	-	-	2	7	(12)	21	23	-	4	23	(44)
Chinolones												
Ciprofloxacin	-	-	11	≤ 4	7	(11)	-	-	33	≥ 4	28	(33)
Levofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	1	≥ 8	1	(1)
Norfloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	1	≥ 16	1	(1)
Ofloxacin	-	-	1	> 8	1	(1)	-	-	9	≥ 8	7	(9)
Pefloxacin	-	-	1	-	-	(1)	-	-	-	-	-	-
«Chinolone»	-	-	-	-	-	-	-	-	3	≥ 4	3	(3)

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. In enkele gevallen werd een grotere afwijking gevonden:

- voor piperacilline-tazobactam vond 1 laboratorium een verdunning van 8 met Vitek 2 ;
- voor cefotaxime vonden 2 deelnemers een verdunning ≤ 4 met Vitek 1 en vond 1 laboratorium een verdunning >32 met Vitek 2 ;
- voor gentamicine vond 1 deelnemer een verdunning ≤ 1 met Vitek 1 ;

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/5110 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Resultaat			
	S	S/I	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	20
Piperacilline-tazobactam	9	-	1	8
Cefuroxime	1	-	-	17
Cefotaxime	3	-	1	11
Cefepime	5	1	-	11
Carbapenems				
Imipenem	10	-	-	-
Meropenem	8	-	-	-
«Carbapenem»	1	-	-	-
Co-trimoxazole	-	-	-	19
Amikacine	14	-	1	3
Gentamicine	20	-	-	-
Chinolones				
Ciprofloxacin	-	-	-	15
Norfloxacin	-	-	-	3
Ofloxacin	-	-	-	3
Pefloxacin	-	-	-	3
«Chinolone»	-	-	-	1

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris, Phoenix en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.1.7. tot en met 4.1.9. De meeste laboratoria antwoordden enkel het resultaat (S, I of R) en gaven geen waarden weer.

Tabel 4.1.7. Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	2
Piperacilline-tazobactam	-	1	-
Cefuroxime	-	-	2
Cefotaxime	-	-	-
Ceftriaxone	-	-	1
Cefepime	-	-	1
Carbapenems			
Imipenem	1	-	-
Meropenem	1	-	-
Co-trimoxazole	-	-	2
Amikacine	-	-	2
Gentamicine	1	-	-
Chinolones			
Ciprofloxacin	-	-	1
Levofloxacin	-	-	1
Norfloxacin	-	-	1

Tabel 4.1.8. Resultaten bekomen met de Phoenix voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	4
Piperacilline-tazobactam	-	-	4
Cefuroxime	-	-	4
Cefotaxime	-	-	2
Ceftazidime	-	-	1
Cefepime	-	1	2
Carbapenems			
Meropenem	4	-	-
Co-trimoxazole	-	-	4
Amikacine	2	2	-
Gentamicine	4	-	-
Chinolones			
Ciproflaxine	-	-	3
Levofloxacin	-	-	1

Tabel 4.1.9. Resultaten bekomen met de Sirscan voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	3
Piperacilline-tazobactam	-	-	3
Cefuroxime	-	-	3
Cefotaxime	-	-	2
Ceftriaxone	-	-	1
Cefepime	-	1	2
Carbapenems			
Meropenem	3	-	-
Co-trimoxazole	-	-	3
Amikacine	2	1	-
Gentamicine	2	1	-
Chinolones			
Levofloxacin	-	-	1
Norfloxacin	-	-	1
Ofloxacin	-	-	1
Pefloxacin	-	-	1

Tot slot dient vermeld dat :

- 1 laboratorium de gevoeligheid aan het volledige antibiotica-panel bepaalde met Mini Api ;
- 2 laboratoria op basis van de andere resultaten cefotaxime resistent verklaarden zonder een feitelijke bepaling uit te voeren ;
- twee laboratoria niet vermeldden welke techniek zij gebruiken hebben ter bepaling van de gevoeligheid aan één of meer antibiotica

Op de vraag of het een ESBL producer betrof, waren de antwoorden de volgende:

Ja	195	(94.7%)
Niet bekend	7	
Neen	3	
Geen antwoord	1	

Een opsplitsing naargelang de gebruikte methode is in volgende tabel te vinden :

Tabel 4.1.10. Antwoorden op de vraag of het een ESBL producer betrof naargelang de gebruikte techniek voor staal M/5110

Techniek	Antwoord			
	Ja	Neen	Niet bekend	Geen antwoord
Papieren schijfjes	35	-	1	-
Rosco tabletten	77	1	2	-
E test	3	-	-	-
Vitek 1	10	-	2	-
Vitek 2	45	-	-	-
ATB	15	1	2	-
Osiris	1	1	-	-
Phoenix	4	-	-	-
Sirscan	3	-	-	-
Mini Api	1	-	-	-
Niet vermeld	1	-	-	1
Totaal	195	3	7	1

Gezien de complexiteit van de ESBL problematiek, hebben wij, voor de 6 meest gebruikte technieken (papieren schijfjes, Rosco tabletjes, E test, Vitek 1, Vitek 2 en ATB) nagekeken in hoeverre de finale van de ruwe resultaten verschillen en welke wijzigingen uitgevoerd werden. Een overzicht wordt in volgende tabellen gegeven. Voor de verklaring van de « * » verwijzen we naar de voorgaande tabellen.

Tabel 4.1.11. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor papieren schijfjes voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	I	R	R	S	I/R	I/R	I	R	R	S	I/R	I/R	I	R	R	S	I/R	I/R	*	*	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	1	-	39	-	1	-	1	-	38	-					1				
Piperacilline-tazobactam	6	-	19	-	5	-	6	-	13	-	11	-	1		6	1					
Cefuroxime	-	-	1	-	37	-	-	-	1	-	37	-									
Cefotaxime	2	-	26	-	4	-	1	-	7	-	24	-		1	19						
Ceftazidime																					
Ceftriaxone	-	-	1	-	3	-	-	-	-	-	4	-			1						
Cefepime	27	-	-	-	-	-	8	-	3	-	16	-	3	16							
Carbapenems																					
Imipenem	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-									
Meropenem	24	-	1	-	-	-	24	-	1	-	-	-									
«Carbapenem»																					
Co-trimoxazole	-	-	-	-	41	-	-	-	-	-	41	-									
Amikacine	3	-	12	-	23	-	4	-	12	-	22	-					1				
Gentamicine	34	-	1	-	-	-	34	-	1	-	-	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-	25	-									
Levofloxacin	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	6	-									
Moxifloxacin																					
Norfloxacin	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-									
Ofloxacin	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	8	-									
Pefloxacin																					
«Chinolone»																					

Tabel 4.1.12. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor Rosco tabletten voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	I	R	R	S	I/R	I/R	I	R	R	S	I/R	I/R	I	R	R	S	I/R	I/R	*	*	
Amoxicilline-clavulaanzuur	13	-	43	-	31	-	5	-	13	-	69	-	1	7	31						
Piperacilline-tazobactam	4	-	29	-	29	-	4	-	17	-	39	1			11				1		1
Cefuroxime	2	-	2	-	78	-	1	-	-	-	80	1		1	2						1
Cefotaxime	10	-	26	-	25	-	-	-	4	-	57	-		10	22						
Ceftazidime	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-									
Ceftriaxone	1	-	2	-	3	-	-	-	-	-	6	-		1	2						
Cefepime	59	-	1	-	6	-	13	-	11	-	36	5	10	30			1				5
Carbapenems																					
Imipenem	24	-	-	-	-	-	23	-	-	-	-	1									
Meropenem	46	-	-	-	1	-	46	-	-	-	1	-								1	
«Carbapenem»	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-									
Co-trimoxazole	-	-	-	-	86	-	-	-	-	-	86	-									
Amikacine	50	-	26	-	4	-	45	-	22	-	13	-	1	4	5						
Gentamicine	57	-	14	-	2	-	57	-	14	-	2	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	2	-	15	-	34	-	2	-	15	-	34	-									
Levofloxacin	-	-	1	-	11	-	-	-	1	-	11	-									
Moxifloxacin	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-									
Norfloxacin	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-									
Ofloxacin	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	17	-									
Pefloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-									
«Chinolone»	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-									

Tabel 4.1.13. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de E test voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging									
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R	
													→	→	→	→	→	→	→	→	→	
													I	R	R	S	S	I/R	I/R	*	*	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	1	-	3	-	-	-	-	1	-	3	-									
Piperacilline-tazobactam	2	-	1	-	2	-	2	-	1	-	2	-										
Cefuroxime	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	5	-									
Cefotaxime	3	-	2	-	-	-	-	-	-	2	-	3	-	1	2	1						
Ceftazidime	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-									
Ceftriaxone																						
Cefepime	6	-	-	-	-	-	1	-	1	-	3	-	1	3								
Carbapenems																						
Imipenem	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-									
Meropenem	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»																						
Co-trimoxazole	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	-									
Amikacine	4	-	1	-	2	-	3	-	2	-	2	-	1									
Gentamicine	4	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-									
Chinolones																						
Ciprofloxacin	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	5	-									
Levofloxacin																						
Moxifloxacin																						
Norfloxacin																						
Ofloxacin																						
Pefloxacin																						
«Chinolone»																						

Tabel 4.1.14. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de Vitek 1 voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging									
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R	
													→	→	→	→	→	→	→	→	→	
													I	R	R	S	S	I/R	I/R	*	*	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	12	-									
Piperacilline-tazobactam	-	-	7	-	4	-	-	-	-	4	-	7	-			3						
Cefuroxime	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	12	-									
Cefotaxime	5	-	6	-	1	-	3	-	3	-	6	-	1	1	4							
Ceftazidime																						
Ceftriaxone																						
Cefepime	11	-	-	-	-	-	7	-	1	-	3	-	1	3								
Carbapenems																						
Imipenem	7	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-									
Meropenem	6	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-									
Co-trimoxazole	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	12	-									
Amikacine	11	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-									
Gentamicine	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-									
Chinolones																						
Ciprofloxacin	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-	11	-									
Levofloxacin																						
Moxifloxacin																						
Norfloxacin																						
Ofloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-									
Pefloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-									
«Chinolone»																						

Tabel 4.1.15. Vergelijking ruw en final resultaat voor de Vitek 2 voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	43	-	-	-	-	-	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacilline-tazobactam	8	-	36	-	-	-	3	-	33	-	8	-	3	2	6	-	-	-	-	-	-
Cefuroxime	-	-	-	-	44	-	-	-	-	-	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefotaxime	39	-	3	-	2	-	1	-	28	-	15	-	25	13	1	-	1	-	-	-	-
Ceftazidime																					
Ceftriaxone																					
Cefepime	43	-	1	-	-	-	18	-	17	-	9	-	16	9	-	-	-	-	-	-	-
Carbapenems																					
Imipenem	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	39	-	-	-	-	-	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Carbapenem»	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazole	-	-	1	-	43	-	-	-	1	-	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacine	41	-	2	-	-	-	9	-	33	-	1	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicine	43	-	1	-	-	-	21	-	23	-	-	-	22	-	-	-	-	-	-	-	-
Chinolones																					
Ciprofloxacin	-	-	-	-	33	-	-	-	-	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Levofloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moxifloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofloxacin	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pefloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Chinolone»	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabel 4.1.16. Vergelijking ruw en final resultaat voor de ATB bepaling voor staal M/5110 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacilline-tazobactam	10	-	1	-	7	-	9	-	1	-	8	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Cefuroxime	1	-	-	-	17	-	1	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefotaxime	9	-	4	-	2	-	3	-	1	-	11	-	-	6	3	-	-	-	-	-	-
Ceftazidime																					
Ceftriaxone																					
Cefepime	15	-	-	-	2	-	5	-	-	-	11	1	-	9	-	-	-	1	-	-	-
Carbapenems																					
Imipenem	10	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	8	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Carbapenem»	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazole	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacine	14	-	1	-	3	-	14	-	1	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicine	20	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chinolones																					
Ciprofloxacin	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Levofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moxifloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofloxacin	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pefloxacin	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Chinolone»	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2. Cultuur M/5111

Aantal deelnemers = 206

Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid met meer dan 1 methode.

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen meer dan één chinolone en/of carbapenem. 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 4.2.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/5111 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	S	I/S	I	I/R	R	*
Amoxicilline-acide clavulanique	4	-	16	-	184	-
Piperacilline-tazobactam	62	-	60	1	43	1 ^a
Cefuroxime	1	-	2	-	193	1 ^b
Cefotaxime	16	-	46	-	104	1 ^c
Ceftazidime ¹	-	-	-	-	2	-
Ceftriaxone ²	1	-	1	-	10	-
Cefepime	57	1	30	1	74	4 ^d
Carbapenems						
Imipenem	56	-	-	-	-	1 ^e
Meropenem	129	-	-	-	-	-
«Carbapenem» ³	9	-	-	-	-	-
Co-trimoxazole	2	-	-	-	202	-
Amikacine	121	-	54	-	19	-
Gentamicine	179	-	8	-	-	-
Chinolones						
Ciprofloxacin	11	-	23	-	99	-
Levofloxacin	4	-	10	-	7	-
Moxifloxacin	-	-	-	-	2	-
Norfloxacin	-	-	1	-	9	-
Ofloxacin	1	-	9	-	26	-
Pefloxacin	-	-	-	-	5	-
«Chinolone» ⁴	-	-	1	-	5	-

¹ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan ceftazidime in plaats van cefotaxime.

² Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan ceftriaxone in plaats van cefotaxime.

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

⁴ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte chinolone niet.

^a Eén laboratorium verklaarde amoxicilline-clavulaanzuur tegen Enterobacter enkel bij urineweginfecties aan te raden, niet bij andere infecties.

^b Eén laboratorium antwoordde geen finaal resultaat voor piperacilline-tazobactam.

^c Eén laboratorium antwoordde geen finaal resultaat voor cefuroxime.

^d Voor cefepime antwoordden 2 laboratoria geen finaal resultaat; één laboratorium verklaarde de houding tegenover cefepime niet te weten bij ESBL positieve stammen; en één laboratorium verklaarde bij gebrek aan consensus over ESBL positieve stammen, cefepime niet aan de clinicus te rapporteren maar deze naar een carbapenem of temocilline te oriënteren.

^e Eén laboratorium verklaarde de houding tegenover imipenem niet te weten bij ESBL positieve stammen.

Het in de tabellen 4.2.2. tot en met 4.2.9 weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

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 4.2.2. Bekomen diameters met de schijfjesmethode volgens NCCLS voor staal M/5111 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	31 (40)	10+20	9	6-17	1	2	37
Piperacilline-tazobactam	25 (30)	100+10	22	20-25	22	2	6
Cefuroxime	32 (38)	30	11	6-18	-	1	37
Cefotaxime	28 (32)	30	22	19-26	3	8	21
Ceftriaxone	4 (4)	30	17	14-19	-	-	4
Cefepime	23 (27)	30	25	21-31	8	3	16
Carbapenems							
Imipenem	11 (12)	10	25	20-32	12	-	-
Meropenem	22 (25)	10	26	17-30	25	-	-
Co-trimoxazole	21 (41)	1,25+23,75	6	5-10	-	-	41
Amikacine	33 (38)	30	16	12-19	17	12	9
Gentamicine	31 (36)	10	18	15-23	36	-	-
Chinolones							
Ciprofloxacin	23 (26)	5	14	11-17	-	6	20
Levofloxacin	5 (5)	5	14	12-15	-	3	2
Norfloxacin	3 (3)	10	10	10-10	-	-	3
Ofloxacin	6 (8)	5	11	10-12	-	1	7

Tabel 4.2.3. Bekomen diameters met de schijfjesmethode volgens ROSCO voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)					
					S	I/S	I	I/R	R	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	69 (87)	30+15	18	14-26	3	-	14	-	69	1 ^a
Piperacilline-tazobactam	48 (62)	100+10	23	17-28	17	-	23	1	20	1 ^b
Cefuroxime	65 (82)	60	16	9-27	1	-	-	-	80	1 ^c
Cefotaxime	46 (61)	30	24	20-30	4	-	8	-	49	-
Ceftazidime	1 (1)	30	10	-	-	-	-	-	1	-
Ceftriaxone	6 (6)	30	20,5	18-22	1	-	1	-	4	-
Cefepime	57 (66)	30	27	15-42	15	-	11	1	35	4 ^d
Carbapenems										
Imipenem	16 (18)	15	27	22-30	23	-	-	-	-	1 ^e
Meropenem	41 (47)	10	32	27-35	47	-	-	-	-	-
«Carbapenem»	- (3)	-	-	-	3	-	-	-	-	-
Co-trimoxazole	54 (86)	5,2+240	9	8-12	1	-	-	-	85	-
Amikacine	70 (81)	40	22	17-27	63	-	10	-	8	-
Gentamicine	62 (72)	40	25,5	21-31	66	-	6	-	-	-
Chinolones										
Ciprofloxacin	46 (51)	10	18	12-22	12	-	18	-	21	-
Levofloxacin	12 (12)	5	15	8-17	4	-	4	-	4	-
Moxifloxacin	2 (2)	5	11,5	11-12	-	-	-	-	2	-
Norfloxacin	2 (3)	10	9	9-9	-	-	-	-	3	-
Ofloxacin	12 (17)	10	15	12-17	1	-	7	-	9	-
Pefloxacin	1 (1)	10	9	-	-	-	-	-	1	-
«Chinolone»	2 (2)	10	14	14-14	-	-	1	-	1	-

- ^a Eén laboratorium verklaarde amoxicilline-clavulaanzuur tegen Enterobacter enkel bij urineweginfecties aan te raden, niet bij andere infecties.
- ^b Eén laboratorium antwoordde geen finaal resultaat voor piperacilline-tazobactam.
- ^c Eén laboratorium antwoordde geen finaal resultaat voor cefuroxime.
- ^d Voor cefepime antwoordden 2 laboratoria geen finaal resultaat; één laboratorium verklaarde de houding tegenover cefepime niet te weten bij ESBL positieve stammen; en één laboratorium verklaarde bij gebrek aan consensus over ESBL positieve stammen, cefepime niet aan de clinicus te rapporteren maar deze naar een carbapenem of temocilline te oriënteren.
- ^e Eén laboratorium verklaarde de houding tegenover imipenem niet te weten bij ESBL positieve stammen.

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

Tabel 4.2.4. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/5111 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Aantal resultaten	MIC (mg/l)												Resultaat			
		*	0,125	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 256	S	I	R	
Amoxicilline-clavulaanzuur	4	2						1	1						-	1	3
Piperacilline-tazobactam	4	1	1				1	1							3	1	-
Cefuroxime	4	1										1	2		-	-	4
Cefotaxime	5	1		2	2										1	1	3
Ceftazidime	1	1													-	-	1
Cefepime	6	1	1	3	1										2	1	3
Carbapenems																	
Imipenem	2	1	1												2	-	-
Meropenem	3	1	2												3	-	-
Co-trimoxazole	2	2				3	3								-	-	2
Amikacine	7	1													7	-	-
Gentamicine	4	1		1	1	1									4	-	-
Chinolones																	
Ciprofloxacin	5	2			2	1									-	-	5

* MIC-waarde niet vermeld

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.2.5.

Tabel 4.2.5. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Vitek 1					Vitek 2				
	Finaal resultaat			Meest vermelde verdunning	Aantal labos dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	Finaal resultaat			Meest vermelde verdunning	Aantal labos dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	S	I	R			S	I	R		
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	12	≥ 32	8 (12)	-	-	43	≥ 32	36 (43)
Piperacilline-tazobactam	1	4	6	≥ 32	5 (11)	11	27	6	8	33 (44)
Cefuroxime	-	1	11	≥ 32	8 (12)	-	-	44	≥ 64	36 (44)
Cefotaxime	3	4	5	≤ 4	4 (12)	1	28	15	4	18 (44)
Cefepime	6	1	4	≤ 4	8 (11)	21	14	9	≤ 1	35 (44)
Carbapenems										
Imipenem	7	-	-	≤ 4	3 (7)	3	-	-	≤ 0,25	2 (3)
Meropenem	6	-	-	≤ 2	4 (6)	39	-	-	≤ 0,25	31 (39)
«Carbapenem»	1	-	-	≤ 4	1 (1)	3	-	-	≤ 0,25	3 (3)
Co-trimoxazole	-	-	12	≥ 320	8 (11)	1	-	43	≥ 320	36 (44)
Amikacine	11	-	-	≤ 2	6 (11)	1	31	11	16	24 (43)
Gentamicine	12	-	-	≤ 0,5	6 (12)	43	1	-	≤ 1	33 (44)
Chinolones										
Ciprofloxacin	-	-	11	≥ 4	7 (11)	-	-	33	≥ 4	26 (33)
Levofloxacin	-	-	-	-	-	-	1	-	4	1 (1)
Norfloxacin	-	-	-	-	-	-	1	-	8	1 (1)
Ofloxacin	-	-	1	> 8	1 (1)	-	-	9	≥ 8	7 (9)
Pefloxacin	-	-	1	-	- (1)	-	-	-	-	-
«Chinolone»	-	-	-	-	-	-	-	3	≥ 4	3 (3)

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. In enkele gevallen werd een grotere afwijking gevonden:

- voor amikacine vond 1 deelnemer een verdunning ≤ 2 met Vitek 2
- voor co-trimoxazole vond 1 deelnemer een verdunning ≤ 20 met Vitek 2
- voor piperacilline-tazobactam vond 1 laboratorium een verdunning ≥ 128 met Vitek 1; 1 laboratorium vond een verdunning 2 met Vitek 2 en 2 laboratoria vonden een verdunning 64 met Vitek 2
- voor cefotaxime vonden 2 deelnemers een verdunning 16 met Vitek 1

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.2.6. De meeste laboratoria antwoordden enkel het resultaat (S, I of R) en gaven geen waarden weer.

Tabel 4.2.6. Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat			
	S	S/I	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	20
Piperacilline-tazobactam	14	-	1	3
Cefuroxime	-	-	-	18
Cefotaxime	4	-	-	11
Cefepime	6	1	-	10
Carbapenems				
Imipenem	10	-	-	-
Meropenem	8	-	-	-
«Carbapenem»	1	-	-	-
Co-trimoxazole	-	-	-	19
Amikacine	17	-	-	1
Gentamicine	20	-	-	-
Chinolones				
Ciprofloxacin	-	-	3	12
Norfloxacin	-	-	-	2
Ofloxacin	-	-	-	2
Pefloxacin	-	-	-	2
«Chinolone»	-	-	-	1

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris, Phoenix en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.2.7. tot en met 4.2.9. De meeste laboratoria antwoordden enkel het resultaat (S, I of R) en gaven geen waarden weer.

Tabel 4.2.7. Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	2
Piperacilline-tazobactam	1	-	-
Cefuroxime	-	-	2
Cefotaxime	-	-	-
Ceftriaxone	-	-	1
Cefepime	-	-	1
Carbapenems			
Imipenem	1	-	-
Meropenem	1	-	-
Co-trimoxazole	-	-	2
Amikacine	1	-	1
Gentamicine	1	-	-
Chinolones			
Ciprofloxacin	-	-	1
Levofloxacin	-	-	1
Norfloxacin	-	-	1

Tabel 4.2.8. Resultaten bekomen met de Phoenix voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	3
Piperacilline-tazobactam	-	2	2
Cefuroxime	-	-	3
Cefotaxime	-	-	2
Ceftazidime	-	-	1
Cefepime	-	1	2
Carbapenems			
Imipenem	1	-	-
Meropenem	3	-	-
Co-trimoxazole	-	-	4
Amikacine	3	1	-
Gentamicine	4	-	-
Chinolones			
Ciproflaxine	-	1	3

Tabel 4.2.9. Resultaten bekomen met de Sirscan voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	3
Piperacilline-tazobactam	-	2	1
Cefuroxime	-	-	3
Cefotaxime	-	1	1
Ceftriaxone	-	-	1
Cefepime	-	1	2
Carbapenems			
Meropenem	3	-	-
Co-trimoxazole	-	-	3
Amikacine	2	1	-
Gentamicine	2	1	-
Chinolones			
Norfloxacin	-	1	-
Ofloxacin	-	1	-
Pefloxacin	-	-	-

Tot slot dient vermeld dat:

- 2 laboratoria op basis van de andere resultaten cefotaxime resistent verklaarden zonder een feitelijke bepaling uit te voeren
- 2 laboratoria niet vermeldden welke techniek zij gebruiken hebben ter bepaling van de gevoeligheid aan één of meer antibiotica

Op de vraag of het een ESBL producer betrof, waren de antwoorden de volgende:

Ja	193	(93.7%)
Niet bekend	8	
Neen	4	
Geen antwoord	1	

Een opsplitsing naargelang de gebruikte methode is in volgende tabel te vinden:

Tabel 4.2.10. Antwoorden op de vraag of het een ESBL producer betrof naargelang de gebruikte techniek voor staal M/5111

Techniek	Antwoord			
	Ja	Neen	Niet bekend	Geen antwoord
Papieren schijfjes	35	-	1	-
Rosco tabletten	74	2	4	-
E test	3	-	-	-
Vitek 1	10	-	2	-
Vitek 2	44	1	-	-
ATB	16	1	1	-
Osiris	2	-	-	-
Phoenix	4	-	-	-
Sirscan	3	-	-	-
Mini Api	1	-	-	-
Niet vermeld	1	-	-	1
Totaal	193	4	8	1

Gezien de complexiteit van de ESBL problematiek, hebben wij, voor de 6 meest gebruikte technieken (papieren schijfjes, Rosco tabletjes, E test, Vitek 1, Vitek 2 en ATB) nagekeken in hoeverre de finale van de ruwe resultaten verschillen en welke wijzigingen uitgevoerd werden. Een overzicht wordt in volgende tabellen gegeven. Voor de verklaring van de «*» verwijzen we naar de voorgaande tabellen.

4.2.11. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor papieren schijfjes voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging									
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R	
													→ I	→ R	→ R	→ S	→ S	→ I/R	→ I/R	→ *	→ *	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	2	-	38	-	1	-	2	-	37	-										
Piperacilline-tazobactam	28	-	2	-	-	-	22	-	2	-	6	-		6								
Cefuroxime	-	-	3	-	35	-	-	-	1	-	37	-			2							
Cefotaxime	9	-	22	-	1	-	3	-	8	-	21	-		6	14							
Ceftazidime	-	-	4	-	-	-	-	-	4	-	-	-										
Ceftriaxone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
Cefepime	27	-	-	-	-	-	8	-	3	-	16	-	3	16								
Carbapenems																						
Imipenem	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-										
Meropenem	25	-	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-										
«Carbapenem»																						
Co-trimoxazole	-	-	-	-	41	-	-	-	-	-	41	-										
Amikacine	16	-	15	-	7	-	17	-	12	-	9	-			2	1						
Gentamicine	36	-	-	-	-	-	36	-	-	-	-	-										
Chinolones																						
Ciprofloxacin	-	-	6	-	20	-	-	-	6	-	20	-										
Levofloxacin	-	-	3	-	2	-	-	-	3	-	2	-										
Moxifloxacin	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-										
Norfloxacin	-	-	-	-	7	-	-	-	1	-	7	-										
Ofloxacin	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
Pefloxacin																						
«Chinolone»																						

Tabel 4.2.14. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de Vitek 1 voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
													→	→	→	→	→	→	→	→	→
													I	R	R	S	S	I/R	I/R	*	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	12	-									
Piperacilline-tazobactam	2	-	6	-	3	-	1	-	4	-	6	-	1		3						
Cefuroxime	-	-	1	-	11	-	-	-	1	-	11	-									
Cefotaxime	8	-	4	-	-	-	3	-	4	-	5	-	1	4	1						
Ceftazidime																					
Ceftriaxone																					
Cefepime	10	-	-	-	1	-	6	-	1	-	4	-	1	3							
Carbapenems																					
Imipenem	7	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-									
Meropenem	6	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-									
Co-trimoxazole	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	12	-									
Amikacine	11	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-									
Gentamicine	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	11	-									
Levofloxacin																					
Moxifloxacin																					
Norfloxacin																					
Ofloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-									
Pefloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-									
«Chinolone»																					

Tabel 4.2.15. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de Vitek 2 voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
													→	→	→	→	→	→	→	→	→
													I	R	R	S	S	I/R	I/R	*	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	43	-	-	-	-	-	43	-									
Piperacilline-tazobactam	41	-	3	-	-	-	11	-	26	-	6	-	25	5	1						
Cefuroxime	-	-	-	-	44	-	-	-	-	-	44	-									
Cefotaxime	43	-	1	-	-	-	1	-	28	-	15	-	27	15							
Ceftazidime																					
Ceftriaxone																					
Cefepime	43	-	1	-	-	-	21	-	14	-	9	-	13	9							
Carbapenems																					
Imipenem	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-									
Meropenem	39	-	-	-	-	-	39	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-									
Co-trimoxazole	1	-	-	-	43	-	1	-	-	-	43	-									
Amikacine	41	-	2	-	-	-	11	-	31	-	1	-	29	1							
Gentamicine	43	-	1	-	-	-	43	-	1	-	-	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	-	-	1	-	32	-	-	-	-	-	33	-			1						
Levofloxacin	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-									
Moxifloxacin																					
Norfloxacin	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-									
Ofloxacin	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	9	-									
Pefloxacin																					
«Chinolone»	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-									

Tabel 4.2.16. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de ATB bepaling voor staal M/5111 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging									
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S → I	S → R	I → R	I → S	R → S	S → I/R	I → I/R	S → *	R → *	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	20	-										
Piperacilline-tazobactam	15	-	-	-	3	-	14	-	1	-	3	-	1									
Cefuroxime	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	18	-										
Cefotaxime	11	-	2	-	2	-	4	-	-	-	11	-		7	2							
Ceftazidime																						
Ceftriaxone																						
Cefepime	16	-	-	-	1	-	6	1	-	-	10	1		9					1			
Carbapenems																						
Imipenem	10	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-										
Meropenem	8	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-										
«Carbapenem»	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-										
Co-trimoxazole	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-	19	-										
Amikacine	17	-	-	-	1	-	17	-	-	-	1	-										
Gentamicine	20	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-										
Chinolones																						
Ciprofloxacin	-	-	3	-	12	-	-	-	-	2	-	13	-									
Levofloxacin																						
Moxifloxacin																						
Norfloxacin	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-										
Ofloxacin	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-										
Pefloxacin	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-										
«Chinolone»	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-										

4.3. Cultuur M/5112

Aantal deelnemers = 206

Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid met meer dan 1 methode.

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid tegen meer dan één chinolone en/of carbapenem. 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 4.3.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	S	I/S	I	I/R	R	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	13	-	27	-	165	-
Piperacilline-tazobactam	70	-	72	-	25	-
Cefuroxime	14	-	12	-	171	-
Cefotaxime	83	-	57	1	23	1 ^a
Ceftazidime ¹	2	-	-	-	-	-
Ceftriaxone ²	7	-	2	-	3	-
Cefepime	155	-	5	-	7	-
Carbapenems						
Imipenem	58	-	1	-	-	-
Meropenem	127	-	1	-	-	-
«Carbapenem» ³	9	-	-	-	-	-
Co-trimoxazole	198	-	-	-	6	-
Amikacine	184	-	10	-	10	-
Gentamicine	177	-	9	-	1	-
Chinolones						
Ciprofloxacin	28	-	62	-	44	-
Levofloxacin	11	-	7	-	2	-
Moxifloxacin	-	-	-	-	2	-
Norfloxacin	-	-	3	-	7	-
Ofloxacin	6	-	16	-	14	-
Pefloxacin	-	-	-	-	5	-
«Chinolone» ⁴	1	-	3	-	2	-

¹ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan ceftazidime in plaats van cefotaxime.

² Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid aan ceftriaxone in plaats van cefotaxime.

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

⁴ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte chinolone niet.

^a Eén laboratorium verklaarde cefotaxime niet te antwoorden bij deze stam, doch volgende tekst te antwoorden aan de aanvragende geneesheer : " Het gebruik van 3^e generatie cefalosporines is afgeraden bij inducers".

Het in de tabellen 4.3.2. tot en met 4.3.9 weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

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 4.3.2. Bekomen diameters met de schijfjesmethode volgens NCCLS voor staal M/ 5112 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	32 (40)	10+20	10	6-18	-	1	40
Piperacilline-tazobactam	24 (30)	100+10	22	17-30	24	5	1
Cefuroxime	31 (38)	30	7	5-25	5	3	30
Cefotaxime	28 (32)	30	23	14-30	14	11	7
Ceftriaxone	4 (4)	30	18,5	16-21	1	2	1
Cefepime	23 (27)	30	32	21-40	24	-	3
Carbapenems							
Imipenem	11 (12)	10	25	21-32	12	-	-
Meropenem	22 (25)	10	27	15-32	24	1	-
Co-trimoxazole	25 (41)	1,25+23,75	27	6-33	39	-	2
Amikacine	34 (38)	30	18,5	14-24	32	6	-
Gentamicine	31 (36)	10	19	12-22	35	1	-
Chinolones							
Ciprofloxacin	23 (26)	5	16	10-20	-	18	8
Levofloxacin	5 (5)	5	15	13-16	-	4	1
Norfloxacin	3 (3)	10	15	13-16	-	1	2
Ofloxacin	6 (8)	5	14,5	12-15	1	5	2

Tabel 4.3.3. Bekomen diameters met de schijfjesmethode volgens ROSCO voor staal M/5112 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	70 (87)	30+15	18	14-26	13	24	50
Piperacilline-tazobactam	48 (62)	100+10	22	16-29	22	26	14
Cefuroxime	66 (82)	60	14	9-28	8	8	66
Cefotaxime	46 (61)	30	24	16-34	42	9	10
Ceftazidime	1 (1)	30	30	-	1	-	-
Ceftriaxone	6 (6)	30	20	13-28	4	-	2
Cefepime	57 (66)	30	31	13-40	62	-	4
Carbapenems							
Imipenem	17 (25)	15	28	19-30	24	1	-
Meropenem	40 (46)	10	32	25-37	46	-	-
«Carbapenem»	- (3)	-	-	-	3	-	-
Co-trimoxazole	68 (86)	5,2+240	36	10-41	83	-	3
Amikacine	67 (81)	40	24	17-30	18	3	-
Gentamicine	63 (72)	40	25	19-32	64	7	1
Chinolones							
Ciprofloxacin	45 (52)	10	20	12-23	25	14	13
Levofloxacin	12 (11)	5	18	11-20	8	2	1
Moxifloxacin	2 (2)	5	14,5	14-15	-	-	2
Norfloxacin	2 (3)	10	11,5	9-14	-	-	3
Ofloxacin	12 (17)	10	16	15-19	4	11	2
Pefloxacin	1 (1)	10	11	-	-	-	1
«Chinolone»	2 (2)	10	17,5	17-18	1	1	-

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

Tabel 4.3.4. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/5112 (*E. aerogenes*).

Antibioticum	Aantal resultaten	MIC (mg/l)											Resultaat			
		*	0,125	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 256	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	4	1						1	2					-	1	3
Piperacilline-tazobactam	6	1				1	2	1						4	1	1
Cefuroxime	5	1							1	1		1		-	-	5
Cefotaxime	7	2			2	1	1	1						4	2	1
Ceftazidime	8	4	4											8	-	-
Cefepime																
Carbapenems	3	1	2											3	-	-
Imipenem	2		2											2	-	-
Meropenem	3	1	2											3	-	-
Co-trimoxazole	5	1			2	1	1							5	-	-
Amikacine	5	1	2		1	1								5	-	-
Gentamicine																
Chinolones	6	1			5									-	1	5
Ciprofloxacin																

* MIC-waarde niet vermeld

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.3.5

Tabel 4.3.5. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Vitek 1					Vitek 2					
	Finaal resultaat			Meest vermelde verdunning	Aantal labs dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	Finaal resultaat			Meest vermelde verdunning	Aantal labs dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	
	S	I	R			S	I	R			*
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	12	≥ 32	8 (12)	-	-	42	-	≥ 32	33 (42)
Piperacilline-tazobactam	1	5	5	64	5 (11)	8	33	2	-	32	22 (43)
Cefuroxime	-	-	12	≥ 32	8 (12)	1	-	42	-	≥ 64	36 (43)
Cefotaxime	4	8	-	32	4 (12)	10	30	2	1 ^a	8	33 (43)
Cefepime	12	-	-	≤ 4	8 (12)	38	5	-	-	≤ 1	36 (43)
Carbapenems											
Imipenem	8	-	-	≤ 4	4 (8)	2	-	-	-	≤ 0,25 en 0,5	1 (2)
Meropenem	5	-	-	≤ 2	3 (5)	39	-	-	-	≤ 0,25	31 (39)
«Carbapenem»	1	-	-	≤ 4	1 (1)	3	-	-	-	≤ 0,25	3 (3)
Co-trimoxazole	12	-	-	≥ 10	8 (12)	41	-	2	-	≤ 20	35 (43)
Amikacine	11	-	-	≤ 2	8 (11)	41	1	-	-	≤ 2	34 (42)
Gentamicine	12	-	-	≤ 0,5	8 (12)	42	-	-	-	≤ 1	35 (42)
Chinolones											
Ciprofloxacin	2	2	7	≤ 4	4 (11)	-	19	13	-	2	15 (32)
Levofloxacin	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1 (1)
Norfloxacin	-	-	-	-	-	-	1	-	-	8	1 (1)
Ofloxacin	-	-	1	> 8	1 (1)	-	1	8	-	≥ 8	6 (9)
Pefloxacin	-	-	1	-	- (1)	-	-	-	-	-	-
«Chinolone»	-	-	-	-	-	-	1	2	-	≥ 4	2 (3)

^a Eén laboratorium verklaarde cefotaxime niet te antwoorden bij deze stam, doch volgende tekst te antwoorden aan de aanvragende geneesheer : « Het gebruik van 3^e generatie cefalosporines is afgeraden bij inducers».

In de meeste gevallen is de 'meest vermelde verdunning de enige die vermeld werd door de deelnemers; een aantal laboratoria vermeldten immers de gevonden verdunning niet. Uiteraard waren er laboratoria die één verdunning verschillend van de meest vermelde, gevonden hebben. In enkele gevallen werd een grotere afwijking gevonden :

- voor amikacine vond 1 laboratorium een verdunning 16 met Vitek 2
- voor co-trimoxazole vond 1 laboratorium een verdunning ≥ 320 met Vitek 2
- voor ciprofloxacin vond 1 laboratorium een verdunning < 0,5 met Vitek 1
- voor piperacilline-tazobactam vonden 9 laboratoria een verdunning 8 met Vitek 2; één laboratorium vond een verdunning ≤ 20 met Vitek 2
- voor cefotaxime vonden 2 deelnemers een verdunning 2 met Vitek 2 en vond 1 laboratorium een verdunning 8 met Vitek 2
- voor cefepime vond 1 deelnemer een verdunning ≤ 1 met Vitek 1

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.3.6. De meeste laboratoria antwoordden enkel het resultaat (S, I of R) en gaven geen waarden weer.

Tabel 4.3.6. Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat			
	S	I	I/R	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	20
Piperacilline-tazobactam	14	1	-	2
Cefuroxime	-	-	-	18
Cefotaxime	12	-	1	2
Cefepime	17	-	-	-
Carbapenems				
Imipenem	10	-	-	-
Meropenem	8	-	-	-
«Carbapenem»	1	-	-	-
Co-trimoxazole	19	-	-	-
Amikacine	18	-	-	-
Gentamicine	19	-	-	-
Chinolones				
Ciprofloxacin	-	11	-	5
Norfloxacin	-	1	-	1
Ofloxacin	-	-	-	2
Péfloxacin	-	-	-	2
«Chinolone»	-	1	-	-

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris, Phoenix en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.3.7. tot en met 4.3.9. De meeste laboratoria antwoordden enkel het resultaat (S, I of R) en gaven geen waarden weer.

Tabel 4.3.7. Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	2
Piperacilline-tazobactam	1	-	-
Cefuroxime	-	-	2
Cefotaxime	-	-	-
Ceftriaxone	1	-	-
Cefepime	1	-	-
Carbapenems			
Imipenem	1	-	-
Meropenem	1	-	-
Co-trimoxazole	2	-	-
Amikacine	2	-	-
Gentamicine	1	-	-
Chinolones			
Ciprofloxacin	-	-	1
Levofloxacin	-	1	-
Norfloxacin	-	-	1

Tabel 4.3.8. Resultaten bekomen met de Phoenix voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	4
Piperacilline-tazobactam	-	1	3
Cefuroxime	-	-	4
Cefotaxime	-	-	2
Ceftazidime	1	-	-
Cefepime	3	-	-
Carbapenems			
Meropenem	4	-	-
Co-trimoxazole	4	-	-
Amikacine	4	-	-
Gentamicine	4	-	-
Chinolones			
Ciproflaxine	1	1	1
Levofloxacin	1	-	-

Tabel 4.3.9. Resultaten bekomen met de Sirscan voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	1	3
Piperacilline-tazobactam	1	2	-
Cefuroxime	-	-	3
Cefotaxime	1	1	-
Ceftriaxone	1	-	-
Cefepime	3	-	-
Carbapenems			
Meropenem	3	-	-
Co-trimoxazole	3	-	-
Amikacine	3	-	-
Gentamicine	2	1	-
Chinolones			
Levofloxacin	1	-	-
Ofloxacin	1	-	-
Pefloxacin	-	-	1

Tot slot dient vermeld dat:

- 1 laboratorium op basis van de andere resultaten cefotaxime resistent verklaarde zonder een feitelijke bepaling uit te voeren ;
- twee laboratoria niet vermeldden welke techniek zij gebruikt hebben ter bepaling van de gevoeligheid aan één of meer antibiotica.

Op de vraag of het een ESBL producer betrof, waren de antwoorden de volgende:

Neen	175	(94.7%)
Ja	19	
Niet bekend	10	
Geen antwoord	2	

Een opsplitsing naargelang de gebruikte methode is in volgende tabel te vinden

Tabel 4.3.10. Antwoorden op de vraag of het een ESBL producer betrof naargelang de gebruikte techniek voor staal M/5112.

Techniek	Antwoord			
	Ja	Neen	Niet bekend	Geen antwoord
Papieren schijfjes	5	28	3	-
Rosco tabletten	3	76	1	-
E test	-	3	-	-
Vitek 1	-	10	2	-
Vitek 2	9	35	1	-
ATB	1	14	2	1
Osiris	1	-	1	-
Phoenix	-	4	-	-
Sirscan	-	3	-	-
Mini Api	-	1	-	-
Niet vermeld	-	1	-	1
Totaal	19	175	10	2

Gezien de complexiteit van de problematiek, hebben wij, voor de 6 meest gebruikte technieken (papieren schijfjes, Rosco tabletjes, E test, Vitek 1, Vitek 2 en ATB) nagekeken in hoeverre de finale van de ruwe resultaten verschillen en welke wijzigingen uitgevoerd werden. Een overzicht wordt in volgende tabellen gegeven. Voor de verklaring van de « * » verwijzen we naar de voorgaande tabellen.

4.3.11. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor papieren schijfjes voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat							Finaal resultaat							Wijziging							
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R	
														→ I	→ R	→ R	→ S	→ S	→ I/R	→ I/R	→ *	→ *
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	1	-	39	-	-	-	1	-	39	-										
Piperacilline-tazobactam	24	-	5	-	1	-	24	-	5	-	1	-										
Cefuroxime	6	-	3	-	29	-	5	-	3	-	30	-		1								
Cefotaxime	18	-	13	-	1	-	14	-	11	-	7	-		4	2							
Ceftazidime																						
Ceftriaxone	1	-	3	-	-	-	1	-	2	-	1	-			1							
Cefepime	27	-	-	-	-	-	24	-	-	-	3	-		3								
Carbapenems																						
Imipenem	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-										
Meropenem	24	-	1	-	-	-	24	-	1	-	-	-										
«Carbapenem»																						
Co-trimoxazole	39	-	-	-	2	-	39	-	-	-	2	-										
Amikacine	31	-	7	-	-	-	32	-	6	-	-	-					1					
Gentamicine	35	-	1	-	-	-	35	-	1	-	-	-										
Chinolones																						
Ciprofloxacin	-	-	19	-	7	-	-	-	18	-	8	-										
Levofloxacin	-	-	4	-	1	-	-	-	4	-	1	-										
Moxifloxacin																						
Norfloxacin	-	-	2	-	1	-	-	-	1	-	2	-										
Ofloxacin	1	-	5	-	2	-	1	-	5	-	2	-										
Pefloxacin																						
«Chinolone»																						

Tabel 4.3.12. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor Rosco tabletten voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	I	R	R	S	S	I/R	I/R	I/R	*	*	I	R	R	S	S	I/R	I/R	I/R	*	*	
Amoxicilline-clavulaanzuur	21	-	42	-	24	-	13	-	24	-	50	-		8	18						
Piperacilline-tazobactam	25	-	28	-	9	-	22	-	26	-	14	-	1	2	3						
Cefuroxime	8	-	10	-	64	-	8	-	8	-	66	-			2						
Cefotaxime	47	-	11	-	3	-	42	-	9	-	10	-		5	2						
Ceftazidime	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-									
Ceftriaxone	4	-	-	-	2	-	4	-	-	-	2	-									
Cefepime	64	-	1	-	1	-	62	-	-	-	4	-		2	1						
Carbapenems																					
Imipenem	24	-	1	-	-	-	24	-	1	-	-	-									
Meropenem	46	-	-	-	-	-	46	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-									
Co-trimoxazole	84	-	-	-	2	-	83	-	-	-	3	-		1							
Amikacine	78	-	3	-	-	-	78	-	3	-	-	-									
Gentamicine	64	-	7	-	1	-	64	-	7	-	1	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	25	-	14	-	13	-	25	-	14	-	13	-									
Levofloxacin	10	-	1	-	-	-	8	-	2	-	1	-	1	1							
Moxifloxacin	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-									
Norfloxacin	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-									
Ofloxacin	4	-	11	-	2	-	4	-	11	-	2	-									
Pefloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-									
«Chinolone»	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-									

Tabel 4.3.13. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de E test voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	I	R	R	S	S	I/R	I/R	I/R	*	*	I	R	R	S	S	I/R	I/R	I/R	*	*	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	1	-	3	-	-	-	1	-	3	-									
Piperacilline-tazobactam	4	-	1	-	1	-	4	-	1	-	1	-									
Cefuroxime	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	5	-									
Cefotaxime	5	-	1	-	1	-	4	-	2	-	1	-	1								
Ceftazidime																					
Ceftriaxone																					
Cefepime	8	-	-	-	-	-	7	-	-	-	1	-		1							
Carbapenems																					
Imipenem	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-									
Meropenem	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»																					
Co-trimoxazole	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-									
Amikacine	5	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-									
Gentamicine	5	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	-	-	5	-	1	-	-	-	5	-	1	-									
Levofloxacin																					
Moxifloxacin																					
Norfloxacin																					
Ofloxacin																					
Pefloxacin																					
«Chinolone»																					

Tabel 4.3.14. Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de Vitek 1 voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
													→	→	→	→	→	→	→	→	→
													I	R	R	S	S	I/R	I/R	*	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	12	-									
Piperacilline-tazobactam	1	-	10	-	-	-	1	-	5	-	5	-			5						
Cefuroxime	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	12	-									
Cefotaxime	5	-	7	-	-	-	4	-	8	-	-	-	1								
Ceftazidime																					
Ceftriaxone																					
Cefepime	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-									
Carbapenems																					
Imipenem	8	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-									
Meropenem	5	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-									
Co-trimoxazole	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-									
Amikacine	11	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-									
Gentamicine	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	2	-	2	-	7	-	2	-	2	-	7	-									
Levofloxacin																					
Moxifloxacin																					
Norfloxacin																					
Ofloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-									
Pefloxacin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-									
«Chinolone»																					

Tabel 4.3.15 Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de Vitek 2 voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging								
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R
													→	→	→	→	→	→	→	→	→
													I	R	R	S	S	I/R	I/R	*	*
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	2	-	40	-	-	-	-	-	42	-									
Piperacilline-tazobactam	17	-	26	-	-	-	8	-	33	-	2	-	8	1	1						
Cefuroxime	1	-	-	-	42	-	1	-	-	-	42	-									
Cefotaxime	42	-	1	-	-	-	10	-	30	-	2	1	29	2						1	
Ceftazidime																					
Ceftriaxone																					
Cefepime	43	-	-	-	-	-	38	-	5	-	-	-	5								
Carbapenems																					
Imipenem	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-									
Meropenem	39	-	-	-	-	-	39	-	-	-	-	-									
«Carbapenem»	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-									
Co-trimoxazole	42	-	-	-	1	-	41	-	-	-	2	-		1							
Amikacine	42	-	-	-	-	-	41	-	1	-	-	-	1								
Gentamicine	42	-	-	-	-	-	42	-	-	-	-	-									
Chinolones																					
Ciprofloxacin	-	-	20	-	12	-	-	-	19	-	13	-			1						
Levofloxacin	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-									
Moxifloxacin																					
Norfloxacin	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-									
Ofloxacin	-	-	1	-	8	-	-	-	1	-	8	-									
Pefloxacin																					
«Chinolone»	-	-	1	-	2	-	-	-	1	-	2	-									

Tabel 4.3.16 Vergelijking ruw en finaal resultaat voor de ATB bepaling voor staal M/5112 (*E. aerogenes*)

Antibioticum	Ruw resultaat						Finaal resultaat						Wijziging									
	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S/I	I	I/R	R	*	S	S	I	I	R	S	I	S	R	
													→	→	→	→	→	→	→	→	→	
													I	R	R	S	I	I/R	I/R	*	*	
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	20	-										
Piperacilline-tazobactam	14	-	1	-	2	-	14	-	1	-	2	-										
Cefuroxime	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	18	-										
Cefotaxime	13	-	-	-	2	-	12	-	-	1	2	-							1			
Ceftazidime																						
Ceftriaxone																						
Cefepime	17	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	1										
Carbapenems																						
Imipenem	10	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-										
Meropenem	8	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-										
«Carbapenem»	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-										
Co-trimoxazole	19	-	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-										
Amikacine	18	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-										
Gentamicine	19	-	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-										
Chinolones																						
Ciprofloxacin	-	-	10	-	6	-	-	-	-	11	-	5	-						1			
Levofloxacin																						
Moxifloxacin																						
Norfloxacin	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-									
Ofloxacin	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	-									
Pefloxacin	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	-									
«Chinolone»	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									

V. PARASITOLOGIE

5.1 De monsters

Er werden 2 geformaliseerde fecessuspensies verstuurd: P/5149 en P/5150.
Er namen 198 laboratoria deel aan deze enquête.
De monsters waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

P/5149: Diarree bij een 27-jarige HIV-positieve patiënt.

P/5150: Een 30-jarige vrouw meldt zich bij na terugkeer uit Ethiopië bij haar geneesheer met klachten van abdominale last, diarree, nausea en anorexie.

Staal P/5149 bevatte oöcysten van *Cryptosporidium parvum*.

Staal P/5150 bevatte eieren van *Taenia* sp. + cysten van *Entamoeba hartmanni*.

5.2 Staal P/5149

5.2.1 Resultaten

De 198 laboratoria leverden 206 antwoorden in. Zeven laboratoria antwoordden «Afwezigheid van parasieten», 183 laboratoria antwoordden één parasiet en 8 antwoordden 2 parasieten.
De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.2.2. Resultaten voor staal P/5149

Parasiet	Aantal
<i>Cryptosporidium parvum</i>	189
<i>Entamoeba histolytica</i>	3
<i>Blastocystis hominis</i>	2
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	2
<i>Chilomastix mesnili</i>	1
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	1
<i>Schistosoma japonicum</i>	1
Afwezigheid van parasieten	7
Totaal	206

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Cryptosporidium parvum* worden in volgende tabel weergegeven.

Tabel 5.2.2. Evolutiestadia voor *Cryptosporidium parvum* voor staal P/5149

Evolutiestadia	Aantal laboratoria
Oöcyste	157
Cyste	29
Ei	1
Vegetatieve vorm	1
Niet gepreciseerd	1
Totaal	189

Niet alle laboratoria vermeldden het aantal waargenomen cryptosporidia. Zeven vermeldden geen aantal; 1 laboratorium vermeldde «zeldzaam», 3 laboratoria vermeldden «veel» (in sommige gevallen uitgedrukt onder vorm van «+»). Eén laboratorium vermeldde geen kwantitatief antwoord te kunnen verstrekken aangezien de aanwezigheid van *C. parvum* vastgesteld werd met behulp van antige detectie via een enzymatische methode. Van de 177 laboratoria die een aantal vermeld hebben, hebben er negen «<1» geantwoord en één «>10». Voor de 167 andere worden mediaan, minimum en maximum in volgende tabel weergegeven.

Tabel 5.2.3. Mediaan, minimum en maximum voor *Cryptosporidium parvum* voor staal P/5149

Mediaan	Minimum	Maximum
3	0,2	30

5.2.2 Commentaar

189 laboratoria van de 198 vinden *Cryptosporidium* in dit staal. Dit is een zeer goed resultaat; 6 laboratoria vinden ook andere parasieten in dit monster en 7 laboratoria vinden geen parasieten. Aanwezigheid van andere (zeer zeldzame) parasieten in een fecesmonster is nooit met 100 % zekerheid uit te sluiten maar elk monster wordt wel vooraf door alle experts gecontroleerd en in dit monster werden geen andere parasieten dan *Cryptosporidium* gevonden.

We merken op dat er nog steeds slordig gebruik wordt gemaakt van de codes voor het aangeven van de evolutiestadia. Aanwezigheid van oöcysten van *Cryptosporidium* was het correcte antwoord voor het evolutiestadium.

5.2.3 Bespreking van de parasiet *Cryptosporidium*

(zie globaal rapport Microbiologie / Serologie / Parasitologie Enquête 03.2001 blz. 17)

5.2.3.1 Parasitologische diagnose

(zie globaal rapport Microbiologie / Serologie / Parasitologie Enquête 03.2001 blz. 18).

Opmerkingen:

- a. Bij de kleuringen willen we nog de eenvoudige methode volgens Heine (5) toevoegen. Een druppel feces suspensie of een druppel sediment van een concentratie wordt gemengd met een druppel carbolfuchsine en op een draagglaasje uitgestreken. De achtergrond kleurt volledig roze tot paars terwijl de oöcysten van *Cryptosporidium* kleurloos blijven en refractiele eigenschappen vertonen (afbeelding 5.2.1. & 5.2.2).

- b. In sommige referentielaboratoria heeft men ook de PCR ingevoerd. Uit verschillende studies blijkt dat op gebied van gevoeligheid en specificiteit voor de routinediagnose de immunologische antigeendetectie ruimschoots volstaat (3).

5.2.3.2 Immunologische diagnose door opsporing van parasitaire antigenen in de stoelgang

Overzicht recente literatuur :

Microscopisch parasitair onderzoek is zeer arbeidsintensief en vereist ook goed getrainde medische laboratoriumtechnologen.

Als alternatief werden antigeendetectie testen ontwikkeld, gebruik makend van directe fluorescentie technieken (DFA), immuno-enzymatische testen (EIA) en zeer recent snelle dipstick testen.

In de literatuur vindt men tal van rapporten die melding maken van een zeer goede specificiteit en een gevoeligheid die hoger ligt dan deze van de microscopie .

De directe immunofluorescentietest spoort intacte organismen op door middel van fluoresceïne-gemerkte monoclonale antistoffen gericht tegen membraan antigenen van de *Cryptosporidium* oöcyste. De gevoeligheid van de DFAs en de EIAs wordt door verschillende auteurs gerapporteerd tussen 89 en 100 %, en de specificiteit van 91 tot 100% (1, 2, 3, 4).

Resultaten verkregen in ons laboratorium

In ons laboratorium werd gedurende de periode 1997-2001 op 5.723 stoelgangmonsters een parasitologisch onderzoek en een ELISA CSA uitgevoerd. (CSA= *Cryptosporidium* specifiek antigeen).

In 4.812 feces monsters van de 5.723 werden geen parasieten gevonden en in 849 monsters werden parasieten gevonden, andere dan *Cryptosporidium*.

52 Monsters van de 5.723 werden positief bevonden voor *Cryptosporidium* aan de hand van microscopisch onderzoek, microscopisch onderzoek dat nog steeds de gouden standaard is.

Onderstaande vierveldentabel geeft een overzicht van de microscopische en ELISA resultaten :

		Microscopisch onderzoek		
		+	-	Totaal
ELISA <i>Cryptosporidium</i>	+	50	22	72
	-	2	5.649	5.651
Totaal		52	5.671	5.723

Gevoeligheid en specificiteit t.o.v. de microscopie:

Gevoeligheid: 96,1 % (95% betrouwbaarheidsinterval 90,2-100%)

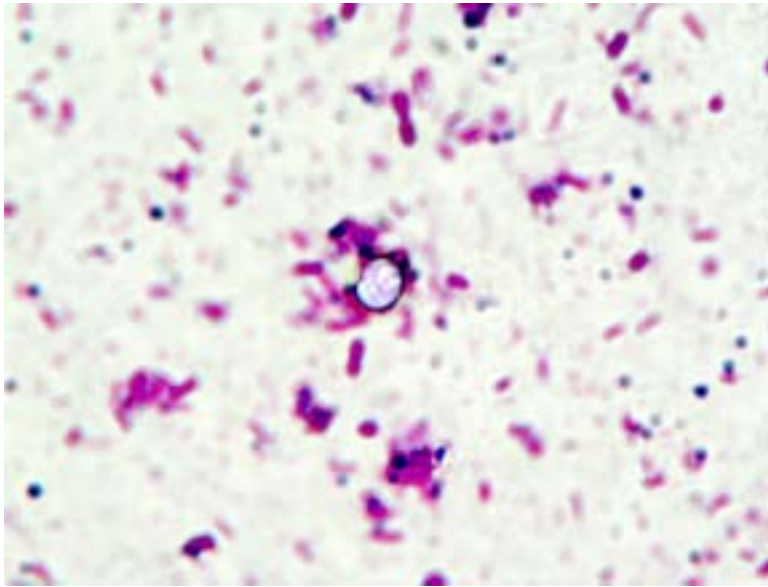
Specificiteit: 99,6% (95% betrouwbaarheidsinterval 99,4-99,8 %)

OPMERKINGEN

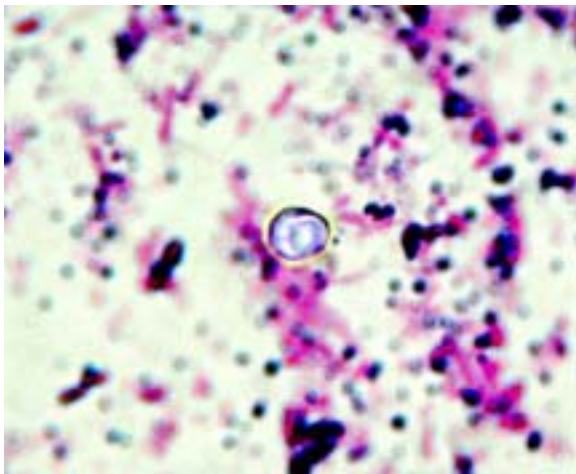
1. Wanneer we microscopie als gouden standaard even ter zijde laten, merken we op dat de ELISA 22 positieve resultaten geeft die negatief zijn in microscopie. Zijn dit allemaal vals positieven? Of is de ELISA toch gevoeliger dan microscopie?
Op basis van klinische gegevens van deze patiënten blijkt een *Cryptosporidium* infectie mogelijk te zijn. Maar in tegenstelling tot de *Giardia* specifieke antigeentest zijn reeds verschillende studies gerapporteerd waar heel wat vals positieve resultaten werden gevonden en waar in sommige gevallen de test (tijdelijk) van de markt werd teruggetrokken
Onze resultaten zijn vergelijkbaar met de literatuurgegevens die met de betere EIAs tot 40 % meer gevallen detecteren dan met het klassieke microscopische onderzoek.
2. Het is van groot belang de richtlijnen van de fabrikant te volgen i.v.m. het gebruik van verse of gefixeerde stoelgang. Ook de aard van de fixator speelt een grote rol!
Onze ondervinding met de ELISA-CSA toont aan dat we zonder problemen een vers monster kunnen bewaren gedurende 1 week en een monster gefixeerd met 10 % formol gedurende 3 maanden bij een temperatuur van 2°-8°C.

Tony Vervoort, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen

Figuur 5.2.1. *Cryptosporidium* in stoelgang (kleuring volgens Heine)



Figuur 5.2.2. *Cryptosporidium* in stoelgang (kleuring volgens Heine)



REFERENTIES

1. Garcia, L.S., and R.Y. Shimuzu, 1997. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *J. Clin. Microbiol.* 35:1526-1529.
2. Zimmerman, S.K., and C.A. Needham, 1995. Comparison of conventional stool concentration and preserved-smear methods with Merifluor *Cryptosporidium/Giardia* direct immunofluorescence assay and ProSpecT *Giardia* EZ microplate assay for detection of *Giardia lamblia*. *J. Clin. Microbiol.* 33:1942-1943.
3. Bialek, R., Binder, N., Dietz, K. et al. 2002. Comparison of fluorescence, antigen and PCR assays to detect *Cryptosporidium parvum* in fecal specimens. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 43 (4): 283-288.
4. Johnston, S.P., Ballard, M.M., Beach, M.J. et al. 2003. Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J. Clin. Microbiol.* 38: 393-394.
5. Heine, J. and Boch, J. 1981. Kryptosporidien-Infektionen beim Kalb. Nachweis, Vorkommen und experimentelle Übertragung. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 94(15): 289-92.

5.3 Staal P/5150

5.3.1 Resultaten

De 198 laboratoria leverden 338 antwoorden in. 78 laboratoria antwoordden één parasiet, 100 antwoordden 2 parasieten en 20 antwoordden 3 parasieten.

De parasieten worden in onderstaande tabel weergegeven :

Parasiet	Aantal
<i>Taenia species</i>	114
<i>Taenia saginata</i>	67
<i>Taenia solium</i>	9
<i>Entamoeba hartmanni</i>	44
<i>Endolimax nana</i>	35
<i>Blastocystis hominis</i>	26
<i>Entamoeba histolytica</i>	18
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	10
<i>Entamoeba species</i>	4
<i>Giardia lamblia</i>	3
<i>Entamoeba coli</i>	2
<i>Chilomastix mesnili</i>	1
<i>Entamoeba dispar</i>	1
<i>Entamoeba gingivalis</i>	1
<i>Hymenolepis nana</i>	1
<i>Schistosoma haematobium</i>	1
<i>Schistosoma intercalatum</i>	1
Totaal	338

Gezien de stalen enkel de eitjes van de *Taenia* sp. bevatten (en geen proglottiden), was het onmogelijk een onderscheid te maken tussen *T. saginata* en *T. solium*. Het probleem hierbij was dat in de codelijst voor parasitologie, er slechts codes voor *T. saginata* en *T. solium* voorzien waren en niet voor *Taenia species*; dit euvel zal in een nieuwe versie van de codes verholpen worden. Voor deze enquête kunnen echter zowel de antwoorden *Taenia* sp., *T. saginata* en *T. solium* aanvaard worden. Er dient vermeld dat een aantal laboratoria toch expliciet de species vermeldde (zo verklaarde één laboratorium zich uit te spreken voor *T. saginata* op basis van de geografische informatie).

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

Tabel 5.3.2. Combinatie van 2 parasieten geantwoord voor staal P/5150

Combinatie van parasieten	Aantal
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. hartmanni</i>	23
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. nana</i>	14
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. histolytica</i>	7
<i>Taenia</i> sp.+ <i>B. hominis</i>	5
<i>Taenia</i> sp.+ <i>C. cayetanensis</i>	4
<i>Taenia</i> sp.+ <i>Entamoeba</i> sp.	2
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. coli</i>	1
<i>Taenia</i> sp.+ <i>G. lamblia</i>	1
<i>Taenia</i> sp.+ <i>H. nana</i>	1
<i>T. saginata</i> + <i>E. hartmanni</i>	10
<i>T. saginata</i> + <i>E. nana</i>	6
<i>T. saginata</i> + <i>C. cayetanensis</i>	5
<i>T. saginata</i> + <i>E. histolytica</i>	4
<i>T. saginata</i> + <i>B. hominis</i>	1
<i>T. saginata</i> + <i>C. mesnili</i>	1
<i>T. saginata</i> + <i>E. coli</i>	1
<i>T. saginata</i> + <i>Entamoeba</i> sp.	1
<i>T. saginata</i> + <i>G. lamblia</i>	1
<i>T. solium</i> + <i>E. histolytica</i>	5
<i>T. solium</i> + <i>B. hominis</i>	1
<i>T. solium</i> + <i>G. lamblia</i>	1
<i>E. hartmanni</i> + <i>B. hominis</i>	2
<i>E. gingivalis</i> + <i>S. intercalatum</i>	1
<i>E. nana</i> + <i>S. haematobium</i>	1
<i>C. cayetanensis</i> + <i>B. hominis</i>	1
Totaal	100

Tabel 5.3.3. Combinatie van 3 parasieten geantwoord voor staal P/5150

Combinatie van parasieten	Aantal
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. hartmanni</i> + <i>B. hominis</i>	4
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. hartmanni</i> + <i>E. nana</i>	1
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. nana</i> + <i>B. hominis</i>	3
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. histolytica</i> + <i>B. hominis</i>	1
<i>Taenia</i> sp.+ <i>E. histolytica</i> + <i>E. nana</i>	1
<i>Taenia</i> sp.+ <i>Entamoeba</i> sp. + <i>B. hominis</i>	1
<i>T. saginata</i> + <i>E. nana</i> + <i>B. hominis</i>	4
<i>T. saginata</i> + <i>E. nana</i> + <i>E. hartmanni</i>	2
<i>T. saginata</i> + <i>E. hartmanni</i> + <i>B. hominis</i>	1
<i>T. saginata</i> + <i>E. dispar</i> + <i>B. hominis</i>	1
<i>T. solium</i> + <i>E. nana</i> + <i>B. hominis</i>	1
Totaal	20

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Taenia* spp. en *Entamoeba hartmanni* worden in volgende tabellen weergegeven. Er dient vermeld dat twee laboratoria twee stadia voor *Taenia* sp. vermeldden, één laboratorium twee stadia voor *T. saginata* en één laboratorium twee stadia voor *E. hartmanni*.

Tabel 5.3.4. Evolutiestadia voor *Taenia spp.* voor staal P/5150

Evolutiestadium	Aantal
<i>Taenia sp.</i>	
Ei	110
Embryofoor	5
Niet gespecificeerd	1
Totaal <i>Taenia sp.</i>	116
<i>Taenia saginata</i>	
Ei	66
Embryofoor	1
Proglottide	1
Totaal <i>Taenia saginata</i>	68
<i>Taenia solium</i>	
Ei	8
Embryofoor	1
Totaal <i>Taenia solium</i>	9

Tabel 5.3.5. Evolutiestadia voor *Entamoeba hartmanni* voor staal P/5150

Evolutiestadium	Aantal
Cyste	44
Vegetatieve vorm	1
Totaal	45

Niet alle laboratoria vermeldden het aantal waargenomen parasieten. Voor *Taenia* species vermeldden twee laboratoria geen aantal; 1 laboratorium vermeldde «zeldzame». Van de 113 laboratoria die een aantal vermeld hebben, hebben er drie « <1 » geantwoord. Voor de 110 andere worden mediaan, minimum en maximum in volgende tabel weergegeven.

Voor *T. saginata* vermeldde één laboratorium geen aantal; 1 laboratorium vermeldde «enkele». Van de 66 laboratoria die een aantal vermeld hebben, hebben er twee « <1 » geantwoord. Voor de 64 andere worden mediaan, minimum en maximum in volgende tabel weergegeven.

Voor *T. solium* vermeldden de 9 laboratoria het aantal. Eén antwoordde « <1 ». Voor de 8 andere worden mediaan, minimum en maximum in volgende tabel weergegeven.

Tabel 5.3.6. Mediaan, minimum en maximum voor *Taenia spp.* voor staal P/5150

	Mediaan	Minimum	Maximum
<i>Taenia spp.</i>	5	0,01	50
<i>T. saginata</i>	6	1	25
<i>T. solium</i>	3,5	2	16

Voor *E. hartmanni* vermeldde één laboratorium «zeldzaam». Van de 44 resultaten waarvoor het aantal vermeld werd, zijn er vier antwoorden « <1 » en één antwoord « >100 ». Voor de 39 andere worden mediaan, minimum en maximum in volgende tabel weergegeven.

Tabel 5.3.7. Mediaan, minimum en maximum voor *Entamoeba hartmanni* voor staal P/5150

Mediaan	Minimum	Maximum
1	0,2	5

5.3.2 Commentaar

Dit staal bevatte eitjes van *Taenia* sp. (fig. 5.3.7.) en eveneens maar in kleiner aantal, zodat ze niet in alle preparaten terug te vinden waren, cysten van *Entamoeba hartmanni* (fig. 5.3.8.).

Taeniae: *Taenia saginata* et *Taenia solium*

Diverse intestinale lintwormen komen voor bij de mens. Naast de kleinere soorten (2 tot 4 cm, voornamelijk *Hymenolepis nana*) zijn er de grote lintwormen (meer dan één meter, en soms tot meer dan tien meter lang): de vislintworm (*Diphyllobothrium latum*; ei in fig. 5.3.9.), de runderlintworm (*Taenia saginata*) en de varkenslintworm (*Taenia solium*). In België is de runderlintworm (*T. saginata*) steeds endemisch en wordt *H. nana* af en toe aangetroffen als importpathologie ondermeer bij adoptiekinderen. In Azië beschreef men recent een derde species, *Taenia asiatica*, met het uitzicht van *T. saginata* maar met het varken als tussengastheer (3).

Cyclus

De mens besmet zich door het eten van rauw of onvoldoende verwarmd runder- of varkensvlees dat cysticercen bevat (2, 4, 6). Besmetting met *T. saginata* kan naast het rund ondermeer worden aangetroffen bij buffels, giraffen en lamas (4). Het vlees van varkens maar ook van everzwijnen kan besmet zijn met *T. solium* (2, 4). De volwassen worm (er is er gewoonlijk maar één, maar er kunnen er meerdere zijn; *vers solitaire* in het Frans) leeft in de dunne darm van de mens. De volwassen worm bestaat uit drie delen: een scolex ter grootte van een speldekop voor de aanhechting, een korte hals en een lichaam of strobila bestaande uit een ketting van segmenten of proglottiden. *T. saginata* en *T. solium* zijn hermafrodiete wormen. De rijpe proglottiden migreren naar de buitenwereld: één voor één voor *T. saginata*, en gewoonlijk in groepjes en via de feces voor *T. solium*. Deze proglottiden van *T. saginata* worden soms aangetroffen in het linnen. De eitjes verlaten deze proglottiden gewoonlijk in de buitenwereld zodat de aanwezigheid van eitjes in de stoelgang eerder uitzonderlijk is.

Pathogeen vermogen

De intestinale lintwormen veroorzaken gewoonlijk heel weinig last. De mens kan eveneens als tussengastheer fungeren voor *T. solium* door de inname van eitjes van *T. solium*, die eventueel kunnen afkomstig zijn van een andere besmette persoon. Deze humane cysticercose (*la drerie humaine* in het Frans) is een ernstige aandoening zeker als de cysten in het centrale zenuwstelsel (neurocysticercose) of in het hart aanwezig zijn (4). *T. solium* komt niet voor bij orthodoxe joden en moslims (6).

Diagnose

Gezien de mogelijkheid van humane cysticercose zal men zeer voorzichtig zijn bij het manipuleren van stalen voor onderzoek. De diagnose wordt gesteld door het vinden van de typische graviede proglottiden (5 à 7 mm op 15 à 20 mm voor *T. saginata*, fig 5.3.1.) in de stoelgang of op het linnen, en soms door de aanwezigheid van typische eitjes in de stoelgang (1, 2, 4). De eitjes van *T. saginata*, *T. solium*, *Multiceps* spp. en *Echinococcus* spp. zijn identisch (31-43 µm) (2). Deze eitjes kunnen soms nog omgeven zijn door een dunne hyalijne schaal (fig. 5.3.6.) en bevatten zes haakjes (de hexacanth larve; fig 5.3.7.). Het onderscheid tussen *T. saginata* en *T. solium* kan worden gemaakt op basis van het uitzicht van de proglottiden en van de scolex (na uitdrijving van de gehele worm) (tabel 5.3.8.; fig. 5.3.2., 5.3.3., 5.3.4., 5.3.5.). Proglottiden kunnen worden opgeklaard in ijsazijn. Na platdrukken tussen twee draagglasjes kan men in schuin licht en eventueel met een vergrootglas de typische vertakkingen van de uterus onderscheiden. Deze vertakkingen kunnen ook worden gevisualiseerd door het opspuiten van Chinese inkt. Slaagt men er niet in om met zekerheid een proglottide te identificeren dan is het redelijk om voor een infectie, die opgedaan werd in ons land, *Taenia* presumptief *saginata* te antwoorden. Ook moleculaire identificatiemethodes werden ontwikkeld. *T. solium* komt steeds voor in Latijns Amerika, Azië, Oostelijk Afrika en delen van Oceanië (2, 4).

Behandeling

Voor de intestinale wormen, zowel *T. saginata* als *T. solium*, worden niclosamide (en praziquantel) aanbevolen (2, 4, 5). De dosis niclosamide bedraagt voor een volwassene 4 tabletten van 500 mg in één gift (4), of 1000 mg (2 tabletten) gevolgd door een tweede dosis van 1000 mg (2 tabletten) een uur later (5). Ernstige cysticercose wordt gewoonlijk behandeld door heelkunde, indien mogelijk, en antihelmintica (4).

Tabel 5.3.8. Vergelijking tussen *Taenia saginata* en *Taenia solium* (1, 2, 4, 6).

	<i>Taenia saginata</i>	<i>Taenia solium</i>
Geografische verspreiding	Kosmopoliet	Afrika, Azië, Latijns Amerika
Lengte van de worm	4-10 (25) m	2-8 m
Scolex	4 zuignappen	4 zuignappen + rostellum (krans met haakjes)
Aantal proglottiden	tot 1000 à 2000	< 1000
Graviede proglottide	15-20 mm op 5-7 mm	10-15 mm op 5-7 mm
Vertakkingen van de uterus in de proglottiden	18 (15-20) laterale takken	9 (7-13) laterale takken
Levensduur van de worm	5-20 jaar en meer	5-20 jaar en meer
Tussengastheer	rund, buffel, lama, giraf ...	varken, everzwijn, mens...

Marc Lontie, MCH Leuven en Kris Vernelen, WIV, Brussel

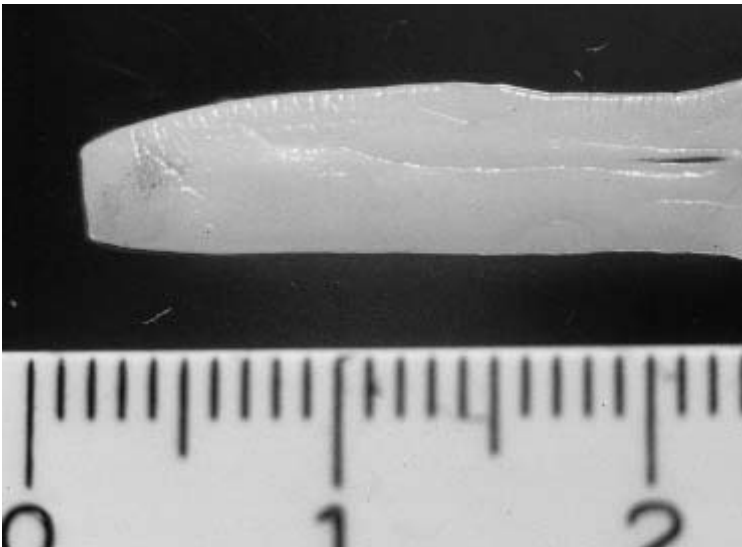


Fig. 5.3.1. Het proglottide van *Taenia saginata* is ongeveer 2 cm lang (ongekleurd).



Fig. 5.3.2. Proglottide van *Taenia saginata*: vertoont multipele vertakkingen van de uterus.



Fig. 5.3.3. Proglottide van *Taenia solium*: vertoont minder vertakkingen van de uterus dan *T. saginata*.



Fig. 5.3.4. Scolex van *Taenia saginata* met vier zuignappen.

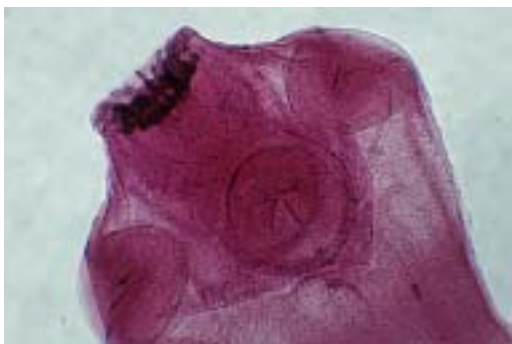


Fig. 5.3.5. Scolex van *Taenia solium* met vier zuignappen en een krans met haakjes (rostellum).



Fig. 5.3.6. Eitje van *Taenia* sp. omgeven door de hyalijne membraan (ongekleurd).



Fig. 5.3.7. Eitje van *Taenia* sp. met verschillende goed zichtbare haakjes (staal 5150).

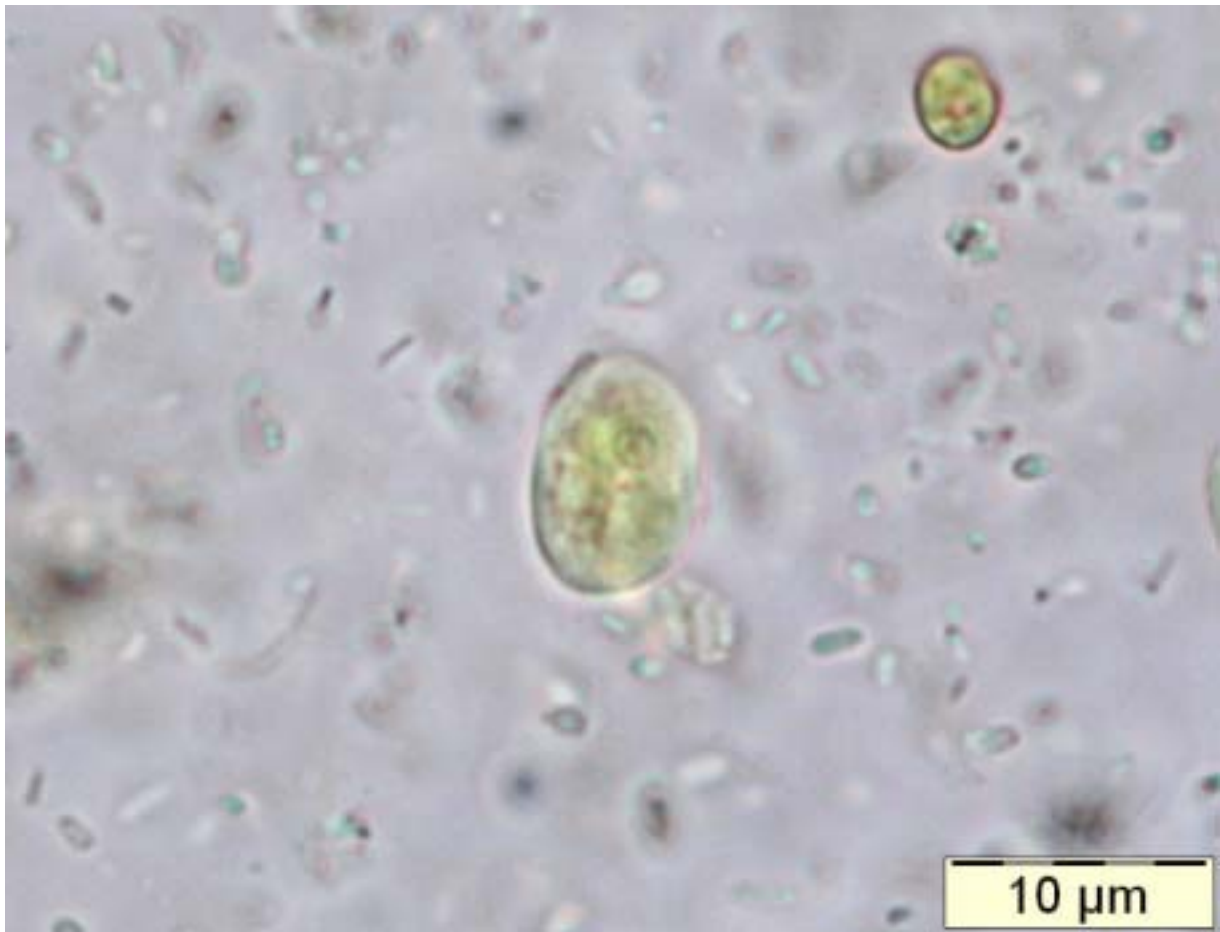


Fig. 5.3.8. Cyste van *Entamoeba hartmanni* (staal 5150, lugolkleuring).



Fig. 5.3.9. Ei (58-75 μm op 40-50 μm) van *Diphyllobothrium latum* met operculum onderaan en knop aan de overzijde (ongekleurd).

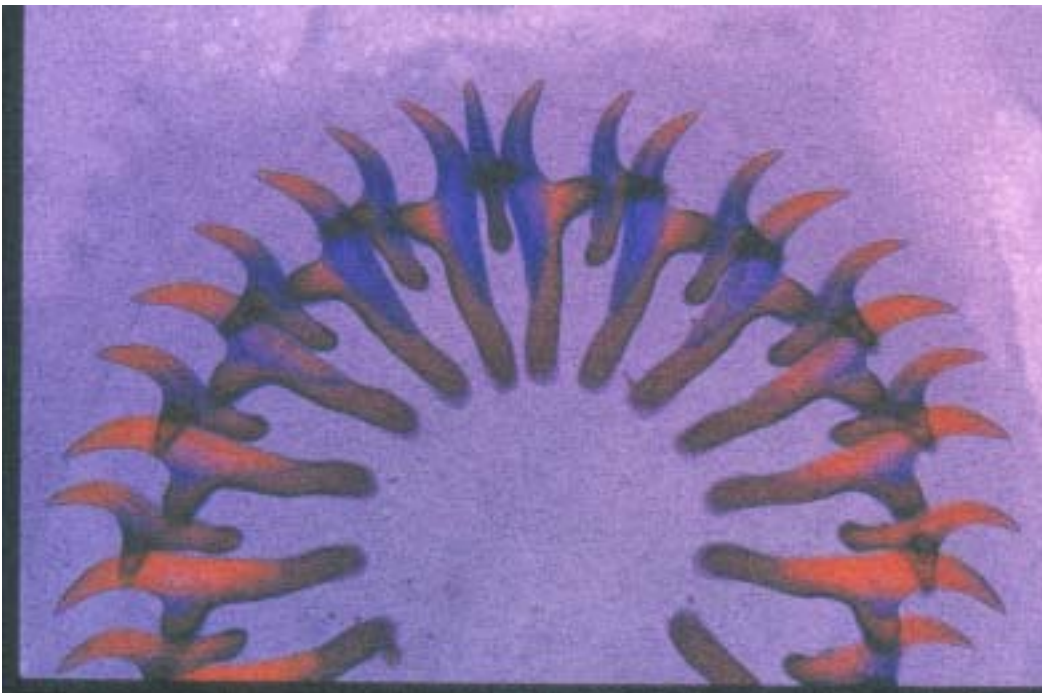


Fig. 5.3.10. Hakenkrans van *Taenia solium* (Foto J.-M. Jadin)

REFERENTIES

1. Ash L.R. & Orihel T.C. 1980. Atlas of Human Parasitology. American Society of Clinical Pathologists, Chicago.
2. Beaver P.C., Jung R.C. & C E. W. 1984. Clinical Parasitology. pp. 505-543. Lea & Febiger, Philadelphia.
3. Ito A., Nakao M. & Wandra T. 2003. Human taeniasis and cysticercosis in Asia. *The Lancet*, 362:1918-1920.
4. King C.H. 2000. Cestodes (Tapeworms). *In* Mandell G. *et al.* (eds.). Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York: 2956-2965.
5. Sanford J., Gilbert D., Moellering R. & Sande M. 2003. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2003-2004. Antimicrobial Therapy, Inc. Vermont.
6. <http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/Taeniasis.htm>

VI. SEROLOGIE

6.1. Beschrijving van de monsters

Er werden 2 gelyofiliseerde plasmamonsters rondgestuurd, S/5214 en S/5215 waarop zowel antistoffen tegen Brucella als tegen Syfilis bepaald dienden te worden.

Beide stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

« Koorts van onbekende oorsprong na vakantie in Turkije »

Staal S/5214 bevatte geen antistoffen tegen Brucella.

Staal S/5215 bevatte antistoffen tegen Brucella.

Geen van beide stalen bevatte antistoffen tegen Syfilis.

6.2. Brucella

6.2.1 De deelnemers

In het totaal stuurden 102 laboratoria hun enquêteformulier terug. Ze voerden 157 testen uit op staal S/5214 en 159 testen op staal S/5215.

Op staal S/5214 voerden 60 laboratoria 1 test uit, 33 laboratoria voerden 2 testen uit, zeven laboratoria 3 testen en telkens 1 laboratorium 4 en 6 testen.

Op staal S/5215 voerden 58 laboratoria 1 test uit, 35 laboratoria voerden 2 testen uit, zeven laboratoria 3 testen en telkens 1 laboratorium 4 en 6 testen.

6.2.2 Gebruikte reagentia

Volgende tabel geeft in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden :

Tabel 6.2.1. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-Brucella antistoffen

Fabrikant	Kit	S/5214	S/5215
Becton Dickinson	B. abortus antigen (slide), febrile screening	1	1
Biomedical Diagnostic	Brucella abortus	1	1
bioMérieux ¹	Antigen Rose Bengal	3	3
	Fluoline G	1	1
	Fluoline M	1	1
Biorad ¹	Brucella Rose Bengal	44	44
	Brucella Wright	10	10
BioSystems	Rose Bengal	2	2
	Febrile serodiagnostic agglutination test	1	1
	B. abortus Wright	1	1
Biotrading ²	Stained Suspension Brucella abortus SS14	36	38
	Stained Suspension Brucella melitensis SS15	24	25
	B. bovis	1	1
	niet gespecificeerd	2	1
Forlab	B. abortus Rose Bengal	1	1
Home Made	Home Made IgA	1	1
	Home Made IgM	1	1
	Home Made IgG	1	1
Immunostics (verdelers BMD)	Bactacol Febrile Antigens	2	2
	Immuno Rose Bengal	2	2

Fabrikant	Kit	S/5214	S/5215
Omega (verdeler Alphadia)	Micropath Brucella abortus	2	2
	Micropath Brucella melitensis	3	3
Plasmatec (verdeler Forlab)	B. abortus stained febrile antigens	3	3
	B. melitensis stained febrile antigens	2	2
Synbiotics	Antigen SAW B. abortus	1	1
Virion/Serion	Brucella CFT reagens	1	1
	Brucella IgG Elisa	1	1
	Brucella IgM Elisa	1	1
Virotech	Brucella IgG	1	1
	Brucella IgM	1	1
Niet gespecificeerd	B. abortus	2	2
	B. melitensis	2	2
	Complement fixatie test	1	1
Totaal		157	159

- ¹ Eén laboratorium voerde een gecombineerde bepaling van Brucella Wright (Biorad) en Fluoline G en M (bioMérieux) uit en gaf één «gecombineerd» antwoord voor de bepaling van beide testen samen. Andere laboratoria die 2 of meer testen uitvoerden, rapporteerden de resultaten der verschillende testen afzonderlijk. Bij de verdere verwerking der testresultaten (tabellen 6.2.2. en 6.2.5) werden deze combinaties (Wright + Fluoline G enerzijds en Wright + Fluoline M anderzijds) telkens als 1 test beschouwd; dit verklaart waarom er in deze volgende tabellen respectievelijk slechts 156 en 158 resultaten weergegeven worden.
- ² Dit omvat de kits verdeeld door Biotrading, welke in de VS door Remel op de markt gebracht worden, en vroeger door Abbott/Murex geproduceerd werden.

Tabel 6.2.2 Aantal technieken gebruikt per laboratorium

Techniek	Aantal laboratoria	
	S/5214	S/5215
1 techniek	60	58
2 technieken	33	35
3 en meer technieken	9	9

Labo's die meer dan een test gebruiken, maken vaak gebruik van een combinatie van agglutinatietesten.

Slechts in 3 gevallen waar de techniek werd gepreciseerd, werd een niet agglutinatietechniek gebruikt.

6.2.3 Resultaten

6.2.3.1 Staal S/5214

De resultaten die bekomen werden op de 156 uitgevoerde testen worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 6.2.3. Resultaten van de testen voor anti-Brucella AS van staal S/5214

Resultaten	Aantal
Positief	18
Positief/Borderline ¹	1
Borderline ²	11
Negatief	126
Totaal	156

¹ Eén laboratorium vermeldde zowel positief als borderline voor dezelfde techniek voor staal S/5214

² Eén laboratorium bekwam het resultaat borderline met 3 verschillende technieken; een ander laboratorium bekwam dit resultaat met 2 verschillende technieken.

Een verdeling der resultaten in functie van de gebruikte technieken wordt weergegeven in volgende tabel :

Tabel 6.2.4. Resultaten van de technieken voor anti-Brucella AS van staal S/5214
Alle laboratoria gebruikten minstens één agglutinatietechniek.

Techniek	Positief	Positief / Borderline	Borderline	Negatief
Agglutinatie	18	1	11	107
Complementfixatie (CFT)	-	-	-	2
Elisa IgG	-	-	-	3
Elisa IgM	-	-	-	3
Elisa IgA	-	-	-	1
Combinatie agglutinatie / Elisa IgG	-	-	-	1
Combinatie agglutinatie / Elisa IgM	-	-	-	1
Niet vermeld	-	-	-	8
Totaal	18	1	11	126

Voor de «niet-negatieve» resultaten stellen wij vast dat 24 hiervan bekomen werden met de «Brucella Rose Bengal» kit van Biorad, drie met de «Brucella Wright» kit van Biorad, twee met de «Antigen Rose Bengal» kit van bioMérieux en één met de «Rose Bengal» kit van BioSystems.

De klinische interpretaties worden in volgende tabel weergegeven :

Tabel 6.2.5 Interpretatie voor staal S/5214

Interpretatie	Aantal
Afwezigheid van antistoffen	77
Aanwezigheid van antistoffen, suggestief voor een infectie	15
Andere	10
Totaal	102

De interpretatie «Aanwezigheid van antistoffen, suggestief voor een infectie» wordt in 13 gevallen gegeven door laboratoria die slechts één techniek gebruikten en die een positief (of positief/borderline) resultaat bekwamen met deze ene test. Twee laboratoria, die negatieve resultaten bekwamen met 2 technieken gaven eveneens een klinische interpretatie van aanwezigheid van antilichamen.

Alle interpretaties «Andere» werden gegeven door laboratoria die met minstens één techniek een positief of borderline resultaat bekwamen.

Een overzicht van de «Andere» interpretaties wordt in volgende tabel gegeven.

Tabel 6.2.6 «Andere» interpretatie voor staal S/5214

Interpretaties «Andere»	Aantal
Follow-up staal	4
Controle met andere techniek + follow-up staal	3
Controle met andere techniek	2
Controle met andere techniek + follow-up staal + hemocultuur	1
Totaal	10

6.2.3.2 Staal S/5215

De resultaten die bekomen werden op de 158 uitgevoerde testen worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 6.2.7 Resultaten van de testen voor anti-Brucella AS van staal S/5215

Resultaat	Aantal
Positief	137
Borderline	4
Negatief ¹	17
Totaal	158

¹ Hiertoe behoren 3 bepalingen van IgM en 1 van IgA

Een verdeling der resultaten in functie van de gebruikte technieken wordt weergegeven in volgende tabel :

Tabel 6.2.8. Resultaten van de technieken voor anti-Brucella AS van staal S/5215

Alle laboratoria gebruikten minstens één agglutinatie techniek.

Techniek	Positief	Borderline	Negatief
Agglutinatie	123	4	13
Complementfixatie (CFT)	2	-	-
Elisa IgG	3	-	-
Elisa IgM	1	-	2
Elisa IgA	-	-	1
Combinatie agglutinatie / Elisa IgG	1	-	-
Combinatie agglutinatie / Elisa IgM	-	-	1
Niet vermeld	7	-	-
Totaal	137	4	17

De laboratoria die Elisa bepalingen uitvoerden (inclusief het laboratorium met de gecombineerde Elisa-agglutinatie techniek), voerden allen steeds IgG en IgM uit; één laboratorium voerde eveneens een IgA bepaling uit. Tevens voerden sommige laboratoria nog andere testen uit.

Voor de «negatieve» resultaten stellen wij het volgende vast:

- in 3 gevallen bekwam het laboratorium dit resultaat met de enige techniek die het gebruikte; alle 3 gaven de interpretatie «Afwezigheid van antistoffen».
- 6 laboratoria voerden 2 agglutinatie technieken uit; vier bekwamen twee negatieve resultaten, 3 gaven als interpretatie «Afwezigheid van antistoffen», één laboratorium stelde de interpretatie «Aanwezigheid van antistoffen» voor; twee laboratoria bekwamen éénmaal een positief en éénmaal een negatief resultaat, beide laboratoria gaven de interpretatie «Aanwezigheid van antistoffen».

De borderline resultaten kunnen als volgt verdeeld worden:

- één laboratorium is het hierboven reeds vermelde laboratorium dat 6 testen uitvoerde.
- één laboratorium voerde 2 testen uit met éénmaal een positief en éénmaal een borderline resultaat en gaf de interpretatie «Aanwezigheid van antistoffen».
- twee laboratoria voerden 3 testen uit met twee maal een positief en éénmaal een borderline resultaat en gaven de interpretatie «Aanwezigheid van antistoffen».

Voor de negatieve resultaten van de globale antistofkits stellen wij vast dat 6 hiervan bekomen werden met de Stained Suspension Brucella abortus SS14 (Biotrading), vier met de Stained Suspension Brucella melitensis SS15 (Biotrading) en telkens één met de «Brucella Rose Bengal» kit (Biorad), de Micropath B. abortus kit (Omega) en de Micropath B. melitensis kit (Omega).

De klinische interpretaties worden in volgende tabel weergegeven :

Tabel 6.2.9. Interpretatie voor staal S/5215

Interpretatie	Aantal
Aanwezigheid van antistoffen, suggestief voor een infectie	7
Afwezigheid van antistoffen	91
Andere	4
Totaal	102

De interpretatie «Afwezigheid van antistoffen» wordt in 6 gevallen gegeven door laboratoria die een negatief resultaat bekwamen met alle technieken die zij gebruikten; één laboratorium dat deze interpretatie voorstelde, bewam echter positieve resultaten (met 2 technieken).

Alle interpretaties «Andere» werden gegeven door laboratoria die een positief resultaat bekwamen met alle technieken die zij gebruikten.

Een overzicht van de «Andere» interpretaties wordt in volgende tabel gegeven.

Tabel 6.2.10 «Andere» interpretatie voor staal S/5215

Interpretatie «Andere»	Nombre
Controle met andere techniek + follow-up staal	1
Controle met andere techniek + hemocultuur	1
Controle met andere techniek + follow-up staal + hemocultuur	1
Follow-up staal + hemocultuur	1
Totaal	4

6.2.4 Commentaar op de resultaten van het onderzoek

Introductie

Brucellose is een zoönose veroorzaakt door *Brucella* spp. In dieren veroorzaakt *Brucella* spp. een chronische infectie die meestal mild of asymptomatisch verloopt. De mens besmet zich met het micro-organisme door direct of indirect contact met besmette dieren. De voornaamste besmettingsbron is de consumptie van besmette melk en melkproducten. Interhumane transmissie is uiterst zelden.

Brucellose is prevalent in het Middellandse-Zeegebied, het Midden-Oosten, de golfstaten, India en Centraal-en Zuid Amerika.

Er bestaan 6 *Brucella* species waarvan er 4 de mens kunnen infecteren: *Brucella melitensis* is de meest virulente en is verantwoordelijk voor de meerderheid van de humane infecties. *Brucella melitensis* komt vooral voor bij schapen en geiten. *B. abortus*, *B. suis* en *B. canis* komen meer sporadisch voor en in regel enkel bij personen die in contact komen met resp. runderen, varkens en honden.

Diagnose

De diagnose van *Brucella* wordt met zekerheid gesteld bij isolatie van de kiem uit bloed, of andere lichaamsvochten. Isolatie en identificatie van *Brucella* spp. is niet zonder gevaar voor de laboratorium technologen: manipulatie van micro-organismen genereert aërosol, en de lage infectieve dosis van *Brucella* spp. maakt dat dit micro-organisme hoog scoort qua laboratorium besmettingen.

Serologische diagnose van Brucellose gebeurt meestal door de serumagglutinatie test. Zoals bij alle agglutinatie testen kunnen vals negatieve reacties te wijten aan pro-zone fenomeen, optreden. Bij

sterk vermoeden van een Brucellose met een negatieve serologie kan het nuttig zijn de test te herhalen op een verdund serum. Vals positieve serologie kan ook voorkomen door kruisreactie met o.a. *Yersinia enterocolitica* en *Francisella tularensis*. Deze hebben een antigeen gemeen met de Brucellae. Een positief resultaat van de serologie moet dus steeds geïnterpreteerd worden in functie van de aan of afwezigheid van risicofactoren bij de patiënt (reis naar endemisch gebied, consumptie van rauwe melk of melkproducten,....)

Bespreking van de resultaten

Bij deze kwaliteitscontrole werden 2 sera opgestuurd. Een eerste serum S/5214 van een niet geïnfecteerde persoon, en een tweede S/5215 van een patiënt met een bewezen brucellose (kweek positief). Deze patiënt kwam terug uit Turkije na een vakantie waarin de patiënt familie op het platte land heeft bezocht.

Serumstaal S/5214: negatieve staal

Voor dit serumstaal valt op dat een hoog aantal labo's een positief resultaat gaf in een agglutinatie test. De opvallend hoge score kan volledig op rekening worden geschreven van de agglutinatie kits van Biorad: meer dan de helft van de laboratoria die deze kits gebruikten antwoordden vals positief.

Opvallend is ook dat twee laboratoria die geen antistoffen terugvonden in dit serum, toch als klinische interpretatie «aanwezigheid van antistoffen» noteerden.

Serumstaal S/5215: Positief staal

Voor dit serumstaal waren er 17 «vals negatieve» resultaten. Bij deze negatieve resultaten behoorden ook 1 IgA en 3 IgM testen. Gezien deze steeds in combinatie met IgG werden uitgevoerd, moeten de resultaten van IgG en IgM en IgA dan ook globaal worden geïnterpreteerd. Immers IgM en IgA antistoffen verdwijnen uit het serum na toenemend tijdsinterval. Indien we deze 4 «vals negatieve» uit de tabel elimineren, resteren er 13 agglutinatie testen die een vals negatief resultaat gaven.

Een mogelijke reden voor de vals negatieve resultaten kan de aanwezigheid zijn van een prozone fenomeen. Dit kan worden opgespoord door de sera te hertesten op een hogere serumverdunding. Opvallend is dat ook voor dit staal een verkeerde klinische interpretatie werd gegeven door een laboratorium: dit labo vond een positieve reactie in twee gebruikte technieken maar antwoordde toch «afwezigheid van antistoffen ».

Besluit

In tegenstelling tot de vorige kwaliteitscontrole 2002/1 waar de globale resultaten goed waren, vinden we nu een duidelijk slechte score. Deze slechte score is voornamelijk te wijten aan de slechte specificiteit van de kits van één producent (Biorad). De reden voor deze slechte specificiteit is nog niet gekend. De firma werd van dit probleem op de hoogte gebracht met de vraag om deze abnormale

resultaten te onderzoeken. Wij verwijzen naar het addendum voor het antwoord van de firma.

Opvallend is ook een zekere «nonchalante» bij het invullen en interpreteren van de resultaten. Daar waar antistoffen worden gevonden, antwoordt men afwezigheid van antistoffen en daar waar er geen gevonden worden, antwoordt men aanwezigheid van antistoffen.

Een externe kwaliteitscontrole controleert niet alleen de technische prestaties, maar controleert het ganse analyseproces inclusief antwoorden en interpretatie.

Een beetje meer aandacht bij het invullen van de antwoordformulieren is hier toch noodzakelijk.

A. Naessens, AZ VUB, Jette

Addendum: reactie van de firma Biorad op de vals-positieve resultaten.

Uit onderzoek van Biorad Frankrijk blijkt dat de troebelheid van het staal aan de basis ligt van de problemen. Ze benadrukken de noodzaak om steeds een positieve en negatieve controle te bepalen tegelijkertijd met de bepaling van patiëntensera.

Wij kunnen hieruit besluiten dat laboratoria die de kits van Biorad gebruiken hun positieve resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten interpreteren : immers niet alleen EQC-stalen, maar ook patiëntensalen kunnen troebelheid vertonen. Er is geen probleem met de sensitiviteit van deze kits.

6.3. Syfilis

6.3.1 De deelnemers

In het totaal stuurden 193 laboratoria hun enquêteformulier terug. Ze voerden 399 testen uit op staal S/5214 en 400 testen op staal S/5215.

Op staal S/5214 voerden 12 laboratoria 1 test uit, 157 laboratoria voerden 2 testen uit, 23 laboratoria 3 testen en 1 laboratorium 4.

Op staal S/5215 voerden 12 laboratoria 1 test uit, 156 laboratoria voerden 2 testen uit, 24 laboratoria 3 testen en 1 laboratorium 4.

6.3.2 Gebruikte reagentia

Volgende tabel geeft in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden :

Tabel 6.3.1. Reagentia gebruikt in de Syfilis-serologie

Fabrikant	Kit	S/5214	S/5215
Abbott	Murex Syfacard-R (VDRL)	45	45
	Murex Wellcosyph HA (TPHA)	27	27
	Murex VDRL Carbon antigen	1	1
	Determine Syphilis TPHA	1	1
Becton Dickinson	Macro-Vue RPR Card Test	14	14
Biokit	RPR	10	10
	Syphagen TPHA	10	10
bioMérieux	RPR Slide Test	27	27
	Trepo-Spot IF	24	25
	RPR-nosticon II	3	3
Cambridge Biotech	RPR Slide Test	1	1
Cypress Diagnostics	Niet gespecificeerd	1	1
Dade Behring	Cellognost Syphilis H Combipack	15	15
	Enzygnost Syphilis	7	7
	VDRL Cardiolipin Ag	3	3
	Niet gespecificeerd	2	2
	SypalCB	1	1
Diagast	VDRL Microgast	1	1
	ID-Pagia	1	1
Diamed	EPI-Treponema Screen	3	3
DiaSorin	Treponema pallidum IgG	2	2
Euroimmun (verdelers Biognost)	Treponema pallidum IgM	1	1
	Serodia TPPA	104	104
Fujirebio	Inno-TPHA	2	2
	Inno-Lia Syphilis	1	1
	Niet gespecificeerd	1	1
Lameris	RPR	10	10
	TPHA	1	1
Lorne laboratories (verdelers Lucron Bioproducts)	TPHA kit	1	1
Medigal	RPR latex	3	3
	TPHA	2	2
Mikrogen	Recomblot IgG	1	1
	Recomblot IgM	1	1
	Recomwell IgG	1	1
	Recomwell IgM	1	1

Fabrikant	Kit	S/5214	S/5215
New Market Laboratories ltd	TPHA 200	1	1
Omega	Immutrep RPR kit	8	8
	Immutrep TPHA kit	4	4
	Immutrep Carbon antigen	2	2
Oxoid	TPHA test	1	1
	VDRL test kit	1	1
	VDRL Carbon antigen	1	1
Plasmatec ¹ (verdelers Forlab)	RPR Test kit	11	11
	Microsyph TP	3	3
	TPHA Test kit	2	2
	VDRL Carbon antigen	2	2
	Niet gespecificeerd	1	1
Radim	RPR Card Test	1	1
Reaction Spinreact	RPR Carbon	28	28
Remel	RPR Card Test	1	1
Servibio (verdelers Biognost)	Servitex TPHA	1	1
Niet gespecificeerd	RPR	1	1
	TPHA	1	1
Totaal		399	400

¹ Plasmatec is een afdeling van Axis-Shield; de reagentia voor Syfilis-bepaling welke vroeger onder de naam Axis-Shield op de markt gebracht werden, worden nu onder de naam Plasmatec op de markt gebracht. RPR Test kit is de nieuwe naam voor het product met de vroegere naam Syphscreen.

Tabel 6.3.2. Globaal overzicht van het type en combinaties van de gebruikte testen (aantal laboratoria).

Type test	Aantal laboratoria	
	S/5214	S/5215
Een test: niet-treponemaal	2	2
Een test: treponemaal	8	8
Een test: niet gespecificeerd	2	2
Combinatie treponemaal + niet-treponemaal	172	172
Combinatie enkel treponemaal	6	6
Combinatie niet gespecificeerd	3	3
Totaal	193	193

6.3.3 Resultaten

6.3.3.1 Staal S/5214

De resultaten die bekomen werden op de 399 uitgevoerde testen worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 6.3.3. Resultaten voor de syfilistesten op staal S/5214

Resultaat	Aantal
Negatief	398
Borderline	1
Totaal	399

Het laboratorium dat met één test een borderline resultaat bekwam, bekwam met een 2^e reagens een negatief resultaat. Dit laboratorium stelde de interpretatie «Geen antilichamen detecteerbaar» voor.

De klinische interpretaties worden in volgende tabel weergegeven:

Tabel 6.3.4. Interpretatie voor staal S/5214

Interpretatie	Aantal
Geen antilichamen detecteerbaar	191
Antilichamen detecteerbaar ¹	2
Totaal	193

¹ De diagnose van actieve syfilis moet worden uitgesloten op basis van klinische gegevens, anamnese, klinisch en paraklinisch onderzoek en serologisch profiel van follow-up sera.

De twee laboratoria die «Antilichamen detecteerbaar» geantwoord hebben, bekwamen beiden negatieve resultaten voor de beide testen die zij uitgevoerd hebben.

6.3.3.2 Staal S/5215

De resultaten die bekomen werden op de 400 uitgevoerde testen worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 6.3.5. Resultaten voor de syfilistesten op staal S/5215

Resultaat	Aantal
Negatief	357
Positief	33
Borderline	10
Totaal	400

De 43 «niet-negatieve» resultaten werden bekomen met een verscheidenheid aan kits: 22 van deze resultaten werden bekomen met de Murex Syfacard-R kit (Abbott), 4 met de RPR Carbon kit (Reaction Spinreact); twee niet-negatieve resultaten werden bekomen met de Macro-Vue RPR Card Test (Becton Dickinson), de Murex Wellcosyph HA (Abbott), de RPR kit (Lameris), de RPR Slide test (bioMérieux) en de Serodia TPPA (Fujirebio). Eén niet-negatief resultaat werd bekomen met volgende kits: ID-Pagia (Diamed), Immutrep RPR kit (Omega), Inno-Lia Syphilis (Innogenetics), RPR kit (Biokit), VDRL Cardioliipin Ag (Dade Behring) en RPR Latex (Medigal). Eén deelnemer specificeerde de RPR kit waarmee hij een positief resultaat bekwam niet.

Voor de kit waarbij het meest niet-negatieve resultaten gevonden werden (Murex Syfacard-R), hebben wij het kwantitatieve resultaat nagekeken, voor zover de laboratoria dit geantwoord hebben. Van de 23 gebruikers die een negatief resultaat bekwamen, gaven er slechts vier een kwantitatief resultaat weer, telkens «0». De drie gebruikers die een borderline resultaat bekwamen, antwoordden alle drie een titer gelijk aan 1/2. Van de 19

gebruikers die een positief resultaat bekwamen, antwoordden er 14 een kwantitatief resultaat: éénmaal 1/2, éénmaal 1/4, vijf maal 1/8, vier maal 1/16, éénmaal 1/32, éénmaal 1/128 en éénmaal 1/2048.

Na onderzoek van het staal verstrekte de firma Abbott volgend besluit:

«The instructions for use of the Syfacard-R clearly state the limitations of this test procedure and therefore also includes the recommendation that samples giving a positive result should be confirmed by a specific test for example FTA-ABS or ELISA and the clinical history of the patient taken into account before a diagnosis is made. Following this algorithm, this sample would be classified as a 'Biological False Positive»

Tabel 6.3.6. Detail van de valse «niet-negatieve resultaten» bekomen voor staal S/5215

Resultaat NTT ¹	Resultaat TT ²	N	Klinische interpretatie
Negatief	Borderline positief	2	2 : Geen antilichamen detecteerbaar
Negatief	Positief	4	1 : Geen antilichamen detecteerbaar 3 : Andere ³
Borderline	Negatief	8	3 : Andere ³ 5 : Antilichamen detecteerbaar ⁴
Positief	Negatief	29	11 : Andere ³ 18 : Antilichamen detecteerbaar ⁴
Totaal	Totaal	43	

¹ NTT = Niet Treponemale Test

² TT = Treponemale Test

³ Andere omvatten : mogelijk vals positieve reactie
niet gespecificeerd
mogelijke interferentie
aspecifieke reactie

⁴ De diagnose van actieve syfilis moet worden uitgesloten op basis van klinische gegevens, anamnese, klinisch en paraklinisch onderzoek en serologisch profiel van follow-up sera

De klinische interpretaties worden in volgende tabel weergegeven :

Tabel 6.3.7. Interpretatie voor staal S/5215

Interpretatie	Aantal
Geen antilichamen detecteerbaar	151
Antilichamen detecteerbaar ¹	25
Andere	17
Totaal	193

¹ De diagnose van actieve syfilis moet worden uitgesloten op basis van klinische gegevens, anamnese, klinisch en paraklinisch onderzoek en serologisch profiel van follow-up sera.

Alle 17 antwoorden «Andere» en 24 van de 25 antwoorden «Antilichamen detecteerbaar» werden gegeven door de hoger vermelde laboratoria die een borderline of positief resultaat bekwamen.

Nochtans werd één interpretatie «Antilichamen detecteerbaar» verstrekt door laboratoria die negatieve resultaten bekwamen met de beide technieken die zij gebruikten.

6.3.3 Commentaar op de resultaten van het onderzoek

Wij verwijzen naar het verslag van Dr. Vervoort in het globaal rapport van de enquête 2003/2.

6.4. Addendum: Commentaar op de resultaten van de HBV enquête 2004/1

In de kwaliteitscontrole 2004/1 werden twee serumstalen gestuurd van twee patiënten met als klinische inlichting 'patiënt met geelzucht'. Beide stalen hadden een gelijkaardig serologisch profiel, namelijk HBsAg positief, HBsAb negatief, HBcore positief (doch HBcore IgM negatief), en HBeAg negatief en HBeAb positief. Een beeld van een chronische drager van HBV die, gezien de afwezigheid van HBeAg, in een prognostisch gunstige categorie zit.

Alle laboratoria identificeerden staal S/4662 correct als een HBsAg-positief staal. Voor staal S/4663 was er één laboratorium (0.5%) dat geen HBsAg vond. Eén laboratorium had een vals negatief resultaat voor HB core antilichamen (voor zowel S/4662 als S/4663), en twee laboratoria vonden een vals-positieve HBcore IgM voor beide stalen.

Alhoewel de laboratoriumresultaten in het algemeen correct waren, waren er tussen de deelnemende laboratoria heel veel verschillen in interpretatie. De meeste laboratoria (ongeveer 60%) hielden het, op basis van de door hen uitgevoerde testen, veilig op een 'infectie met het hepatitis B virus', terwijl een vijfde van de laboratoria dit een acute HBV infectie vond, en een ander vijfde dit een chronische HBV infectie vond. Waarschijnlijk was het omdat de klinische inlichtingen spraken over een 'patiënt met geelzucht', dat sommigen zich lieten verleiden tot dit een acute infectie te noemen. Men mag in zulke gevallen toch nooit vergeten dat er nog andere virale en niet-virale oorzaken van geelzucht kunnen zijn bij een chronische HBV carrier. Enkele laboratoria hadden dit correct zo ingeschat, en suggereerden als bijkomende testen ook andere hepatitis-geassocieerde virussen.

M. Van Ranst, VZ Gasthuisberg