

WIV
J. Wytsmanstraat, 14
B-1050 BRUSSEL

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

DIENST LABORATORIA VOOR KLINISCHE BIOLOGIE
COMITES VAN DESKUNDIGEN

Globaal Rapport

Externe Kwaliteitsevaluatie voor Analyses Klinische Biologie

Microbiologie/Serologie/Parasitologie

ENQUETE 01/2005

Microbiologie (identificaties)

Granulicatella adjacens
Pasteurella multocida
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus pneumoniae

Parasitologie

Diphyllobotrium latum
Enterobius vermicularis
Trichuris trichiuria

Serologie

Rubella
Borrelië

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website :

http://www.iph.fgov.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports_annee.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 1^e evaluatie van het jaar 2005 (enquête 2005/1) werd volgend materiaal verzonden op 17 januari 2005.

1.1. Vier gelyofiliseerde monsters voor identificatie.

Voor 1 monster werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd.

1.2. Twee fecessuspensies in formol voor parasitologisch onderzoek.

1.3. Drie plasmamonsters voor het opsporen van antistoffen tegen Rubella en Borrelia.

AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg:

1.	Voor identificatie en antibiogram :	202
2.	Voor parasitologie :	195
3.	Voor de serologie:	
	Rubella :	188
	Borrelia :	141

Wij danken Marc Lontie voor het ter beschikking stellen van de foto's in dit globaal rapport.

II. IDENTIFICATIES

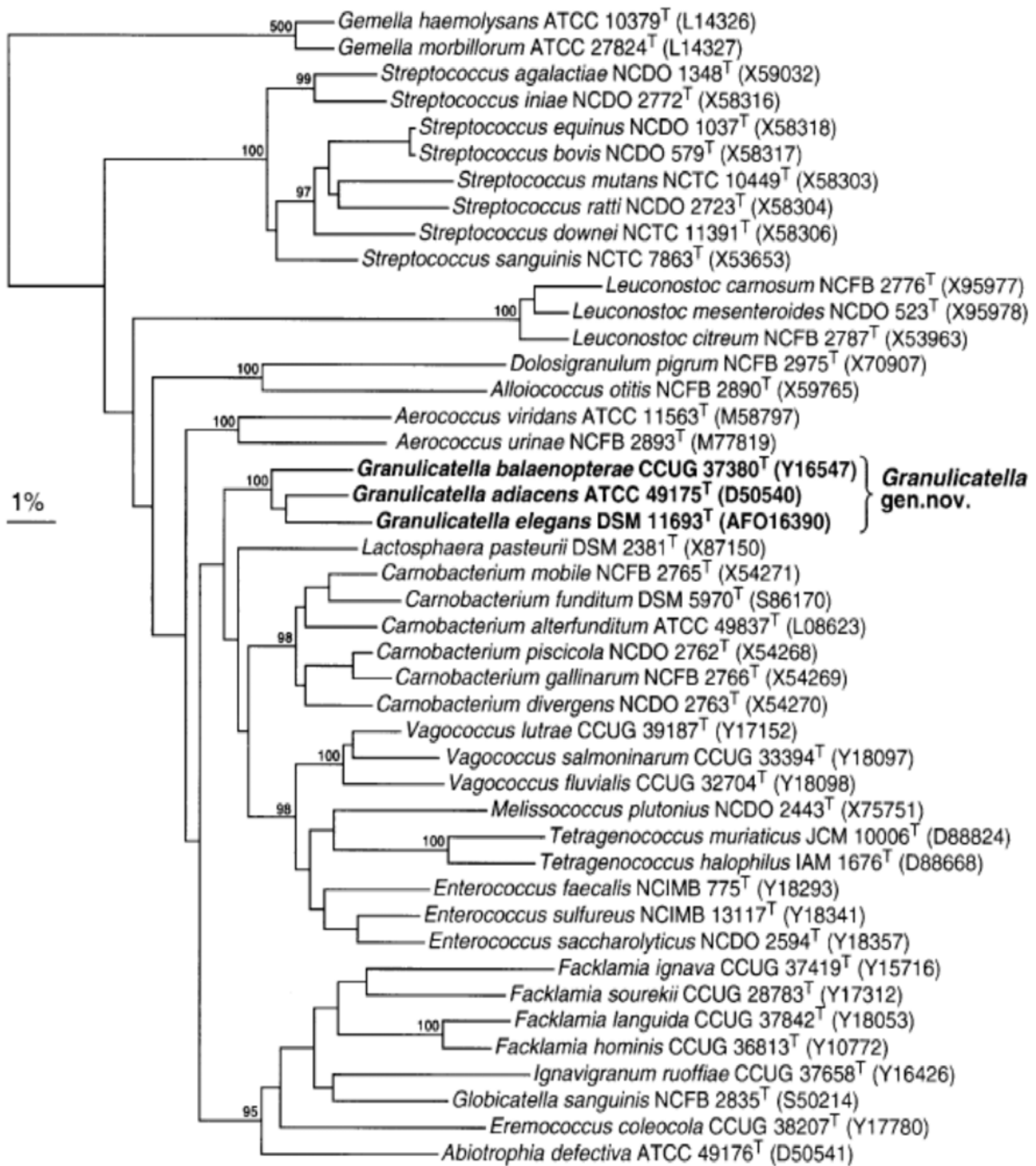
2.1. Cultuur M/4938 *Granulicatella adjacens*

De opgestuurde kiem was een *Granulicatella adjacens* geïsoleerd uit hemoculturen van een 63 jarige vrouw met een mitralisklep endocarditis.

Naamgeving is een complex en uitermate dynamisch gebeuren in de microbiologie en het genus *Granulicatella* is daar exemplarisch voor. Deze enquête toont duidelijk aan dat er heel wat verwarring bestaat vermits 113 (n=202) deelnemers een antwoord gaven dat in de 'goede richting' ging, maar slechts 23 een antwoord gaven dat volgens de actuele naamgeving volledig up to date is.

In 1961 beschreven Frenkel en Hirsch een aparte groep viridans streptokokken met bijzondere groeivereisten en opvallend satellitisme rond andere bacteriën als "nutritioneel variante streptokokken" (NVS). Over verloop van tijd werden voor deze groep van streptokokken verschillende namen dooreen gebruikt (nutritioneel deficiënte streptokokken, vit B6-dependente streptokokken, symbiotische streptokokken, ...). DNA-DNA hybridisatie (1989) toonde aan dat er twee groepen te onderscheiden waren '*Streptococcus defectivus*' en '*Streptococcus adjacens*'. Op basis van 16S-rRNA analyse werden beide species in 1995 naar het nieuwe genus *Abiotrophia* overgebracht.

Daarna werden een aantal nieuwe species bij dit genus bijgevoegd (*A. elegans*, *A. balaenopterae*, *A. para-adjacens*). In 2000 stelde Collins voor op basis van uitgebreid fylogenetisch onderzoek om een herclassificatie door te voeren en een nieuw genus te introduceren: *Granulicatella*. Alle bovengenoemde kiemen zouden naar dit genus moeten worden getransfereerd (*G. adjacens*, *G. elegans*, *G. balaenopterae*, *G. para-adjacens*) behalve *Abiotrophia defectiva* dat als enige vertegenwoordiger in het genus *Abiotrophia* overblijft (zie figuur 2.1.1. overgenomen uit Collins and Lawson). Paradoxaal genoeg wordt de term NVS nu dus weer vaker gebruikt als men het in het algemeen over deze groep kiemen wil hebben. Wordt ongetwijfeld nog vervolgd...



Figuur 2.1.1.: Fylogenetische analyse van NVS aan de hand van de neighbour-joining methode (Collins and Lawson)

Epidemiologie en klinisch belang

NVS zijn normale bewoners van de oro-pharyngeale, genitale en intestinale mucosa. *G. adjacens* wordt tien maal frequenter teruggevonden dan de andere NVS althans op de slijmvliezen van normale vrijwilligers. NVS zijn teruggevonden in verschillende infectiehaarden zoals hepato-pancreatische abcessen, infecties van gewrichtsprothesen, otitis media, keratitis, meningitis na neurochirurgie met drainage, postpartum sepsis, ... Maar de kiem is ongetwijfeld best bekend en wordt het vaakst geïsoleerd als verwekker van endocarditis. Historische cijfergegevens over cultuurnegatieve vormen van endocarditis bevatten waarschijnlijk een groot aantal NVS infecties. Door de verbeterde microbiologische technieken geven recentere cijfers aan dat NVS tot 5% van de etiologische verwekkers van endocarditis zou uitmaken. NVS endocarditis heeft een gekende hogere morbiditeit en mortaliteit dan endocarditis veroorzaakt door viridans streptokokken. Verder is bekend dat de behandeling moeilijker is met hogere percentages van bacteriologisch falen of relapse na het einde van de antibiotherapie (Stein). Ook chirurgisch ingrijpen is vaker geïndiceerd bij NVS endocarditis (Roberts).

Microbiologie

NVS komen voor als Grampositieve kokken in paren of korte kettingen. Wanneer de groei omstandigheden niet optimaal zijn kunnen ze vaak pleiomorf zijn en soms kan zelfs de Gramkleuring voor twijfel zorgen. Ze zijn katalase en oxidase negatief, niet sporulerend, niet beweeglijk en facultatief anaëroob. Alle NVS zijn nutritioneel veeleisend zodat bij primaire enting er geen groei is op de klassieke bloedplaten (of op chocolade) die in routine gebruikt worden voor de isolatie van streptokokken. Wanneer deze platen echter bovendien nog beënt worden (in streep) met een Stafylokok zal men rond deze laatste, na 24 uur in 5% CO₂, de NVS zien groeien als kleine, fijne alfa-hemolytische kolonies. Dit satellitisme is meteen een **hoofdkenmerk** om deze groep kiemen te herkennen. (Satellitisme wordt klassiek beschreven rond een *S. aureus* maar treedt op met zeer vele kiemen; het lukt niet met een *P. aeruginosa* of *S. pyogenes*). De kolonies worden duidelijker en de satellietzone breidt nog uit na 48 uur incubatie (Ruoff).

Goede groei wordt eveneens bekomen op platen die gesupplementeerd zijn met pyridoxal-HCl (0,001 %) of L-cysteine (0,01%). Dergelijke bodems zijn nu ook commercieel verkrijgbaar. NVS groeien zonder al te veel problemen in de klassieke hemocultuursystemen waarschijnlijk omdat de rode bloedcellen van de patiënt zorgen voor voldoende aanvoer van pyridoxal. Opmerkelijk is dat de kiemen na verschillende overentingen minder veeleisend kunnen worden in de groeivereisten (Christensen). Zo groeide de opgestuurde kiem vrij vlot op de meeste chocoladeagars en zelfs soms op (zeer verse) bloedplaat.

Primaire identificatie van de kiemen is in eerste instantie gebaseerd op de nood aan pyridoxal (satellitisme). Verder vinden we een positieve PYR (pyrrolidonyl arylamidase) én LAP (leucine aminopeptidase) test. Dit echter onder voorwaarde dat een dens inoculum wordt gebruikt (3 tot 4 McF). Onder dezelfde voorwaarde geeft de API 20 Strep meestal een correcte identificatie (met een normaal inoculum komt men bij *Gemella* terecht). Verdere typering kan gebeuren aan de hand van tabel 1 (Collins).

Table 1. Characteristics that differentiate *Granulicatella* species from *Abiotrophia defectiva*

Characteristic	<i>A. defectiva</i>	<i>G. balaenopterae</i>	<i>G. adiacens</i>	<i>G. elegans</i>
Production of acid from:				
Pullulan	v	+	-	-
Sucrose	+	-	+	+
Tagatose	-	-	+	-
Trehalose	v	+	-	-
Hydrolysis of:				
Hippurate	-	-	-	v
Production of:				
Arginine dihydrolase	-	+	-	+
α -Galactosidase	+	-	-	-
β -Glucuronidase	-	-	+	-
N-Acetyl- β -glucosaminidase	-	+	-	-
Murein type	A1 α	A4 β	A3 α	ND

ND, Not determined, v, variable.

Gevoeligheidstesten

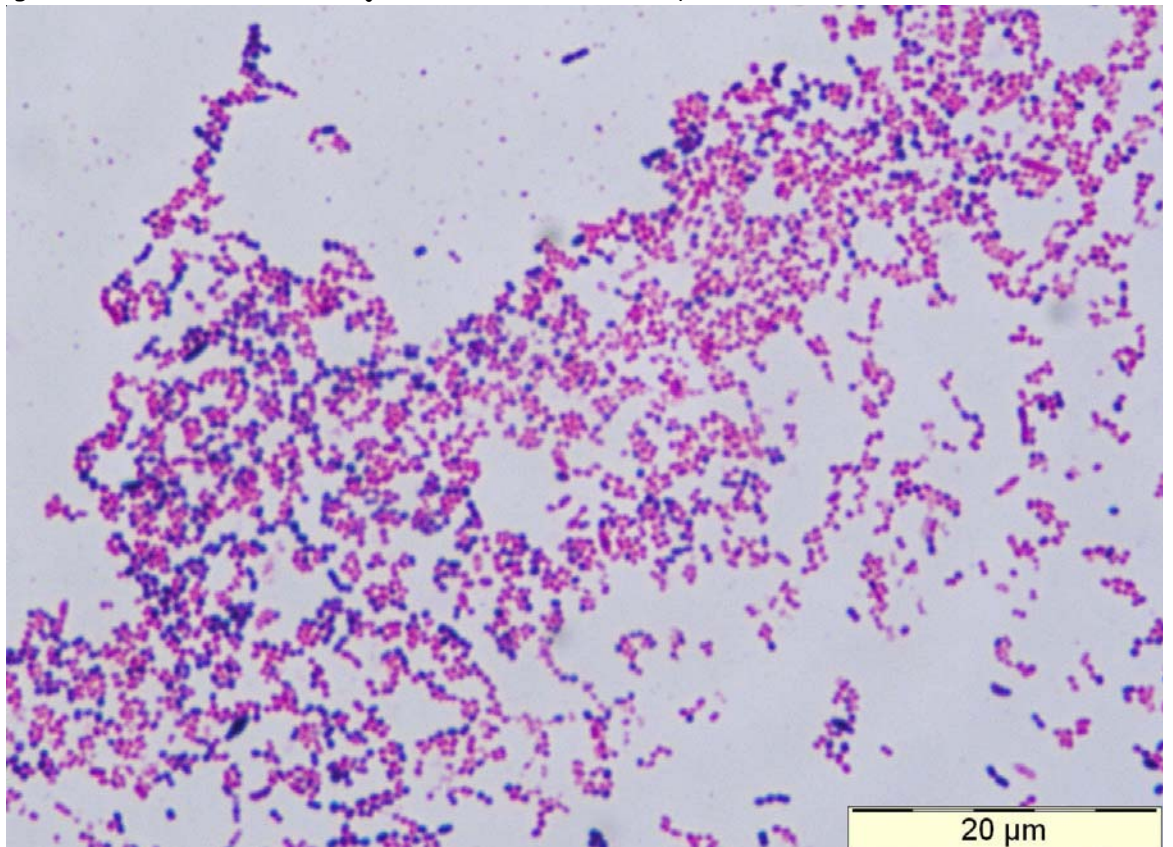
Door de complexe groeivereisten is het uitvoeren van een antibiogram geen routine bezigheid in de meeste klinische laboratoria. Microdilutie techniek in pyridoxal gesupplementeerde media wordt enkel uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Wat eventueel wel mogelijk is, is een antibiogram met de schijfjes methode of met E-test op Mueller-Hinton+5% bloed platen die extra gesupplementeerd zijn met pyridoxal (finaal 0,001%) of op commercieel beschikbare bodems. Interpretatie blijft sowieso moeilijk vermits er geen breakpoints bepaald zijn en er bovendien een slechte correlatie beschreven is met het klinische verloop. Toch is het aangewezen om een speciale inspanning te leveren omdat de NVS de trend van de viridans streptokokken naar meer resistente patronen lijken te volgen. In de recente literatuur wordt meer en meer resistentie beschreven tegen Penicilline (tot 20% MIC \geq 4), macroliden (Erythromycine tot 53% MIC \geq 2), en cefalosporines (Ceftriaxone tot 60% MIC \geq 4) (Zheng). Vooral deze resistentie aan derde én vierde generatie cefalosporines (Cefepime) is opmerkelijk vermits deze antibiotica de basis vormen van vele empirische antibiotica schema's en therapeutisch falen beschreven werd (Murray). Zelfs onafhankelijk van gevoeligheidstesten raden veel auteurs aan om bijv. NVS-endocarditis langdurig te behandelen (Roberts).

Praktisch

Er moet aan NVS worden gedacht wanneer in de Gram kleuring (lelijke) streptokokken zijn opgemerkt en de kweken negatief blijken. In een hemocultuur is dit voor de hand liggend, in een kweek van een 'diep' staal wordt dat moeilijker (quid antibiotica-behandeling, staalbewaring, enz..). Het staal moet dan opnieuw worden geënt met een streepenting van een helper stam (Stafylokok) bovenop. Groei van de kiem enkel in satellitisme samen met een positieve PYR en LAP test is voldoende om *Abiotrophia/Granulicatella sp.* te rapporteren.

Het is de taak van de microbioloog om de klinici in te lichten van de associatie met endocarditis, van de eventuele resistentieproblematiek en van de nood tot intensieve en langdurige antimicrobiële behandeling of chirurgisch ingrijpen i.g.v. endocarditis.

Figuur 2.1.2.: *Granulicatella adjacens* (staal van deze enquête)



REFERENTIES

1. Frenkel A, Hirsch W. Spontaneous development of L forms of streptococci requiring secretions of other bacteria or sulphhydryl compounds for normal growth. *Nature*. 1961;191:728-730.
2. Ruoff Kathryn. Nutritionally Variant Streptococci, *Clinical Microbiological Reviews*, Apr. 1991, p. 184-190
3. Collins MD, Lawson PA. The genus *Abiotrophia* (Kawamura et al.) is not monophyletic: proposal of *Granulicatella* gen.nov., *Granulicatella adiacens* comb. nov., *Granulicatella elegans* comb. nov. and *Granulicatella balaenopterae* com. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2000;50:365-369.
4. Xiaotian Zheng, Alexandra F. Freeman, Jay Villafranca, Dee Shortridge, Jill Beyer, William Kabat, Karen Dembkowski, and Stanford T. Shulman: Antimicrobial Susceptibilities of Invasive Pediatric Abiotrophia and *Granulicatella* Isolates *JCM*, Sept. 2004, p. 4323-4326 Vol. 42, No. 9
5. Roberts RB, Kreiger AG, Schiller NI, et al. Viridans streptococcal endocarditis: The role of various species, including pyridoxal-dependent streptococci. *Rev Infect Dis*. 1979;1:955-965
6. Roberts RB. Streptococcal endocarditis: The viridans and α -hemolytic streptococci. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992:191-208.
7. Clinton K. Murray, Elizabeth A. Walter, Sharon Crawford, M. Leticia McElmeel, and James H. Jorgensen. Abiotrophia Bacteremia in a Patient with Neutropenic Fever and Antimicrobial Susceptibility Testing of Abiotrophia Isolates *CID* 2001;32 140-142
8. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antimicrobial treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA*. 1995;274:1706-1713
9. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: Therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis*. 1987;9:908-916.
10. Christensen JJ, Facklam RR. *Granulicatella* and *Abiotrophia* species from human clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3520-3523.

2.2. Cultuur M/5073 was een *Pasteurella multocida*

Deze stam werd correct geïdentificeerd door 88.6% van de deelnemers, wat illustreert dat de herkenning van dit species niet erg moeilijk is. .

Epidemiologie en pathologie

- * *P. multocida* en aanverwante species zijn commensalen van de slijmvliezen van allerlei zoogdieren en vogels (zowel wilde - als huisdieren). Bij vele soorten kunnen ze echter ook infecties veroorzaken, vaak in epidemische proporties, zoals 'hemorragische septicemie' bij runderachtigen, en vogelcholera.
- * *P. multocida* en ook enkele andere *Pasteurella*-soorten kunnen aangetroffen in het mondslijmvlies van 50 tot 90 % van honden en katten. De meeste humane infecties zijn wondinfecties na beten, krabben en likken van deze huisdieren. Meest typische infecties zijn te zien na kattenbeten, met een snel optreden van dolor, calor, rubor... In sommige gevallen wordt het verloop gecompliceerd met tenosynovitis of osteomyelitis.
- * Bij mensen die veel in contact komen met dieren zijn de luchtwegen soms asymptomatisch gekoloniseerd. Bronchitis en pneumonie vormen de tweede groep van humane infecties die door *P. multocida* worden veroorzaakt. Vaak is er een anamnese van alcoholisme of COPD.
- * Tenslotte zijn er systeem infecties, zoals meningitis, peritonitis, endocarditis e.a.: ze komen voor bij personen met een verminderde algemene toestand.
- * Slechts bij een heel klein aandeel van de humane infecties kan men niet duidelijk een expositie met dieren achterhalen.

Bacteriologie

P. multocida is een facultatief anaërobe gram-negatieve coccobacillus, die samen met species van het genus *Actinobacillus* behoort tot de familie Pasteurellaceae (Frederiksen, 1993).

Goede groei op algemene bodems, maar niet op McConkey. Vaak betere primaire isolatie in capnofiele atmosfeer (dus in een CO₂ broedstoof, of in bokaal met verhoogde CO₂ concentratie). Oxidase positief, maar vaak zwak, en een goed en gevoelig reagens is daarom nodig.

Ondanks deze kenmerken die niet aan een *Enterobacteriaceae* doen denken, is *P. multocida* gelukkig toch gemakkelijk te identificeren met commerciële systemen voor *Enterobacteriaceae*.

Overigens scoort *P. multocida* negatief voor urease, en positief voor ornithine-decarboxylase.

Er worden 3 subspecies beschreven van deze soort maar er bestaat twijfel of die wel correct met biochemische kenmerken goed kunnen worden onderscheiden en voor de routine diagnostiek is dit zeker niet nodig.

Aanverwante soorten, meestal met een zoönotische oorsprong, en die allen minder frequent voorkomen zijn *P.canis*, *dagmatis*, *gallinarum*, *stomatis*, *aerogenes*, *bettyae*, *caballi*, *pneumotropica*. Ze zijn minder gemakkelijk correct te identificeren met commerciële systemen. Voor de identificatie kan men de standaardwerken van bacteriologie raadplegen (zie bv. referenties in literatuur); in de praktijk moet men vaak ook species uit andere groepen overwegen (*Actinobacillus*, *Haemophilus*, andere soorten uit de HACEK-groep).

Behandeling en gevoeligheid voor antibiotica.

P. multocida is gevoelig voor penicilline, ampicilline, minder voor cefalosporines van de eerste, wel van de tweede en derde generatie. Recent werden voor eerst enkele β -lactamase producerende stammen beschreven, die gevoelig bleken voor amoxicilline met clavulaanzuur.

Alternatieve mogelijkheden voor antibiotische behandeling vindt men bij de tetracyclines, cotrimoxazole en chinolones.

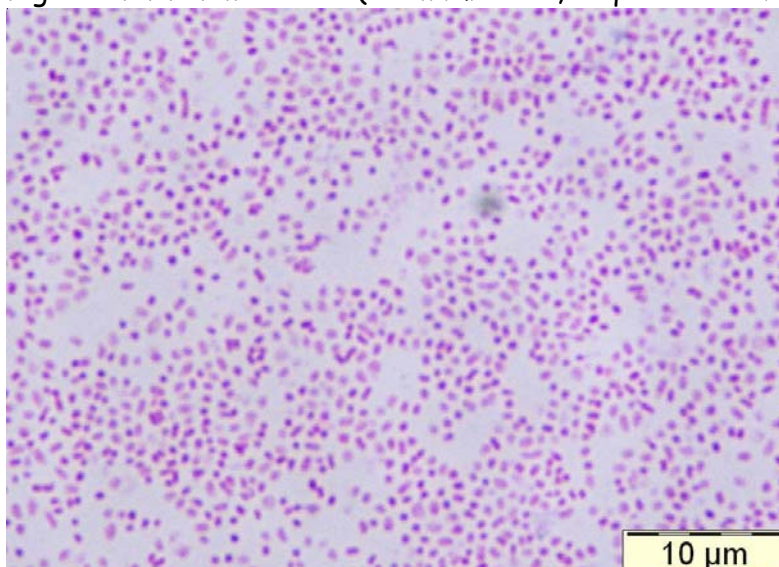
Minder aangewezen zijn aminosides en clindamycine (deze worden zelfs gebruikt in selectieve kweekbodems).

Voor wond-infecties na beten van honden, katten en andere dieren moeten we rekening houden met het de aanwezigheid van andere soorten (vaak anaëroben), en zullen penicilline of ampicilline niet aangewezen zijn (zie ook de literatuur lijst hierna)

Er bestaan geen criteria voor het interpreteren van een diffusie-antibiogram uitgevoerd op deze en andere 'moeilijk groeiende' species.

Geert Claeys, UZ Gent

Figuur 2.2.1. *P. multocida* (stam M/5073, enquête 2005/1)



REFERENTIES

1. Murray PR e.a. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th Edition ASM Press
2. Christensen, H., and M. Bisgaard. 2003. The genus *Pasteurella*. In M. Dworkin (ed.), *The prokaryotes*, release 3.14. Springer, New York, N.Y
3. *Talan D.A. e.a. Bacteriologic Analysis of Infected Dog and Cat Bites. N Engl J Med 340, 85-92, (14 jan) 1999.*
4. Christensen H e.a. Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. *J Clin Microbiol.* 2005 Jan;43(1):259-70

2.3. Cultuur M/5585 *Staphylococcus lugdunensis*

Deze coagulase negatieve stafylokok werd geïsoleerd uit 10 hemocultuurflessen (5 sets) van een 66-jarige man. Klinisch onderzoek en transoesofagale echocardiografie bevestigden het bestaan van een duidelijke natieve mitralisklependocarditis. Patiënt werd gedurende 6 weken behandeld met vancomycine waaraan gentamicine gedurende de eerste week werd geassocieerd. De derde week van de hospitalisatie onderging patiënt mitralisklepchirurgie zonder verwickelingen.

Drie maanden later werd de patiënt opnieuw gehospitaliseerd met symptomen van een spondylodiscitis ter hoogte van de lumbale wervelzuil. Reeds tijdens de eerdere hospitalisatie werden klachten van lage rugpijn vermeld maar toegeschreven aan artrose. Uit het biopt werd eenzelfde *S. lugdunensis* geïsoleerd. Behandeling met clindamycine gedurende 12 weken leidde tot definitieve genezing.

Epidemiologie en infecties

S. lugdunensis kan met extracellulaire matrix proteïnen binden aan vitronectine en fibronectine, waardoor de positieve slide coagulase-test verklaard kan worden (1).

S. lugdunensis werd voor het eerst door Freney beschreven in Lyon (vandaar de naam *lugdunensis*) in 1988 (2). Bij patiënten zonder immuunsuppressie en prothesen zijn coagulase-negatieve stafylokokken in de regel banale huidcommensalen. *S. lugdunensis* vormt hierop een uitzondering; zowel oppervlakkige huidinfecties (furunculosis) als invasieve infecties (osteomyelitis, artritis, pacemakerinfecties, endocarditis) worden regelmatig beschreven (3). *S. lugdunensis* wordt vooral aangetroffen ter hoogte van de perineale huid. Huidletsels ter hoogte van het perineum vormen dan waarschijnlijk ook de belangrijkste ingangspoort voor de invasieve infecties.

In tegenstelling met *Staphylococcus epidermidis* die een frequente oorzaak is van kunstklependocarditis wordt *S. lugdunensis* vooral geïsoleerd uit de hemoculturen van patiënten met een natieve endocarditis. Medline bevraging levert tot en met december 2003 een lijst van 48 casussen (4). De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 54 jaar (spreiding 7-81 jaar) met vooral een aantasting van de mitralisklep (49%) en aortaklep (26%) (5). Meestal beschreef men een acuut ziekteverloop (< 3 weken). Cardiale complicaties zoals abcedaties (23%) en klepperforatie (21%) waren frequent aanwezig zodat heelkundige interventie noodzakelijk was. Metastatische infecties tengevolge van embolen werden gerapporteerd bij één derde van de patiënten (6).

Microbiologie

Identificatie van de rondgestuurde stam was mogelijk met verschillende methoden. De stam vertoonde β -hemolyse zeker na 48 uur incubatie, maar ook reeds zichtbaar na 24 uur incubatie. Op MSA bodem bekwam men vlotte groei met mannitol-negatieve kolonies. De stam produceerde geen vrij coagulase aangezien de tube test met konijnenplasma volstrekt negatief bleef na 4 uur incubatie op 35°C en na 24 uur op kamertemperatuur. Andere tests behulpzaam bij de identificatie en differentiatie met andere species zijn weergegeven in tabel 2.3.1. Het onderscheid met *Staphylococcus haemolyticus* berust op de positieve ornithine-decarboxylase test en de fermentatie van mannose.

Commerciële systemen (Vitek 2, Phoenix,...) konden eveneens voor de identificatie gebruikt worden. Met het Vitek 2 systeem (kaarten ID-GPC) werd de stam probleemloos (excellent identification) geïdentificeerd. Met StaphZym bekwamen we eveneens een correcte identificatie (code 1360 - 3) evenwel met een moeilijke differentiatie met *S. haemolyticus* zodat bijkomende tests (ornithine-decarboxylase en mannose fermentatie) noodzakelijk waren.

Antibiogram

In de regel is *S. lugdunensis* gevoelig voor beta-lactam antibiotica.

De NCCLS richtlijnen van januari 2005 vermelden voor het eerst het gebruik van de cefoxitin (30µg) disk naast de oxacillin (1 µg) disk voor het opsporen van de oxacilline-resistentie (7). Hierbij worden voor *S. lugdunensis* dezelfde criteria gebruikt als voor *S. aureus*. Voor al de overige coagulase-negatieve stafylokokken hanteert men andere criteria (tabel 2.3.2.).

Slechts 6 van de 48 casussen (zie hoger) vermelden resistentie van de stammen tegen penicilline. Meestal zijn de MICs voor penicilline ongeveer twee diluties lager van deze voor oxacilline. Behandeling met een combinatie van penicilline en gentamicine of rifampicine kan dan ook overwogen worden. Het is evenwel opvallend dat men meestal niet penicilline maar een ander beta-lactam gebruikte.

Omwille van het acute verloop van *S. lugdunensis* endocarditis en het frequent voorkomen van complicaties raadt men aan om een cardiale heekkundige interventie tijdig uit te voeren.

J. Verhaegen, UZ Gasthuisberg, Leuven

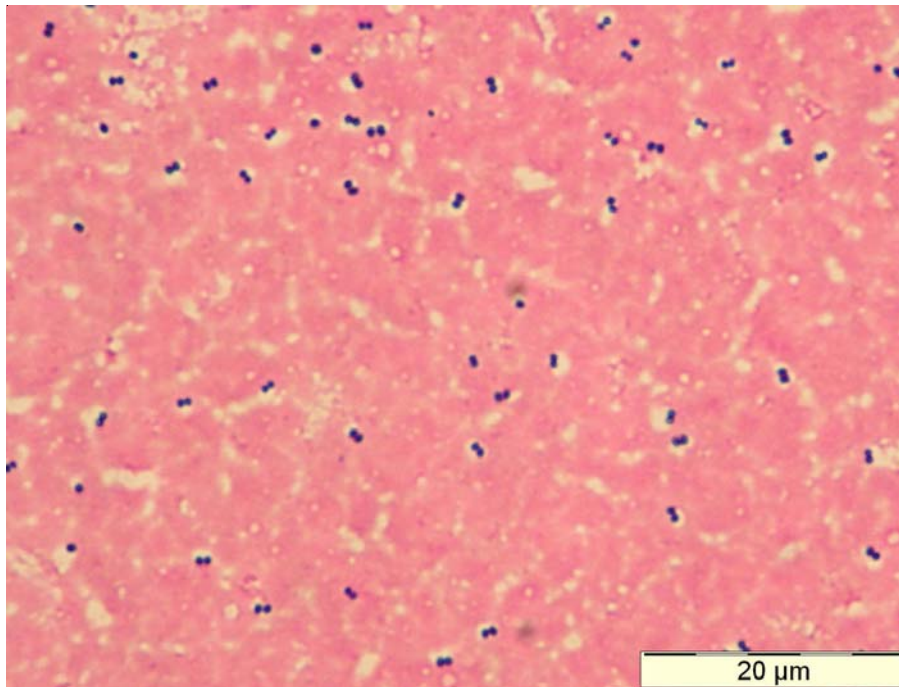
Tabel 2.3.1. Belangrijkste identificatiekenmerken voor de differentiatie van *S. lugdunensis* met *S. haemolyticus* en *S. hominis*.

	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. hominis</i> <i>subsp hominis</i>	<i>S. warneri</i>
vrij coagulase	-	-	-	-
DNASE	+	-	-	-
nitraat reductie	+	+	+/-	+/-
urease	-	-	+	+
arginine-dehydrolase	-	-	-	-
ornithine-decarboxylase	+	-	-	-
aesculine-hydrolyse	-	-	-	-
Andrade met:				
mannose	+	-	-	-
maltose	+	+	+	+
trehalose	+	+	+/-	+
mannitol	-	+/-	-	+/-
raffinose	-	-	-	-
arabinose	-	-	-	-

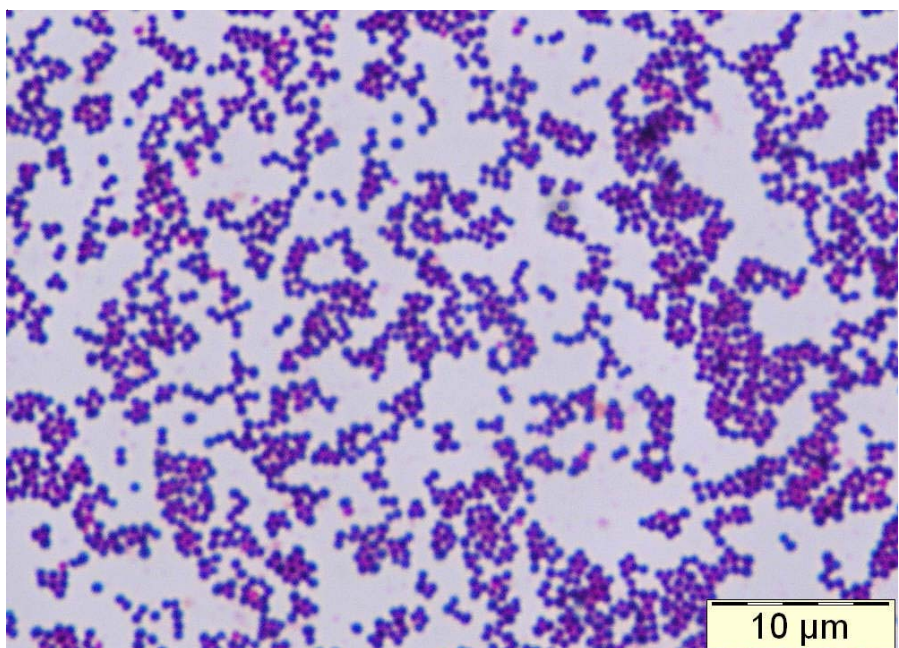
Tabel 2.3.2. Criteria voor oxacilline voor Stafylokokken.

	Disk	inhibitiezone mm			MIC (µg/ml) breakpoint oxacilline	
		R	I	S	R	S
<i>S. aureus</i> en <i>S. lugdunensis</i>	cefoxitin (30 µg)	≤19	-	≥20	≥4	≤2
	oxacillin 1 µg)	≤10	11 - 12	≥13	≥4	≤2
Coagulase-neg stafylokokken	cefoxitin (30 µg)	≤24	-	≥25	≥0,5	≤0,25
	oxacillin (1 µg)	≤17	-	≥18	≥0,5	≤0,25

Figuur 2.3.1. *S. lugdunensis* (M/5585) rechtstreeks onderzoek.



Figuur 2.3.2. *S. lugdunensis* (M/5585) cultuur.



REFERENTIES

1. Anguera I, Del Rio A, Miro JM et al. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* 2005; 91: 2-10
2. Freney J, Brun Y, Bes M et al. *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1988, 38:168-172.
3. van der Mee-Marquet N, Achard A, Mereghetti L et al. *Staphylococcus lugdunensis* infections : high frequency of inguinal area carriage. *J Clin Microbiol* 2003, 41 :1404-1409.
4. Van Hoovels L, De Munter P, Colaert J et al. Three cases of destructive native valvule endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, in press.
5. Seenivasan MH, Yu VL. *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis - the hidden peril of coagulase-negative *Staphylococcus* in blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003, 22:489-491.
6. Jones RM, Jackson MA, Ong C, Lofland GK. Endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21:265-268
7. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. M100-S15, Vol 25 No 1, January 2005

2.4. CultuurM/5718 *Streptococcus pneumoniae*

Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België.
Gegevens voor 2004.

Sinds 1994 fungeert het laboratorium microbiologie van het Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg te Leuven als enig nationaal referentielaboratorium voor de surveillance van *Streptococcus pneumoniae*. Door 104 overwegend ziekenhuislaboratoria werden er in 2004, 1746 pneumokokken ingestuurd. Deze werden geïsoleerd uit normaal steriele lokalisaties of uit ooretter. 84% van de pneumokokken werden geïsoleerd uit bloed of pleuravocht, 11% uit ooretter en 4% uit lumbaalvocht.

28% van het totale aantal isolaten was afkomstig van kinderen jonger dan 5 jaar (N=486); nochtans waren 82% van de isolaties uit ooretter en 38% van de isolaties uit lumbaalvocht afkomstig van deze leeftijdscategorie. 40% van de stammen was afkomstig van oudere patiënten (> 60 jaar); 96% hiervan werden geïsoleerd uit bloed of pleuravocht.

Het aantal stalen dat naar het referentiecentrum verstuurd werd in 2004 vertoonde een daling ten opzichte van 2003 (N=1919), waargenomen voor alle lokalisaties. Deze afname kan waarschijnlijk deels verklaard worden door het feit dat de Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde zijn leden in 2002 en 2003 aangespoord heeft al de patiëntjes jonger dan 5 jaar met een invasieve pneumokokkeninfectie te registreren en de geïsoleerde stam te laten confirmeren door het referentiecentrum. Deze studie, ondersteund door de firma Wyeth en afgesloten einde maart 2003, heeft het aantal pediatrische isolaten dat naar het referentiecentrum verstuurd werd significant verhoogd gedurende deze periode. Desalniettemin werd een daling waargenomen voor alle leeftijdsgroepen. Het aantal isolaties bij oudere patiënten (> 60 jaar) daalde van 732 in 2003 naar 670 in 2004.

Tabel 2.4.1. geeft voor de 3 belangrijkste infectielokalisaties, de verdeling van de meest voorkomende kapseltypes weer (81% van de isolaties). Type 1 vinden wij als predominant kapseltype terug onder de hemocultuurisolaten en type 19 blijft uitgesproken het belangrijkste kapseltype onder de otitisstammen. Type 1 vertoonde een sterke stijging gedurende de laatste jaren, gaande van 8-9% in 2000-2002 naar 14% in 2003 en 2004.

De gevoeligheid voor 4 antibiotica werd uitgetest op al de ingestuurde pneumokokken: penicilline G, tetracycline, ofloxacin en erythromycine. Zoals tijdens de ganse duur van de surveillance gebruikten we de diffusietechniek met papieren schijfjes op Mueller Hinton met 5% paardenbloed. Na incubatie gedurende 18 uur in een broedstoof met 5% CO₂ worden de inhibitiezones gemeten en geïnterpreteerd volgens de NCCLS-richtlijnen. Voor de opsporing van resistentie tegen penicilline werden oxacilline schijfjes met een lading van 1 µg gebruikt.

Een verminderde gevoeligheid voor penicilline werd vastgesteld bij 202 (12%) pneumokokken, maar slechts 13 (0,7%) van deze stammen behoorden tot de categorie van "echte resistentie" (MIC > 1 mg/L). Tot het jaar 2000 werd er jaarlijks een progressieve toename vastgesteld van de resistentie tegen penicilline (18%); deze werd gevolgd door een continuë daling sinds 2001 (van 15% in 2001 naar 12% in 2004). Deze recente daling kan onder meer verklaard worden door de enorme toename van kapseltype 1 stammen die steeds gevoelig zijn voor penicilline. Het percentage stammen dat resistent is tegen tetracycline (29%) en erythromycine (35%) blijft stabiel.

De resistentie tegen ofloxacin blijft zeer laag (0,6%) ondanks het toenemende gebruik van fluorochinolones.

Penicilline-resistentie is sterk aanwezig binnen kapseltype 14 (N=107, 42%) en 15 (N=5, 45%). Erythromycine-resistentie wordt teruggevonden bij meer dan 50% van de isolaten van type 14 (85%), 19 (69%), 6 (59%), 33 (56%) en 9 (55%). Tetracycline-resistentie wordt teruggevonden bij dezelfde kapseltypes.

Otitisstammen blijven beduidend resistenter dan stammen uit hemoculturen en lumbaalvocht: 10% van de hemocultuurstammen vertonen een verminderde gevoeligheid voor penicilline, terwijl 25% van de otitisstammen resistent zijn. De 66 meningitisstammen waren met uitzondering van 2 stammen, gevoelig voor cefotaxime. Derde generatie cefalosporines blijven bijgevolg in België een veilige keuze voor de empirische behandeling van ernstige invasieve pneumokokkeninfecties.

Jan Verhaegen, referentielaboratorium, UZ Gasthuisberg,
Leuven. Samengevat door G. Hanquet, WIV, Brussel.

REFERENTIES

1. J. Verhaegen. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Verslag voor 2004. Volledig verslag binnenkort beschikbaar op <http://www.iph.fgov.be/epidemie/epifr/index8.htm>

Tabel 2.4.1. Predominante kapseltypen voor de verschillende infectielokalisaties (>5%) (2004)

Bacteriëmie en pleuritis (N = 1463) (% van de isolaties)			Meningitis (N = 66) (% van de isolaties)			Otitis media (N = 199) (% van de isolaties)		
Type	N	%	Type	N	%	Type	N	%
1	229	15,6	14	11	16,6	19	68	34,1
14	213	14,6	19	11	16,6	14	31	15,6
19	138	9,4	6	9	13,6	23	27	13,6
6	119	8,1	4	5	7,6	6	19	11,4
23	109	7,4	9	4	6,1	3	14	7
9	103	7	23	4	6,1			
4	91	6,2						
7	91	6,2						
3	87	5,9						

III. RESULTATEN VAN DE IDENTIFICATIES (N = 202)

De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

3.1. Cultuur M/4938 *Granulicatella* (voorheen *Abiotrophia*) *adjacens* (hemocultuur) N = 202

<i>Abiotrophia adjacens</i>	18
<i>Granulicatella adiacens</i>	12
<i>Abiotrophia species</i>	52
<i>Granulicatella species</i>	7
<i>Abiotrophia defectiva</i>	3
<i>Abiotrophia species/Granulicatella species</i>	4
<i>Abiotrophia adjacens/Gemella species</i>	1
<i>Abiotrophia species/Gemella species</i>	1
<i>Abiotrophia species + Streptococcus sanguinis</i>	1
Nutritieel deficiënte <i>Streptococcus</i>	9
<i>Streptococcus species</i>	9
<i>Streptococcus abiotrophia</i>	2
<i>Streptococcus atrophia</i>	1
<i>Streptococcus suis</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1
Pyridoxal-afhankelijke <i>Streptococcus viridans</i>	1
α -hemolytische <i>Streptococcus species</i>	1
<i>Gemella species</i>	27
<i>Gemella morbillorum</i>	13
<i>Gemella haemolysans</i>	8
<i>Peptostreptococcus species</i>	3
<i>Aerococcus species</i>	2
<i>Aerococcus urinae</i>	1
<i>Capnocytophaga species</i>	2
<i>Actinobacillus species</i>	1
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1
<i>Gardnerella species</i>	1
<i>Helcococcus species</i>	1
<i>Micrococcus species</i>	1
<i>Micrococcus luteus</i>	1
<i>Pediococcus species</i>	1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1
<i>Streptobacillus species</i>	1
Gram positieve kokken	2
Stam zou in routine naar gespecialiseerd labo verstuurd worden	2
Hemoculturen worden niet uitgevoerd in labo	1
Niet uitgevoerd	1
Gecontamineerd staal 5 kiemen	1
Geen groei	1
Geen antwoord	4

3.2. Cultuur M/5073 *Pasteurella multocida* (sputum)
N= 202

<i>Pasteurella multocida</i>	179	(88.6%)
<i>Pasteurella species</i>	5	
<i>Pasteurella haemolytica</i>	3	
<i>Pasteurella canis</i>	2	
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	
<i>Haemophilus influenzae</i> biotype 7	1	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	
<i>Pseudomonas species</i>	1	
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	
Geen groei van pathogenen	1	

3.3. Cultuur M/5585 *Staphylococcus lugdunensis* (hemocultuur)
N= 202

<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	167	(82.7%)
<i>Staphylococcus lugdunensis/haemolyticus</i>	1	
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> of <i>schleiferi</i>	1	
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> en <i>S. epidermidis</i>	1	
Coagulase negatieve Staphylokokken ¹	4	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	9	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	
<i>Staphylococcus aureus intermedius</i>	1	
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	
<i>Staphylococcus simulans</i>	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
<i>Staphylococcus lentus</i>	1	
<i>Staphylococcus species</i>	2	
<i>Abiotrophia adjacens</i>	1	
<i>Pasteurella multocida</i>	1	
Staal wordt in routine naar gespecialiseerd labo verstuurd	1	
Hemoculturen worden niet uitgevoerd in labo	1	

¹ Eén van deze laboratoria vermeldde dat de gebruikte techniek (Rapidec Staph) enkel de identificatie van *S. aureus*, *S. saprophyticus* en *S. epidermidis* toelaat.

3.4. Cultuur M/5718 *Streptococcus pneumoniae* (lumbaalvocht)
N= 202

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	200	(99.0%)
<i>Pneumococcus</i>	1	(0.5%)
Staal wordt in routine naar gespecialiseerd labo verstuurd	1	

IV. ANTIBIOGRAM

Er werden twee verschillende *S. pneumoniae* opgestuurd naar de laboratoria met even en oneven erkenningsnummer. Beide *S. pneumoniae* hadden een welomschreven antibiogram. Deze stammen werden reeds verstuurd in de EARRS studie 2003. Het type antibiogram is gebaseerd op de gegevens van de EARRS studie (met uitzondering van tetracycline, waarvan de gevoeligheid niet getest werd in de EARRS studie en het type antibiogram opgesteld werd door verschillende experts).

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.

Eén laboratorium heeft het antibiogram niet bepaald; zij vermeldden dat in hun laboratorium geen culturen op lumbaalvocht uitgevoerd worden.

4.1 Cultuur M/5718; laboratoria met oneven erkenningsnummer

Aantal deelnemers = 85

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

Tabel 4.1.1. Resultaten der laboratoria met oneven erkenningsnummer voor de antibiogrammen voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	S	S/I	I	I/R	R	*
Penicilline ¹	I	9	-	50 ⁶	2 ⁶	17 ⁶	5 ⁷
Erythromycine	S	77 ⁸	-	-	-	2	-
Clarithromycine ²	S	1	-	-	-	-	1 ⁹
Clindamycine	S	65 ⁸	-	-	-	-	1 ⁹
Tetracycline	S	57 ⁸	-	-	-	-	1 ⁹
Doxycycline ³	S	16	-	-	-	-	-
Chinolones							
Ciprofloxacin	S	12	-	-	-	-	2 ⁹
Levofloxacin	S	22	-	-	-	-	1 ⁹
Moxifloxacin	S	14	-	-	-	-	-
Norfloxacin	S	2	-	-	-	1	-
Ofloxacin	S	24 ⁸	-	-	-	-	-
Oxolinezuur	S	-	-	-	-	1	-
«Chinolone» ⁴	S	2	-	-	-	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie							
Cefotaxime	S	29 ⁸	-	2	-	1	5 ¹⁰
Ceftriaxone	S	28	-	-	-	-	3 ¹¹
Ceftazidime	S	5	-	-	-	1	-
Ceftizoxime	S	1	-	-	-	-	-
«Cefalosporine» ⁵	S	7	-	-	-	-	1 ¹⁰

¹ Een groot aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor penicilline met behulp van een oxacillineschijfje.

² Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor clarithromycine in plaats van erythromycine.

³ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor doxycycline in plaats van tetracycline.

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

⁵ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte cefalosporine niet.

⁶ Een aantal laboratoria (3 met resultaat I, 1 met resultaat I/R en 1 met resultaat R) gaven het resultaat van de schijfjesmethode maar vermeldden dat voor een adequate bepaling van de gevoeligheid aan penicilline, een MIC bepaling (die ze niet zelf uitvoeren nodig) is.

- 7 Vier laboratoria vermeldden dat voor een adequate bepaling van de gevoeligheid voor penicilline, een MIC bepaling (die ze niet zelf uitvoeren) nodig is en verkozen derhalve geen finale interpretatie weer te geven (sommige vermelden wel dat ze een bepaling met oxacilline-schijfjes uitgevoerd hadden; anderen vermeldden enkel dat ze deze stam zouden doorsturen). Eén laboratorium vermeldde wel het kwantitatieve resultaat van de E-test maar niet de interpretatie hiervan.
- 8 Een aantal laboratoria gaf wel een finale interpretatie voor bepaalde antibiotica maar ze vermeldden dat ze dit in routine niet zouden antwoorden bij een meningitis. Voor de beoordeling van de interpretatie werden deze laboratoria toch onder de geantwoorde interpretatie gerangschikt.
- 9 Een aantal laboratoria gaf geen finale interpretatie voor bepaalde antibiotica maar ze vermeldden dat ze dit in routine niet zou antwoorden bij een meningitis.
- 10 Vijf laboratoria vermeldden dat voor een adequate bepaling van de gevoeligheid aan cefotaxime, een MIC bepaling (die ze niet zelf uitvoeren) nodig is en verkozen derhalve geen finale interpretatie weer te geven. Eén laboratorium vermeldde dit voor "de" cefalosporines.
- 11 Eén laboratoria vermeldde dat voor een adequate bepaling van de gevoeligheid aan ceftriaxone, een MIC bepaling (die ze niet zelf uitvoeren) nodig is en verkoos derhalve geen finale interpretatie weer te geven. Eén laboratorium gaf geen finale interpretatie voor dit antibioticum maar vermeldde dat ze dit in routine niet zou antwoorden bij een meningitis. Eén laboratorium antwoordde "?".

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.

Tabel 4.1.2. Diameters bekomen door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de schijfjesmethode volgens NCCLS voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)				
					S	I	I/R	R	*2
Oxacilline/Penicilline ¹	11 (15)	1	14	7 - 20	-	11	1	2	1
Erythromycine	19 (21)	15	30	25 - 36	21	-	-	-	-
Clarithromycine	1 (2)	15	24	24 - 24	1	-	-	-	1
Clindamycine	16 (19)	2	25,5	22 - 29	19	-	-	-	-
Tetracycline	15 (16)	30	30	27 - 36	15	-	-	-	1
Doxycycline	2 (3)	30	24,5	23 - 26	3	-	-	-	-
Chinolones									
Ciprofloxacin	4 (4)	5	23,5	21 - 26	4	-	-	-	-
Levofloxacin	6 (7)	5	23	20 - 26	7	-	-	-	-
Moxifloxacin	2 (4)	5	26	21 - 31	4	-	-	-	-
Ofloxacin	4 (4)	5	18,5	18 - 20	4	-	-	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie									
Cefotaxime	5 (5)	30	35	30 - 40	5	-	-	-	-
Ceftriaxone	4 (5)	30	35	34 - 50	5	-	-	-	-

¹ Laboratoria die de gevoeligheid voor penicilline bepaalden met behulp van de papieren schijfjes methode deden dit met behulp van een oxacilline-schijfje. In deze tabel slaan de diameters dan ook op de diameters gemeten rond de oxacilline-schijf; de resultaten slaan op de finale resultaten die voor penicilline geantwoord werden.

² Verklaring van de "*":

- voor penicilline: een laboratorium dat de bepaling van de MIC aanraadt
- voor clarithromycine en tetracycline: een laboratorium dat deze AB niet antwoordt voor een lumbaalvocht

Tabel 4.1.3. Diameters bekomen door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de schijfjesmethode volgens ROSCO voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*3
Penicilline ¹	8 (9)	5	26	24 - 32	4	3	2	-
Oxacilline/Penicilline ²	15 (16)	1	18	13 - 24	2	4	9	1
Erythromycine	30 (36)	78	35	22 - 43	35	-	1	-
Clindamycine	27 (35)	25	34	31 - 43	34	-	-	1
Tetracycline	13 (23)	80	35	30 - 43	23	-	-	-
Doxycycline	11 (13)	80	36	30 - 40	13	-	-	-
Chinolones								
Ciprofloxacin	8 (9)	10	25,5	24 - 32	7	-	-	2
Levofloxacin	7 (8)	5	23	21 - 27	7	-	-	1
Moxifloxacin	16 (7)	5	27	24 - 30	7	-	-	-
Norfloxacin	1 (2)	10	21	21 - 21	1	-	1	-
Ofloxacin	8 (10)	10	23	20 - 30	10	-	-	-
Oxolinezuur	1 (1)	10	9	9 - 9	1	-	-	-
"Chinolone"	- (2)	-	-	-	2	-	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie								
Cefotaxime	9 (12)	30	38	32 - 48	7	1	1	3
Ceftriaxone	5 (7)	30	38	32 - 43	5	-	-	2
Ceftazidime	4 (4)	30	29	27 - 30	4	-	-	-
Ceftizoxime	1 (1)	30	36	36 - 36	1	-	-	-
"Cefalosporine"	- (1)	-	-	-	1	-	-	-

¹ Een aantal laboratoria hebben de penicillineschijfjes van Rosco gebruikt voor de bepaling van de gevoeligheid voor penicilline.

² Een meerderheid van de laboratoria die de gevoeligheid voor penicilline bepaalden met behulp van de Rosco schijfjes deden dit met behulp van een oxacilline-schijfje. Onder de noemer "oxacilline/penicilline" slaan de diameters dan ook op de diameters gemeten rond de oxacilline-schijf; de resultaten slaan op de finale resultaten die voor penicilline geantwoord werden.

³ Verklaring van de "*":

- voor penicilline en cefotaxime: laboratoria die de bepaling van de MIC aanraden
- voor clindamycine, ciprofloxacin, levofloxacin en ceftriaxone: laboratoria die deze AB niet antwoorden voor een lumbaalvocht.

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

Tabel 4.1.4. Resultaten bekomen MIC-waarden door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de E-test voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

	MIC (mg/l)										Resultaten					
	Aantal resultaten	* 0,032	< 0,032	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	≥ 16	S	I	I/R	R	**
Penicilline	41		1	1	8	25	5	1				3	32	1	4	1
Erythromycine	2			1						1		1				
Clindamycine	2				2							2			1	
Tetracycline	1			1								1				
Chinolones																
Levofloxacin	2						2					1				1
Ofloxacin	1											1				
Cefalosporines 3 ^e generatie																
Cefotaxime	13	1	1	2	8			1				12	1			
Ceftriaxone	14	1	2	7	3	1						14				
"Cefalosporine"	2			2								2				

* MIC-waarde niet vermeld.

** Eén laboratorium vermeldde voor penicilline wel het kwantitatieve resultaat van de E-test maar niet de interpretatie hiervan. Eén laboratorium gaf geen finale interpretatie voor levofloxacin maar vermeldde dat het dit in routine niet zou antwoorden bij een meningitis.

De resultaten bekomen met de Vitek 2 worden weergegeven in tabel 4.1.5

Tabel 4.1.5. Resultaten bekomen door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de Vitek 2 voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Finaal resultaat			Vitek 2		
	S	I	R	Meest vermelde verdunning	Aantal labo's dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	
Penicilline	1	9	1	0,5	7	(11)
Erythromycine	11	-	-	≤0,06	8	(11)
Clindamycine	1	-	-	-	-	(1)
Tetracycline	11	-	-	≤1	10	(11)
Chinolones						
Moxifloxacin	3	-	-	≤0,25	2	(3)
Ofloxacin	8	-	-	≤1	7	(8)
Cefalosporines 3 ^e generatie						
Cefotaxime	6	-	-	≤0,06	5	(6)
Ceftriaxone	4	-	-	≤0,06	4	(4)
«Cefalosporine»	1	-	-	≤0,06	1	(1)

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

- voor erythromycine vond 1 laboratorium een verdunning van < 0.5 mg/l en één laboratorium een verdunning van 0.25 mg/l
- voor ofloxacin vond 1 laboratorium een verdunning van 2 mg/l

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

Tabel 4.1.6. Resultaten bekomen door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de ATB methode voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Penicilline	-	5	1
Erythromycine	6	-	-
Clindamycine	6	-	-
Tetracycline	5	-	-
Chinolones			
Levofloxacin	6	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Cefotaxime	6	-	-

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris, Phoenix en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.1.7. tot en met 4.1.9. Er zijn momenteel nog te weinig gebruikers van deze toestellen om de kwantitatieve resultaten statistisch zinvol te verwerken. Indien het aantal gebruikers toeneemt, zal dit uiteraard wel het geval zijn.

Tabel 4.1.7. Resultaten bekomen door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de Osiris voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Penicilline	-	-	1
Erythromycine	2	-	-
Clindamycine	2	-	-
Tetracycline	1	-	-
Chinolones			
Ciprofloxacin	1	-	-
Levofloxacin	1	-	-
Norfloxacin	1	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Ceftriaxon	2	-	-
Ceftazidim	1	-	-

Tabel 4.1.8. Resultaten bekomen door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de Phoenix voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Penicilline	-	1	-
Erythromycine	1	-	-
Clindamycine	1	-	-
Tetracycline	1	-	-
Chinolones			
Levofloxacin	1	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Cefotaxim	1	-	-

Tabel 4.1.9. Resultaten bekomen door de laboratoria met oneven erkenningsnummer met de Sirscan voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Penicilline	-	1	-
Erythromycine	1	-	-
Clindamycine	1	-	-
Tetracycline	1	-	-
Chinolones			
Ofloxacin	1	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Cefotaxim	1	-	-

Tot slot dient vermeld dat:

- 1 laboratorium de gevoeligheid voor het volledige antibiotica-panel bepaalde met microdilutie
- 2 laboratoria de stam zouden doorsturen voor MIC bepaling van penicilline en cefotaxime; vijf andere laboratoria de stam zouden doorsturen voor MIC bepaling van een cefalosporine (sommige vermeldden hierbij de naam van het cefalosporine waarnaar hun voorkeur uitgaat); een aantal van deze laboratoria baseren zich voor het nemen van deze beslissing op het resultaat van de oxacilline-schijf
- drie laboratoria niet vermeldden welke techniek zij gebruikt hebben ter bepaling van de gevoeligheid voor één of meer antibiotica

4.2 Cultuur 5718; laboratoria met even erkenningsnummer

Aantal deelnemers = 116

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

Tabel 4.2.1. Resultaten der laboratoria met even erkenningsnummer voor de antibiogrammen voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	S	I	R	*
Penicilline ¹	S	111	3	-	1 ⁶
Erythromycine	R	4	-	106	3 ⁷
Clarithromycine ²	R	-	-	3	-
Clindamycine	S	87 ⁸	3	3	3 ⁹
Tetracycline		94	-	-	2 ¹⁰
Doxycycline ³	S	13	-	-	-
Chinolones					
Ciprofloxacin	S	20	2 ¹¹	-	-
Levofloxacin	S	43	-	1	1 ¹²
Moxifloxacin	S	23	-	-	1 ¹²
Norfloxacin	S	1	-	-	-
Ofloxacin	S	24	-	-	1 ¹²
Sparfloxacin	S	1	-	-	-
Gatifloxacin	S	1	-	-	-
«Chinolone» ⁴	S	2	-	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie					
Cefotaxime	S	65	-	-	-
Ceftriaxone	S	35	-	-	-
Ceftazidime	S	7	-	-	-
Ceftizoxime	S	3	-	-	-
Cefepime	S	1	-	-	-
«Cefalosporine» ⁵	S	6	-	-	-

- ¹ Een groot aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor penicilline met behulp van een oxacillineschijfje.
- ² Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor clarithromycine in plaats van erythromycine.
- ³ Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor doxycycline in plaats van tetracycline.
- ⁴ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte chinolone niet.
- ⁵ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte cefalosporine niet.
- ⁶ Eén laboratorium vermeldde dat voor een adequate bepaling van de gevoeligheid voor penicilline, een MIC bepaling (die ze niet zelf uitvoeren) nodig is en verkoos derhalve geen finale interpretatie weer te geven.
- ⁷ Twee laboratoria gaven geen finale interpretatie voor erythromycine maar ze vermeldden dat ze dit in routine niet zou antwoorden bij een meningitis; een derde laboratorium liet de finale interpretatie open zonder verklaring.
- ⁸ Eén laboratorium gaf wel een finale interpretatie voor clindamycine maar vermeldde dat ze dit in routine niet zouden antwoorden bij een meningitis. Een ander laboratorium antwoordde "I" doch gaf de opmerking dat men in routine een opmerking zou toevoegen dat clindamycine nog kan werken doch zonder garantie.
- ⁹ Twee laboratoria gaven geen finale interpretatie voor clindamycine maar ze vermeldden dat ze dit in routine niet zou antwoorden bij een meningitis. Een derde laboratorium antwoordde dat er onvoldoende tijd was om de aanwezigheid van een induceerbare MLS op te sporen.
- ¹⁰ Eén laboratorium gaf geen finale interpretatie voor tetracycline maar vermeldde dat dit in routine niet te antwoorden bij een meningitis; een anderlaboratorium liet de finale interpretatie open zonder verklaring.

- ¹¹ Eén laboratorium gaf wel een finale interpretatie voor ciprofloxacin maar vermeldde dat ze dit in routine niet zouden antwoorden bij een meningitis.
- ¹² Een aantal laboratoria gaf geen finale interpretatie voor een chinolone maar ze vermeldden dat ze dit in routine niet zou antwoorden bij een meningitis.

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.

Tabel 4.2.2. Diameters bekomen door de laboratoria met even erkenningsnummer met de schijfjesmethode volgens NCCLS voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Penicilline ¹	- (6)	-	-	-	6	-	-
Oxacilline/Penicilline ²	8 (8)	1	23	20 - 28	8	-	-
Erythromycine	16 (17)	15	9	6 - 21	1	-	16
Clarithromycine	3 (3)	15	8	7 - 11	-	-	3
Clindamycine	15 (16)	2	23	21 - 31	15	1	-
Tetracycline	18 (19)	30	26.5	23 - 36	19	-	-
Chinolones							
Ciprofloxacin	5 (6)	5	24	20 - 27	4	2	-
Levofloxacin	3 (3)	5	21	19 - 23	3	-	-
Moxifloxacin	5 (5)	5	25	23 - 26	5	-	-
Norfloxacin	1 (1)	10	21	21 - 21	1	-	-
Ofloxacin	4 (4)	5	20	16 - 22	4	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie							
Cefotaxime	7 (8)	30	36	30 - 44	8	-	-
Ceftriaxone	1 (2)	30	34	34 - 34	2	-	-
Ceftazidime	1 (1)	30	28	28 - 28	1	-	-
Cefepime	1 (1)	15	38	38 - 38	1	-	-
"Cefalosporine"	1 (1)	30	35	35 - 35	1	-	-

- ¹ Een aantal laboratoria hebben de papieren penicillineschijfjes gebruikt voor de bepaling van de gevoeligheid voor penicilline. Zij hebben echter schijfjes met verschillende ladingen gebruikt zodat een adequate evaluatie van de diameters onmogelijk is.
- ² Een meerderheid van de laboratoria die de gevoeligheid voor penicilline bepaalden met behulp van de papieren schijfjes deden dit met behulp van een oxacilline-schijfje. Onder de noemer "oxacilline/penicilline" slaan de diameters dan ook op de diameters gemeten rond de oxacilline-schijf; de resultaten slaan op de finale resultaten die voor penicilline geantwoord werden.

Tabel 4.2.3. Diameters bekomen door de laboratoria met even erkenningsnummer met de schijfjesmethode volgens ROSCO voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	* ³
Penicilline ¹	12 (18)	5	35	30 - 52	17	1	-	-
Oxacilline/Penicilline ²	18 (21)	1	25.5	20 - 36	20	-	-	1
Erythromycine	39 (52)	78	16	12 - 39	2	-	48	2
Clindamycine	44 (54)	25	33.5	23 - 43	47	2	2	3
Tetracycline	21 (32)	80	32	26 - 40	31	-	-	1
Doxycycline	12 (13)	80	34	26 - 43	13	-	-	-
Chinolones								
Ciprofloxacin	13 (14)	10	26	21 - 36	14	-	-	-
Levofloxacin	8 (14)	5	24	21 - 30	12	-	1	1
Moxifloxacin	4 (8)	5	27.5	24 - 30	7	-	-	1
Ofloxacin	9 (13)	10	24	20 - 26	12	-	-	1
"Chinolone"	1 (2)	10	25	25 - 25	2	-	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie								
Cefotaxime	11 (17)	30	40	31 - 43	17	-	-	-
Ceftriaxone	6 (8)	30	40	36 - 46	8	-	-	-
Ceftazidime	6 (6)	30	31.5	29 - 40	6	-	-	-
Ceftizoxime	2 (2)	30	35.5	35 - 36	2	-	-	-
"Cefalosporine"	- (1)	-	-	-	1	-	-	-

¹ Een aantal laboratoria hebben de penicillineschijfjes van Rosco gebruikt voor de bepaling van de gevoeligheid voor penicilline

² Een meerderheid van de laboratoria die de gevoeligheid voor penicilline bepaalden met behulp van de Rosco schijfjes deden dit met behulp van een oxacilline-schijfje. Onder de noemer "oxacilline/penicilline" slaan de diameters dan ook op de diameters gemeten rond de oxacilline-schijf; de resultaten slaan op de finale resultaten die voor penicilline geantwoord werden.

³ Verklaring van de "*":

- voor penicilline: een laboratorium dat de bepaling van de MIC aanraadt
- voor erythromycine, tetracycline, levofloxacin, moxifloxacin en ofloxacin: laboratoria die deze AB niet antwoorden voor een lumbaalvocht
- voor clindamycine: : 2 laboratoria die dit AB niet antwoorden voor een lumbaalvocht en 1 laboratorium dat antwoordde dat er onvoldoende tijd was om de aanwezigheid van een induceerbare MLS op te sporen

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

Tabel 4.2.4. Resultaten bekomen MIC-waarden door de laboratoria met even erkenningsnummer met de E-test voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

	MIC (mg/l)										Resultaten			
	Aantal resultaten	< 0,008	0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	≥ 48	S	I	R
Penicilline	39	1	1	4	15	18						39	-	-
Clarithromycine	1										1	-	-	1
Clindamycine	1						1					1	-	-
Tetracycline	1					1						1	-	-
Chinolones														
Ciprofloxacin	1												1	-
Levofloxacin	2											2	-	-
Moxifloxacin	2						2					2	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie														
Cefotaxime	17		1	4	11	1						17	-	-
Ceftriaxone	10			2	8							10	-	-
Cefepime	1					1						1	-	-
"Cefalosporine"	2			1		1						2	-	-

* MIC-waarde niet vermeld

De resultaten bekomen met de Vitek 2 worden weergegeven in tabel 4.2.5.

Tabel 4.2.5. Resultaten bekomen door de laboratoria met even erkenningsnummer met de Vitek 2 voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Finaal resultaat			Vitek 2		
	S	I	R	Meest vermelde verdunning	Aantal labo's dat deze verdunning vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	
Penicilline	23	1	-	≤0,06	22	(24)
Erythromycine	1	-	25	≥1	24	(26)
Clindamycine	1	-	-	-	-	(1)
Tetracycline	26	-	-	≤1	25	(26)
Chinolones						
Levofloxacin	12	-	-	≤0,5	10	(12)
Moxifloxacin	9	-	-	≤0,25	9	(9)
Ofloxacin	7	-	-	≤1	6	(7)
Sparfloxacin	1	-	-	≤0,12	1	(1)
Gatifloxacin	1	-	-	≤0,5	1	(1)
Cefalosporines 3 ^e generatie						
Cefotaxime	12	-	-	≤0,06	10	(12)
Ceftriaxone	15	-	-	≤0,06	14	(15)

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 penicilline vond 1 laboratorium een verdunning van 0.25 mg/l
- voor erythromycine vond 1 laboratorium een verdunning van 0.25 mg/l

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 door de laboratoria met even erkenningsnummer met de ATB methode voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat			
	S	I	R	*
Penicilline	11	-	-	-
Erythromycine	1	-	10	1
Clindamycine	16	-	-	-
Tetracycline	11	-	-	1
Chinolones				
Ciprofloxacin	1	-	-	-
Levofloxacin	9	-	-	-
Ofloxacin	1	-	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie				
Cefotaxime	9	-	-	-
«Cefalosporine»	1	-	-	-

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris, Phoenix en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.2.7. tot en met 4.2.9. Er zijn momenteel nog te weinig gebruikers van deze toestellen om de kwantitatieve resultaten statistisch zinvol te verwerken. Indien het aantal gebruikers toeneemt, zal dit uiteraard wel het geval zijn.

Tabel 4.2.7. Resultaten bekomen door de laboratoria met even erkenningsnummer met de Osiris voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Penicilline	2	-	-
Erythromycine	-	-	2
Clindamycine	2	-	-
Tetracycline	2	-	-
Chinolones			
Ciprofloxacin	1	-	-
Levofloxacin	1	-	-
Ofloxacin	1	-	-

Tabel 4.2.8. Resultaten bekomen door de laboratoria met even erkenningsnummer met de Phoenix voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Penicilline	1	-	-
Erythromycine	-	-	2
Clindamycine	1	-	1
Tetracycline	2	-	-
Chinolones			
Moxifloxacin	2	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Cefotaxime	2	-	-

Tabel 4.2.9. Resultaten bekomen door de laboratoria met even erkenningsnummer met de Sirscan voor staal M/5718 (*S. pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Penicilline	1	-	-
Erythromycine	-	-	1
Clindamycine	1	-	-
Chinolones			
Levofloxacin	1	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Ceftizoxime	1	-	-

Tot slot dient vermeld dat:

- 1 laboratorium op basis van het resultaat van de oxacillineschijf(S), cefotaxime gevoelig verklaarde; 1 laboratorium op basis van het resultaat van de oxacillineschijf(S), ceftriaxone gevoelig verklaarde.
- 9 laboratoria niet vermeldden welke techniek zij gebruiken ter bepaling van de gevoeligheid voor één of meer antibiotica.

Nota : Bepaling van de penicillinegevoeligheid van pneumokokken

Een navraag van de reden waarom een aantal laboratoria met oneven erkenningsnummer «S» geantwoord hebben voor deze stam leerde dat, naast administratieve fouten, een aantal laboratoria niet goed vertrouwd zijn met de NCCLS richtlijnen voor de gevoeligheidsbepaling door middel van disk diffusie.

Wij achten het daarom aangewezen deze richtlijn hier te vermelden.

Voor de gevoeligheid van pneumokokken aan penicilline door middel van disk diffusie dient men gebruik te maken van een oxacilline schijfje van 1µg. Stammen met een zone rond oxacilline ≥ 20 mm zijn gevoelig aan penicilline en kunnen beschouwd als gevoelig aan ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, ampicilline-sulbactam, cefaclor, cefdinir, cefepime, cefatemet, cefixime, cefotaxime, cefprozil, ceftibuten, ceftriaxone, cefuroxime, cefpodoxime, ceftizoxime, ertapenem, imipenem, loracarbef en meropenem. Deze antibiotica dienen derhalve ook niet getest te worden.

Voor stammen met een diameter van ≤ 19 mm rond oxacilline moet de MIC bepaald worden voor penicilline, meropenem en cefotaxime of ceftriaxone; zones ≤ 19 mm kunnen voorkomen bij resistente, intermediaire en sommige gevoelige stammen. Deze stammen mogen dus niet als resistent of intermediair geantwoord worden enkel op basis van een zone van ≤ 19 mm rond oxacilline (1).

REFERENTIE

1. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement, M100-S15, Vol. 25 No. 1, January 2005

Opmerking betreffende de bepaling van de gevoeligheid voor vancomycine van *S. aureus* (aanvulling op globaal rapport 2004/3)

Een collega stelde ons naar aanleiding van de resultaten en het commentaar betreffende *S. aureus* in de enquête 2004/3 een vraag betreffende de richtlijnen voor bepaling van de gevoeligheid voor vancomycine van *S. aureus*. Het leek ons aangewezen het antwoord in het huidige globaal rapport te publiceren.

De opmerking van onze collega is terecht dat de disk diffusie voor gevoeligheidsbepaling van vancomycine ook risico's inhoudt. In de Gospiz richtlijn wordt hier inderdaad naar verwezen. Letterlijk: «Screening for GISA should be done by the agar screen technique on clinical isolates of MRSA at least in patients failing to respond to glycopeptide treatment».

Waarom wij hier niet expliciet naar verwezen hebben in ons commentaar is vooral omdat het hier drie didactische stammen betrof in verband met detectie van resistentie aan macroliden en clindamycine.

Het stukje in het commentaar over VISA en detectie d.m.v. automaten was omwille van de actualiteit van het onderwerp. In dit stukje staat niet geschreven dat disk diffusie een goede manier is om VISA op te sporen maar wel dat niet geautomatiseerde technieken om MIC bepalingen te doen aangewezen zijn bij gebruik van automaten, verwijzend naar een commentaar van de CDC in MMWR.

Voor het interpreteren van resultaten van gevoeligheidsbepalingen wordt gevraagd aan de deelnemers welke criteria ze gebruiken (NCCLS, SFM, ...) maar niet of ze de GOSPIZ richtlijn toepassen (alhoewel GOSPIZ een terechte opmerking heeft gemaakt).

In de NCCLS criteria en SFM van 2004 wordt voor vancomycine gevoeligheidsbepalingen disk diffusie niet afgeraden. Er zijn criteria. In de 2004 versie van NCCLS en SFM wordt een commentaar gemaakt dat in geval van vermoeden van resistentie (was niet het geval bij de rond gestuurde stammen) confirmatie noodzakelijk is. In de 2005 versie van NCCLS wordt wel aangeraden (niet verplicht) om vancomycine screen agar te gebruiken. In 2004 konden we dit niet eisen van de deelnemers. In de 2005 versie van de SFM wordt nog altijd disk diffusie in routine aangeraden en confirmatie indien vermoeden van resistentie.

Dr K. Magerman, Klinisch Laboratorium, Virga Jesseziekenhuis , Hasselt

V. PARASITOLOGIE

5.1. De monsters

Er werden 2 geformaliseerde fecessuspensies verstuurd: P/5700 en P/5701.

Er namen 195 laboratoria deel aan deze enquête. Telkens 193 laboratoria gaven een antwoord voor staal P/5700 en staal P/5701. Twee laboratoria gaven geen antwoord voor staal P/5700; twee andere gaven geen antwoord voor staal P/5701 (één van beide laboratoria gaf aan dat dit staal in routine voor confirmatie naar het Instituut voor Tropische Geneeskunde verstuurd zou worden).

Wij wensen te benadrukken dat in geval er geen parasieten waargenomen worden, men "Afwezigheid van parasieten" dient te antwoorden (en niet het resultaat gewoon "open" laten).

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 42%. Wij zouden willen vragen om zoveel mogelijk van deze antwoordmogelijkheid gebruik te maken. Bovendien een snellere verwerking, biedt de toolkit tevens het voordeel dat een aantal fouten vermeden kunnen worden: schrijffouten, gebruik van oudere codes, encodagefouten,...

De monsters waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

P/5700: Een vrouw van Japanse afkomst klaagt sinds enig tijd over nausea, abdominale pijnen en een opzettingsgevoel.

P/5701: Een kindje van 4 jaar is sinds enige weken minder aandachtig en wordt 's nachts vaker wakker dan vroeger.

Staal P/5700 bevatte eieren van *Diphyllobotrium latum*.

Staal P/5701 bevatte eieren van *Enterobius vermicularis* en eieren van *Trichuris trichiura*.

5.2. Staal P/5700

5.2.1 Resultaten

De 193 laboratoria leverden 201 antwoorden in. 14 laboratoria antwoordden «Afwezigheid van parasieten», 171 laboratoria antwoordden één parasiet en 8 antwoordden 2 parasieten.

De resultaten worden in tabel 5.2.1. weergegeven:

Tabel 5.2.1. Resultaten voor staal P/5700

Resultaat	Aantal
<i>Diphyllobothrium latum</i>	144
<i>Schistosoma japonicum</i>	12
<i>Ascaris lumbricoides</i>	9
<i>Trichostrongylus sp.</i>	4
Ancylostomatoidea (haakwormen)	3
<i>Fasciola hepatica</i>	3
<i>Fasciolopsis buski</i>	3
<i>Ancylostoma duodenale</i>	2
<i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Cryptosporidium parvum</i>	1
<i>Enterobius vermicularis</i>	1
<i>Giardia lamblia</i>	1
<i>Mansonella streptocerca</i>	1
<i>Necator americanus</i>	1
<i>Paragonimus westermani</i>	1
Afwezigheid van parasieten	14
Totaal	201

Alle 144 laboratoria die de *Diphyllobothrium latum* teruggevonden hebben, hebben als evolutiestadium "Ei" geantwoord.

Niet alle laboratoria vermeldden het aantal waargenomen *Diphyllobothrium latum*. 1 laboratorium vermeldde geen aantal. Van de 143 laboratoria die een aantal vermeld hebben, hebben er 9 "<1" geantwoord; eveneens telkens 9 hebben "1 à 2" en "2 à 3" geantwoord; 6 laboratoria hebben "3 à 4" geantwoord. Voor de 110 andere worden mediaan, minimum en maximum in tabel weergegeven 5.2.2.

Tabel 5.2.2. Mediaan, minimum en maximum voor *Diphyllobothrium latum* voor staal P/5700

Mediaan	Minimum	Maximum
2	1	10

5.2.2 Commentaar over *Diphyllobothrium latum*

Diphyllobothrium latum is een grote humane lintworm (cestode) 3 tot 10 m en meer lang en met 3000 en meer proglottiden. De rijpe proglottiden zijn breder dan lang en worden gewoonlijk in kettingen met variabele lengte uitgescheiden in de stoelgang (2, 4). De mens en visetende dieren (honden, katten, ea) kunnen geparasiteerd zijn ter hoogte van het ileum, zeldzamer van het jejunum (2). Infecties met meerdere wormen zijn frequent. De meeste infecties verlopen vrij symptomloos. Abdominale last en diarree zijn mogelijk. Het vermogen van de worm om vitamine B12 op te nemen in de darm kan een vorm van pernicieuze anemie veroorzaken. Andere *Diphyllobothrium* spp. werden eveneens een zeldzame maal beschreven bij de mens: *D. pacificum*, *D. cordatum*, *D. ursi*, *D. dendriticum*, *D. lanceolatum*, *D. dalliae* en *D. yonagoensis* (2, 4). Er bestaat enige twijfel in hoeverre de analoge wormen uit de diverse continenten tot dezelfde species behoren of eigenlijk verschillende subspecies zijn (3). Aanverwante wormen (*Sparganum* spp. en *Spirometra* spp.) veroorzaken humane sparganosis, waarbij de mens als accidentele tussengastheer fungeert in diverse weefsels (oog, onderhuids weefsel,...) voornamelijk in Azië (2).

Epidemiologie

D. latum heeft twee tussengastheren, als eerste kleine schaaldieren (*Eudiptomus* spp. en *Cyclops* spp.) en als tweede diverse soorten zoetwatervissen (2, 3, 4). *D. latum* werd beschreven in Europa, Azië (ondermeer Japan), Amerika en Afrika (2, 3, 4). In Europa betreft het vooral Noord-Europa (Zweden, Finland, Baltische Staten) en het gebied rond de subalpine meren in Frankrijk, Noord-Italië en Zwitserland (ondermeer het meer van Genève) (4). De mens wordt besmet door het eten van rauwe zoetwatervis (vandaar ook de benaming "fish tapeworm"). Een goed overzicht van de betrokken vissoorten in Europa kan men op het web vinden via referentie 3.

Diagnose

De eieren van *D. latum* worden met de stoelgang uitgescheiden in tegenstelling tot de eieren van *Taenia* spp., die gewoonlijk de proglottiden verlaten buiten het lichaam. Deze eieren zijn ovaalvormig, 58-76 μm x 40-51 μm groot en bevatten een immatuur embryo (Figuur 5.2.1.) (1, 2, 4). Zij bezitten een operculum, zodat ze kunnen verward worden met eieren van trematoden. Dit operculum wordt zeer gemakkelijk geopend. Een lichte druk op het draagglasje is reeds voldoende om dit operculum te openen (2, Figuur 5.2.2.). Sommige maar niet alle eieren vertonen een knop aan de pool tegengesteld aan het operculum (Figuur 5.2.3.).

Behandeling

Niclosamide (5) wordt aanzien als eerste keuze en praziquantel als alternatief (4, 5).



Figuur 5.2.1.: Ei van *Diphyllbothrium latum* met operculum onderaan (preparaat van deze enquête).



Figuur 5.2.2.: Ei van *Diphyllbothrium latum* met geopend operculum bovenaan tengevolge van druk op het draagglasje (preparaat van deze enquête).



Figuur 5.2.3.: Ei van *Diphyllbothrium latum* met knop bovenaan en operculum onderaan.

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

REFERENTIES

1. Ash L., Orihel T. 1980. p. 160-163. *In Atlas of human parasitology*, American Society of Clinical Pathologist, Chicago.
2. Beaver P., Jung R., Cupp E. 1984. Pseudophyllidean tapeworms. p 494-504. *In Clinical parasitology*, Lea & Febiger, Philadelphia.
3. Dupouy-Camet J., Peduzzi R. Current situation of human diphyllbothriasis in Europe. *Euro Surveill.* 2004. 9:5-6
<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n05/0905-123.asp?langue=01&>
4. <http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/Diphyllbothriasis.htm>
5. Sanford J., Gilbert D., Moellering R., Sande M., Eliopoulos G. 2004. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2004-2005*. Antimicrobial Therapy Inc., Vermont.

5.3. Staal P/5701

5.3.1 Resultaten

De 193 laboratoria leverden 367 verschillende antwoorden in. Eén laboratorium antwoordde «Afwezigheid van parasieten», 23 laboratoria antwoordden één parasiet, 164 antwoordden 2 parasieten en 5 antwoordden 3 parasieten. De resultaten worden in tabel 5.3.1. weergegeven:

Tabel 5.3.1. Resultaten voor staal P/5701

Resultaat	Aantal
<i>Trichuris trichiura</i>	175
<i>Enterobius vermicularis</i>	174
<i>Trichostrongylus sp.</i>	8
<i>Blastocystis hominis</i>	2
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1
<i>Cryptosporidium parvum</i>	1
<i>Echinococcus granulosus</i>	1
<i>Echinococcus multilocularis</i>	1
<i>Mansonella ozzardi</i>	1
<i>Retortamonas intestinalis</i>	1
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1
Afwezigheid van parasieten	1
Totaal	367

De combinaties van parasieten welke door de laboratoria geantwoord werden, worden in tabellen 5.3.2. en 5.3.3. weergegeven.

Tabel 5.3.2. Combinatie van 2 parasieten geantwoord voor staal P/5701

Combinatie van parasieten	Aantal
<i>E. vermicularis</i> + <i>T. trichiura</i>	155
<i>E. vermicularis</i> + <i>Trichostrongylus sp.</i>	5
<i>T. trichiura</i> + <i>Trichostrongylus sp.</i>	1
<i>T. trichiura</i> + <i>E. multilocularis</i>	1
<i>T. trichiura</i> + <i>B. hominis</i>	1
<i>M. ozzardi</i> + <i>E. granulosus</i>	1
Totaal	164

Tabel 5.3.3. Combinatie van 3 parasieten geantwoord voor staal P/5701

Combinatie van parasieten	Aantal
<i>E. vermicularis</i> + <i>T. trichiura</i> + <i>B. hominis</i>	1
<i>E. vermicularis</i> + <i>T. trichiura</i> + <i>C. parvum</i>	1
<i>E. vermicularis</i> + <i>T. trichiura</i> + <i>R. intestinalis</i>	1
<i>E. vermicularis</i> + <i>T. trichiura</i> + <i>S. stercoralis</i>	1
<i>E. vermicularis</i> + <i>T. trichiura</i> + <i>A. lumbricoides</i>	1
Totaal	5

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Enterobius vermicularis* en *Trichuris trichiura* worden in tabellen 5.3.4. en 5.3.5. weergegeven (voor *Enterobius vermicularis* hebben 2 laboratoria 2 evolutiestadia vermeld).

Tabel 5.3.4. Evolutiestadia voor *Enterobius vermicularis* voor staal P/5701

Evolutiestadium	Aantal
<i>Ei</i>	173
Larve	3
Totaal	176

Tabel 5.3.5. Evolutiestadia voor *Trichuris trichiura* voor staal P/5701

Evolutiestadium	Aantal
<i>Ei</i>	175
Totaal	175

Niet alle laboratoria vermeldden het aantal waargenomen parasieten.

Voor het evolutiestadium «ei» voor *Enterobius vermicularis* vermeldde één laboratorium geen aantal; 3 laboratoria vermeldden «vele» (waarvan éénmaal onder vorm van «+»); en één laboratorium «enkele». Van de 168 laboratoria die een aantal vermeld hebben, hebben er 10 «<1» geantwoord; 18 hebben «1 à 2» geantwoord; 4 hebben «2 à 3» geantwoord; eveneens 4 laboratoria hebben «3 à 4» geantwoord en 1 laboratorium heeft «5 à 10» geantwoord. Voor de 131 andere worden mediaan, minimum en maximum in tabel 5.3.6. weergegeven.

Tabel 5.3.6. Mediaan, minimum en maximum voor het evolutiestadium «ei» voor *Enterobius vermicularis* voor staal P/5701

Mediaan	Minimum	Maximum
3	1	50

Voor het evolutiestadium «ei» voor *Trichuris trichiura* vermeldden 2 laboratoria geen aantal; 2 laboratoria vermeldden «geringe»; één laboratorium antwoordde «+»; en één laboratorium «zeldzame». Van de 169 laboratoria die een aantal vermeld hebben, hebben er 19 «<1» geantwoord; 11 hebben «1 à 2» geantwoord; 3 hebben «2 à 3» geantwoord; 2 laboratoria hebben «3 à 4» geantwoord. Voor de 134 andere worden mediaan, minimum en maximum in tabel 5.3.7. weergegeven.

Tabel 5.3.7. Mediaan, minimum en maximum voor het evolutiestadium «ei» voor *Trichuris trichiura* voor staal P/5701

Mediaan	Minimum	Maximum
2	1	20

Voor de bespreking van *T. trichiura* verwijzen wij naar het globaal rapport van de derde enquête van 2002 (2002/3).

5.3.2 Commentaar over *Enterobius vermicularis*

Enterobius vermicularis of aarsmade is een ook in België buitengewoon veel voorkomende rondworm. In tegenstelling tot veel andere wormen komt hij vooral voor in landen met een koud of gematigd klimaat. Hij veroorzaakt vooral infectie bij kinderen en bij volwassenen in instellingen. Hij wordt gemakkelijk verspreid in het gezin, in kleuterscholen, in crèches, enz.

Levenscyclus en epidemiologie

De besmetting gebeurt door het innemen langs de mond van besmettelijke eieren van de worm, die zich vasthechten aan de darmwand. De volwassen worm leeft in caecum en aangrenzende delen van de darm. Het duurt waarschijnlijk 1 maand eer de vrouwelijke worm volwassen is en eieren begint te produceren. Meestal sterven de mannelijke wormen na bevruchting van de vrouwelijke worm en worden ze afgevoerd via de feces. De bevruchte vrouwelijke worm is bijna helemaal gevuld door eieren. Op dit moment migreert de vrouwelijke worm langs het colon naar de anus. De eieren worden pas afgezet wanneer de vrouwelijke worm het lichaam verlaat. Een gedeelte van hen kruipt zelfstandig door de anale opening naar de buitenwereld en zet eieren af op de perianale huid. Dit veroorzaakt jeuk, die bij sommige patiënten hevig kan zijn. Andere wormen verlaten het lichaam met de ontlasting. Reeds na verloop van enkele minuten beginnen zij met de afzetting van eieren en spoedig daarna sterven zij af. Overblijfselen van wormen zijn dan nog slechts met grote moeite terug te vinden. Wanneer de eieren zijn afgezet rest nog slechts een dun transparant «vel». Binnen de eieren ontwikkelt zich in enkele uren het infectieuze larvenstadium. Wanneer de gastheer de eieren bij het krabben van de perianale streek onder de nagels krijgt, zal hij zichzelf gemakkelijk infecteren. Het zijn voornamelijk jonge kinderen die zich op deze directe wijze infecteren en bij hen zien we regelmatig een accumulatie van wormen door voortdurende herinfecties.

De eieren zijn omgeven door een dunne kleverige en kleurloze buitenste eischaal. Ze verdragen uitdroging, worden daardoor licht en kunnen dan gemakkelijk aërogeen verspreid worden («dust-borne» infecties). De eieren overleven in de omgeving gedurende ongeveer twee weken. Na behandeling zal een kind daarom vaak snel een herinfectie oplopen als niet zijn directe omgeving wordt meebehandeld. In de praktijk is het wel mogelijk gezinsleden mee te behandelen maar de infectiebron op school of crèche blijkt vaak onuitroeibaar. Herinfectie komt dus veel voor.

Kliniek

De infectie verloopt dikwijls asymptomatisch. Bij symptomatische infectie is jeuk het meest opvallend. Jeuk wordt uitgelokt door de migratie van de vrouwelijke worm van de anus naar de perianale streek voor het afzetten van de eieren. Jeuk lokt krabben uit en dit kan resulteren in littekenvorming. Bij de meeste geïnfecteerde personen is jeuk het enige symptoom. Vrouwen hebben in verhouding meer klachten dan mannen bij infectie. Jongeren hebben meestal meer symptomen dan ouderen.

Bij kinderen wordt rusteloosheid en slapeloosheid toegeschreven aan infecties met *Enterobius vermicularis*.

Een uitgesproken infectie kan slijmerige vaginale afscheiding veroorzaken, met vervolgens migratie van de wormen in vagina, uterus en eileiders. De wormen kunnen zich inkapselen en granulomas veroorzaken.

Enterobius vermicularis zou symptomen lijkend op appendicitis kunnen veroorzaken zonder invasie van de mucosa. Enterocolitis door *Enterobius vermicularis* is beschreven bij massieve infecties.

Eosinofilie kan aanwezig zijn maar is meestal afwezig. IgE in het serum is meestal niet verhoogd.

Diagnose

De volwassen vrouwelijke wormen worden in eerste instantie door de geïnfecteerde gastheer zelf opgemerkt. Reeds jonge kinderen zijn heel wel in staat de «aarsmaden» op hun ontlasting te herkennen. De vrouwelijke wormen zijn spoelvormig en ongeveer 10 mm lang; ze hebben een lange spitse staart. Direct na ontlasting zien de wormpjes er glanzend uit. Na afzetting van de eieren zijn ze nog moeilijk aan te tonen.

De eieren worden in hoopjes op de buitenkant van de ontlasting afgezet. In grote delen van de ontlasting zullen zij dus afwezig zijn. Fecesonderzoek op *Enterobius*-eieren is dan ook notoir onbetrouwbaar. Wanneer gevraagd wordt de parasitologische diagnose «*Enterobius*-infectie» te stellen, dan dienen de eieren te worden aangetoond waar ze worden afgezet: op de perianale huid. Dit kan gebeuren door het plakbandpreparaat. Het is belangrijk dat z'n plakbandpreparaat 's morgens voor de wasbeurt wordt gemaakt. Indien de plakbandmethode niet mogelijk is dan kan als alternatief een perianale wisser worden afgenomen. De diagnose kan gemist worden omdat de eiproductie heel onregelmatig is. Voor het uitsluiten van de diagnose zijn minstens vier tot zes consecutieve negatieve plakbandpreparaten nodig. Worden de eieren wel gevonden, dan is nauwelijks verwarring met andere eieren mogelijk. De kleurloze eieren van *Enterobius vermicularis* zijn 50-60 x 20 - 30 µm groot en eenzijdig afgeplat. Ze hebben een dubbele eischal. Het pas gelegde ei heeft nog een onontwikkeld embryo. Na ongeveer zes uur bevat het een volledig ontwikkelde larve.

Behandeling

Mebendazole is heel effectief voor het elimineren van *Enterobius vermicularis*. Herinfectie is echter altijd mogelijk. Een herhaling van de behandeling na 14 dagen wordt aangeraden gezien het risico op herinfectie door inname van eieren uit de omgeving na de eerste behandeling. Behandeling van een volledig gezin of leefgemeenschap is meestal noodzakelijk.

Om herinfectie te voorkomen wordt aangeraden de nagels kort te knippen en goed te reinigen, de handen te wassen voor de maaltijd, krabben te vermijden, de omgeving te poetsen, het bedlinnen en de kleding regelmatig te wisselen.

Dr. K. Magerman, Virga Jesseziekenhuis, Hasselt

Figuur 5.3.1. Ei van *E. vermicularis* (staal van deze enquête)



REFERENTIES

1. A.M. Polderman, A.C. Rijpstra, *Medische Parasitologie, handleiding bij de laboratoriumdiagnostiek*, tweede herziene druk, 1993, Bohn Stafleu Van Loghum
2. L.S. Garcia, *Diagnostic Medical Parasitology*, fourth ed. 2001, ASM Press
3. H. Maguire, *Intestinal Nematodes (roundworms)*, in Mandell et al., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, sixth ed., 2005, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia
4. D.L. Heymann, ed. *Control of Communicable Diseases Manual*, 18th ed. 2004, American Public Health Association
5. E. Bailleul et al, *Recurrent Hemorrhagic Enteritis due to Enterobius Vermicularis in a patient with Downs Syndrome*, *Clinical Microbiological Newsletter* 24 :21,2002, 164-165

VI. SEROLOGIE

6.1 Beschrijving van de monsters

Er werden 3 stalen rondgestuurd.

Er waren 3 gelyofiliseerde plasmamonsters:

- S/5611 waarop antistoffen tegen Rubella bepaald dienden te worden.
- S/5378 en S/5712 waarop antistoffen tegen Borrelia bepaald dienden te worden.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen :

S/5611:

«Een jonge vrouw biedt zich aan bij haar huisarts voor een pre-zwangerschapsonderzoek. Zij kan zich niet meer herinneren of zij als kind gevaccineerd werd voor Rubella. De arts neemt een bloedstaal af ter controle van de antistoffen».

S/5378:

«Bloedname uitgevoerd bij een 63-jarige man met een artritis van de rechter knie ».

S/5712:

«Bloedname uitgevoerd bij een 28-jarige man uit het arrondissement Turnhout bij wie een paarse nodulus ter hoogte van de rechter oorlel vastgesteld werd. Zijn huis ligt in de bossen ».

De verwachte interpretaties waren :

- voor S/5611: «Immunitet ».
- voor S/5378: «Afwezigheid van antistoffen ».
- voor S/5712: «Aanwezigheid van antistoffen ».

6.2 Rubella

6.2.1. De deelnemers

188 laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug. Ze voerden 376 testen uit.

14 laboratoria voerden 1 test uit, 164 laboratoria voerden 2 testen uit, 6 laboratoria 3 testen en 4 laboratoria 4 testen.

De verdeling van de gebruikte testen per laboratorium wordt weergegeven in tabellen 6.2.1. tot en met 6.2.4.

Tabel 6.2.1. Laboratoria die 1 test uitvoerden

Aard kit	S/5611
IgG	13
IgM	1
Totaal	14

Tabel 6.2.2. Laboratoria die 2 testen uitvoerden

Aard kit	S/5611
IgG en IgM	164
Totaal	164

Tabel 6.2.3. Laboratoria die 3 testen uitvoerden

Aard kit	S/5611
IgG en 2 IgM	5
IgG, IgM en totale AS	1
Totaal	6

Tabel 6.2.4. Laboratoria die 4 testen uitvoerden

Aard kit	S/5611
2 IgG en 2 IgM	4
Totaal	4

6.2.2. Gebruikte reagentia

6.2.2.1 Voor de totale antistoffen

Het laboratorium dat de totale antistoffen bepaalde, gebruikte hiervoor een kit van Dade Behring.

6.2.2.2 Voor de IgG

Tabel 6.2.5.: Reagentia gebruikt voor de bepaling van Rubella IgG.

Fabrikant	Kit	S/5611
Abbott	AxSYM Rubella IgG	72
	IMx Rubella IgG	2
Bayer	ADVIA Centaur Rubella IgG	14
Beckman (verdeler Analis)	Access Rubella IgG	24
bioMérieux	VIDAS Rub IgG II	41
Dade Behring	Enzygnost anti Rubella virus IgG	3
	Hemagglutinatie in microtiterplaat	1
DiaSorin	Liaison Rubella IgG	21
	ETI-RUBEK-G Plus	6
DPC	Immulite Rubella IgG	6
Mikrogen	recomBlot Rubella IgG	1
Totaal		191

6.2.2.3 Voor de IgM

Tabel 6.2.6.: Reagentia gebruikt voor de bepaling van Rubella IgM.

Fabrikant	Kit	S/5611
Abbott	AxSYM Rubella IgM	65
	IMx Rubella IgM	2
Bayer	ADVIA Centaur Rubella IgM	14
Beckman (verdeler Analis)	Access Rubella IgM	19
bioMérieux	VIDAS Rub IgM	48
Dade Behring	Enzygnost anti Rubella virus IgM	2
DiaSorin	Liaison Rubella IgM	21
	ETI-RUBEK-M Reverse Plus	7
DPC	Immulite Rubella IgM	6
Totaal		184

6.2.3. Resultaten

6.2.3.1 Totale antistoffen

Het laboratorium dat de totale antistoffen bepaalde, vond deze positief.

6.2.3.2 IgG

De resultaten van de IgG bepaling zijn weergegeven in tabel 6.2.7.

Tabel 6.2.7.: Resultaten van Rubella IgG voor staal S/5611.

Resultaat	Aantal laboratoria
Positief	189
Negatief	2
Total	191

Voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum voor de kits met meer dan 10 deelnemers berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.2.8.

Tabel 6.3.8. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor IgG voor staal S/5611 voor de kits met meer dan 10 deelnemers.

Kits (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum
AxSYM Rubella IgG (IU/ml)	72	63,95	44,9	123,0
ADVIA Centaur Rubella IgG (IU/ml)	14	96,7	80,1	126,0
Access Rubella IgG (IU/ml)	24	59,0	43,2	120,0
VIDAS Rub IgG II (IU/ml)	40	73,5	53,0	98,0
Liaison Rubella IgG (IU/ml)	21	57,8	37,0	76,0

6.2.3.3 IgM

De resultaten van de IgM bepaling zijn weergegeven in tabel 6.2.9.

Tabel 6.2.9.: Resultaten van Rubella IgM voor staal S/5611

Resultaat	Aantal laboratoria
Negatief	182
Positief	2
Totaal	184

6.2.3.4 Interpretatie

Een overzicht van de interpretaties wordt weergegeven in tabel 6.2.10.

Tabel 6.2.10. Interpretaties voor staal S/5611.

Interpretatie	Aantal laboratoria
Immunitet	184
Geen interpretatie ¹	2
Geen immunitet ²	1
Immunitet of Mogelijkheid van een recente infectie ³	1
Totaal	188

¹ Twee laboratoria hebben de interpretatie opengelaten; het ene laboratorium heeft enkel IgG bepaald (positief resultaat); het andere enkel IgM (negatief resultaat).

² Antwoord gegeven door een laboratorium dat IgG positief en IgM negatief vond.

³ Antwoord gegeven door een laboratorium dat enkel IgG bepaald heeft (positief resultaat).

6.2.4. Commentaar op de resultaten van het onderzoek

Inleiding

Door een goede vaccinatie campagne in België zijn de meeste personen immuun in België en zullen we de serologie hoofdzakelijk gebruiken voor het bepalen van de immunitet bij zwangere vrouwen. Vandaar het belang om op een adequate manier, immune van niet immune patiënten te onderscheiden.

Onderzochte stalen

De klinische inlichtingen die het staal vergezelden waren «een jonge vrouw biedt zich aan voor een pre-zwangerschapsonderzoek». De bedoeling van de aanvrager was dus duidelijk om op te sporen of de patiënt beschermende antilichamen had of niet. Bij afwezigheid van antilichamen zou een vaccinatie dus aangewezen zijn. Een IgG test moet dus zeker uitgevoerd worden

Bespreking rubella resultaten

S/5611

Slechts één labo voerde geen IgG test uit. Dit labo testte enkel de IgM antistoffen. Het resultaat van deze analyse kon dus zeker geen antwoord geven op de vraag of de patiënte immuun was voor Rubella of niet. De meeste laboratoria voerden zowel een IgG als een IgM test uit; 13 labo's voerden enkel een IgG uit.

Van de 191 IgG testen die werden uitgevoerd vonden 189 een positief resultaat. Twee labo's rapporteerden de IgG negatief. De spreiding van de resultaten voor IgG varieert enorm. De spreiding is niet alleen terug te vinden tussen de verschillende fabrikanten, maar ook binnen een zelfde testkit. Dit wijst er nogmaals op dat we voorzichtig moeten zijn in het interpreteren van titerstijgingen indien de stalen niet werden getest in een zelfde run

Van de 184 IgM testen die werden uitgevoerd vonden 182 een negatief resultaat. Twee labo's rapporteerden de IgM positief.

Juiste antwoorden

Juiste antwoorden zijn:

Immunititeit 184 x

Foute antwoorden

IgG neg en IgM positief: 2 x

Geen interpretatie: 2 x

Geen immunititeit 1 x (gegeven door een labo die positieve IgG antistoffen vond)

Immunititeit of recente infectie: 1 x (gegeven door een labo die enkel IgG bepaalde).

Opmerkelijke vaststellingen

Foute interpretaties bij correcte testresultaten 1 x (IgG pos maar als interpretatie «niet immuun»)

Juiste interpretaties bij foute testresultaten 2 x (IgG neg IgM pos maar als interpretatie «immuun»)

Opmerking

Het valt op dat sommige labo's slordig zijn bij het invullen van de antwoorden: twee labo's hebben de resultaten van de IgG en IgM verwisseld, en toch de correcte interpretatie gegeven nl. immuniteit; en 1 labo heeft de verkeerde interpretatie gegeven bij correcte resultaten (IgG positief, maar niet immuun geantwoord).

De kwaliteitscontrole omhelst niet alleen het correct uitvoeren van de test maar eveneens de correcte rapportage.

Anne Naessens, AZ VUB, Brussel

6.3 Borrelia

6.3.1. De deelnemers

141 laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug. Ze voerden 217 testen uit op staal S/5378 en 235 testen op staal S/5712.

Op staal S/5378 voerden 84 laboratoria 1 test uit, 43 laboratoria voerden 2 testen uit, 9 laboratoria 3 testen en 5 laboratoria 4 testen.

Op staal S/5712 voerden 79 laboratoria 1 test uit, 38 laboratoria voerden 2 testen uit, 18 laboratoria 3 testen, 5 laboratoria 4 testen en 1 laboratorium 6 testen.

De uitgevoerde testen kunnen als volgt gegroepeerd worden :

- IgG+M (één kit die beide antistoffen tegelijkertijd bepaalt):
 - algemene" antistofbepaling
 - bepaling van specifiek tegen het C6 proteïne gerichte antistoffen
- IgG:
 - ELISA, EIA, IFA, ELFA,...
 - blot bepalingen (immunoblot, dot blot, western blot)
- IgM:
 - ELISA, EIA, IFA, ELFA,...
 - blot bepalingen (immunoblot, dot blot, western blot)

(NB In de verdere bespreking van de verwerking zijn de ELISA, EIA, IFA, ELFA, ... technieken gegroepeerd onder de benaming "niet-blot" om de leesbaarheid te vergemakkelijken).

De verdeling van deze testen is als volgt:

Staal S/ 5378:

- IgG+M: 95
 - «algemeen»: 84
 - anti-C6: 11
- IgG: 60
 - «niet-blot»: 57
 - blot: 3
- IgM: 62
 - «niet-blot»: 58
 - blot: 4

Echantillon S/ 5712:

- IgG+M: 97
 - «algemeen»: 86
 - anti-C6: 11
- IgG: 71
 - «niet-blot»: 58
 - blot: 13
- IgM: 67
 - «niet-blot»: 58
 - blot: 9

De verdeling van de gebruikte testen per laboratorium wordt weergegeven in tabellen 6.3.1. tot en met 6.3.4.

Tabel 6.3.1. Laboratoria die 1 test uitvoerden

Aard kit	Type techniek	S/5378	S/5712
IgG + M	algemeen anti-C6	80 4	75 4
Totaal		84	79

Tabel 6.3.2. Laboratoria die 2 testen uitvoerden

Aard kit	Type techniek	S/5378	S/5712
IgG en IgM	nietblot - nietblot blot - blot	40 1	35 1
IgG+M en IgM	anti-C6 - nonblot	2	2
Totaal		43	38

Tabel 6.3.3. Laboratoria die 3 testen uitvoerden

Aard kit	Type techniek	S/5378	S/5712
IgG+M en IgG en IgM	algemeen - nietblot - nietblot algemeen - blot - blot antiC6 - nietblot - nietblot antiC6 - blot - blot	3 - 4 1	5 5 2 1
IgG+M en IgG+M en IgG	algemeen - antiC6 - nietblot	-	1
IgG en IgG en IgM	blot - nietblot - nietblot	-	4
IgG en IgM en IgM	nietblot - nietblot - blot	1	-
Totaal		9	18

Tabel 6.3.4. Laboratoria die 4 testen uitvoerden

Aard kit	Type techniek	S/5378	S/5712
IgG+M en IgG en IgM en IgM	anti-C6 - nietblot - nietblot - nietblot	-	1
IgG en IgG en IgM en IgM	nietblot - nietblot - nietblot - nietblot nietblot - blot - nietblot - blot	4 1	3 1
Totaal		5	5

Het laboratorium dat 6 testen uitvoerde op staal S/5712 voerde 3 IgG en 3 IgM bepalingen uit (telkens 2 niet-blot en 1 blot bepaling).

6.3.2. Gebruikte reagentia

6.3.2.1 Voor IgG+M (alle methoden samen)

Tabel 6.3.5.: Reagentia gebruikt voor de bepaling van Borrelia IgG+M.

Fabrikant	Kit	S/5378	S/5712
Alphadia	Niet gepreciseerd	1	1
bioMérieux	VIDAS Lyme	80	82
Immunitics (verdelers Lucron)	C6 B. burgdorferi (Lyme) ELISA	11	11
Virion/Serion (verdelers Labconsult)	Rapid Scope Borrelia IgG/IgM	3	3
Totaal		95	97

6.3.2.2 Voor IgG (alle methoden samen)

Hoewel een aantal kits de benaming IgG+IgM vermelden, laten zij toch toe om IgG en IgM afzonderlijk te bepalen. Deze kits worden dan ook onder IgG en IgM afzonderlijk vermeld.

Tabel 6.3.6.: Reagentia gebruikt voor de bepaling van Borrelia IgG.

Fabrikant	Kit	S/5378	S/5712
Abbott	IMx Lyme IgG	2	2
Biognost	Elisa IgG	1	1
bioMérieux	Lyme Spot IF	1	1
Biotest	Anti Borrelia recombinant IgG Elisa	1	1
Dade Behring	Enzygnost Borreliosis	18	18
Dako	IDEIA Borrelia burgdorferi, IgG	1	1
Diasorin	Liaison Borrelia IgG Borrelia burgdorferi IgG Elisa	16 4	16 4
Euroimmun (verdelers Biognost)	Niet gepreciseerd Borrelia burgdorferi IgG Elisa	1 7	1 7
	Euroline WB IgG	-	5
	Western Blot IgG	-	4
Genbio (BMD)	Borrelia (lyme G + M) EIA Dot Blot Borrelia IgG	1 1	1 1
Meridian	Borrelia IgG/IgM	1	1
Mikrogen (verdelers Euribel)	recomBlot Borrelia IgG/IgM	2	3
	recomWell Borrelia IgG	2	3
Virion/Serion (verdelers Labconsult)	Borrelia burgdorferi IgG Elisa	1	1
Totaal		60	71

6.3.2.3 Voor IgM (alle methoden samen)

Tabel 6.3.7.: Reagentia gebruikt voor de bepaling van Borrelia IgM.

Fabrikant	Kit	S/5378	S/5712
Abbott	IMx Lyme IgM	3	3
Biognost	Elisa IgM	1	1
bioMérieux	Lyme Spot IF	1	1
Biotest	Anti Borrelia recombinant IgM Elisa	1	1
Dade Behring	Enzygnost Borreliosis	19	19
Dako	IDEIA Borrelia burgdorferi, IgM	1	1
Diasorin	Liaison Borrelia IgM	16	16
	Borrelia burgdorferi IgM Elisa	5	5
	Niet gepreciseerd	1	1
Euroimmun (verdelers Biognost)	Borrelia burgdorferi IgM Elisa	6	6
	Euroline WB IgM	-	2
	Western Blot IgM	-	3
Genbio (BMD)	Dot Blot Borrelia IgM	1	1
Meridian	Borrelia IgG/IgM	1	1
Mikrogen (verdelers Euribel)	recomBlot Borrelia IgG/IgM	3	2
	recomWell Borrelia IgM	2	2
Virion/Serion (verdelers Labconsult)	Borrelia burgdorferi IgM Elisa	1	1
	Niet gepreciseerd Western Blot IgM Afzelli	-	1
TotAal		62	67

6.3.3. Resultaten voor het staal S/5378

6.3.3.1 IgG + M : Algemeen

Alle laboratoria die de "algemene" totale antistoffen bepaalden bekwamen een negatief resultaat voor staal S/5378.

Voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum voor de meest gebruikte kit (VIDAS Lyme) berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.3.8.

Tabel 6.3.8. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor IgG+M (algemeen) voor staal S/5378 voor de meest gebruikte kit (VIDAS Lyme).

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum
VIDAS Lyme (index)	75	0,34	0,21	0,41

6.3.3.2 IgG + M : Anti-C6

Tien van de 11 laboratoria die deze test uitvoerden bekwamen een negatief resultaat voor staal S/5378. Eén laboratorium bekwam een borderline resultaat.

Voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.3.9.

Tabel 6.3.9. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-C6 antistoffen voor staal S/5378.

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum
C6 B. burgdorferi (Lyme) ELISA (OD)	9	0,04	0,027	0,135

6.3.3.3 IgG : Niet blot bepalingen

Alle 57 resultaten waren negatief.

Kwantitatieve beoordeling:

Voor de Enzygnost IgG kit antwoordden 9 laboratoria een resultaat < 6 U/ml. Voor de Liaison IgG kit antwoordden 16 laboratoria een resultaat < 5 AU/ml. Voor de andere kits zijn het aantal gebruikers of het aantal gebruikers dat een kwantitatief resultaat antwoordde te gering om adequate statistische berekeningen op uit te voeren.

6.3.3.4 IgG : Blot bepalingen

Alle 3 resultaten waren negatief.

6.3.3.5 IgM : Niet blot bepalingen

56 laboratoria bekwamen een negatief resultaat. Twee bekwamen een positief resultaat.

Kwantitatieve beoordeling:

Voor de Liaison IgM kit antwoordden 14 laboratoria een index < 0.5. Voor de andere kits zijn het aantal gebruikers of het aantal gebruikers dat een kwantitatief resultaat antwoordde te gering om adequate statistische berekeningen op uit te voeren (of werden de resultaten in verschillende eenheden gerapporteerd; het is aangewezen om voor de EKE de eenheid te antwoordden die ook in de rapporten naar de clinici geantwoord worden).

6.3.3.6 IgM : Blot bepalingen

3 laboratoria bekwamen een positief resultaat (telkens met de recomBlot Borrelia IgG/IgM kit). Eén laboratorium bekwam een negatief resultaat.

6.3.3.7 Beoordeling der resultaten per laboratorium

Tabellen 6.3.10. tot en met 6.3.13. geven een overzicht weer van de resultaten in functie van de door de laboratoria uitgevoerde bepalingen (Verklaring van de afkortingen: "alg" = algemeen; "aC6" = anti-C6; "b" = blot; "nb" = niet-blot).

Tabel 6.3.10. Resultaten voor staal S/5378 voor de laboratoria die één bepaling uitvoerden.

Techniek	Resultaat Negatief
IgG+M (alg)	80
IgG+M (aC6)	4

Tabel 6.3.11. Resultaten voor staal S/5378 voor de laboratoria die twee bepalingen uitvoerden.

Techniek	Resultaten	
	neg/neg	border/neg
IgG (nb) - IgM (nb)	40	-
IgG (b) - IgM (b)	1	-
IgG (aC6) - IgM (nb)	1	1

Tabel 6.3.12. Resultaten voor staal S/5378 voor de laboratoria die drie bepalingen uitvoerden.

Techniek	Resultaten		
	neg/neg/neg	neg/neg/pos	neg/pos/pos
IgG+M (alg) - IgG (nb) - IgM (nb)	3	-	-
IgG+M (aC6) - IgG (nb) - IgM (nb)	4	-	-
IgG+M (aC6) - IgG (b) - IgM (b)	-	1	-
IgG (nb) - IgM (nb) - IgM (b)	-	-	1

Tabel 6.3.13. Resultaten voor staal S/5378 voor de laboratoria die vier bepalingen uitvoerden

Techniek	Resultaten	
	neg/neg/neg/neg	neg/neg/neg/pos
IgG (nb) - IgG (nb) - IgM (nb) - IgM (nb)	4	1
IgG (nb) - IgG (nb) - IgM (nb) - IgM (nb)	-	1

6.3.3.8 Eigenlijke interpretatie

Een overzicht van de interpretaties wordt weergegeven in tabel 6.3.14.

Tabel 6.3.14. Interpretaties voor staal S/5378

Interpretatie	Aantal laboratoria
Afwezigheid van antistoffen	136
Aanwezigheid van antistoffen	4
Geen antwoord ¹	1
Totaal	141

¹ Dit laboratorium liet de interpretatie open maar verduidelijkte dit bij de opmerking (cfr. infra).

De antwoorden "Aanwezigheid van antistoffen" werden gegeven door laboratoria met één of twee positieve resultaten voor IgM (met blot en/of ELISA) en door het laboratorium met een borderline resultaat voor de anti-C6 bepaling.

6.3.3.9 Opmerkingen bij «Afwezigheid»

Een overzicht van de opmerkingen bij het antwoord "Afwezigheid van antistoffen" wordt weergegeven in tabel 6.3.15.

Tabel 6.3.15. Opmerkingen bij het antwoord «Afwezigheid van antistoffen» voor staal S/5378.

Opmerking	Aantal laboratoria
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk	108
Geen opmerking	23
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk	3
Bij symptomen < 6-8 weken, serologie herhalen na 2-4 weken	1
In geval van afwezigheid van erythema migrans zijn geen bijkomende onderzoeken vereist	1
Totaal	136

6.3.3.10 Opmerkingen bij «Aanwezigheid»

Een overzicht van de opmerkingen bij het antwoord «Aanwezigheid van antistoffen» wordt weergegeven in tabel 6.3.1.

Tabel 6.3.16. Opmerkingen bij het antwoord «Aanwezigheid van antistoffen» voor staal S/5378.

Opmerking	Aantal laboratoria
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk	2
Geen opmerking	1
Andere, niet gespecificeerd	1
Totaal	4

De opmerking "Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk" werd gegeven door het laboratorium dat IgM positief bevond enkel met een ELISA techniek en door het laboratorium dat IgM met ELISA en blot techniek positief vond.

6.3.3.11 Opmerkingen bij «Geen antwoord»

Eén laboratorium liet de interpretatie open maar antwoordde bij de opmerking: «Western Blot M positief en negatieve routine; controle door 2^e serumstaal».

6.3.4. Resultaten voor het staal S/5712

6.3.4.1 IgG + M : Algemeen

85 laboratoria die de "algemene" totale antistoffen bepaalden bekwamen een positief resultaat voor staal S/5712; één laboratorium bekwam een negatief resultaat.

Voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum voor de meest gebruikte kit (VIDAS Lyme) berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.3.17.

Tabel 6.3.17. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor IgG+M (algemeen) voor staal S/5712 voor de meest gebruikte kit (VIDAS Lyme).

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum
VIDAS Lyme (index)	77	2,9	2,42	3,5

6.3.4.2 IgG + M : Anti-C6

Alle laboratoria die deze test uitvoerden bekwamen een positief resultaat voor staal S/5712.

Voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.3.18.

Tabel 6.3.18. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-C6 antistoffen voor staal S/5712.

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum
C6 B. burgdorferi (Lyme) ELISA (OD)	10	1,24	0,82	5,29

6.3.4.3 IgG : Niet blot bepalingen

53 laboratoria bekwamen een positief resultaat; 2 bekwamen een borderline resultaat en 3 een negatief.

Kwantitatieve beoordeling:

Voor de twee meest gebruikte kits (Enzygnost IgG en Liaison IgG) hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.3.19. Voor de andere kits zijn het aantal gebruikers of het aantal gebruikers dat een kwantitatief resultaat antwoordde te gering om adequate statistische berekeningen op uit te voeren.

Tabel 6.3.19. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor IgG voor staal S/5712.

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum
Enzygnost IgG (U/ml)	12	19,5	14,4	30
Liaison IgG (AU/ml)	16	31,9	29,6	38,1

6.3.4.4 IgG : Blot bepalingen

11 laboratoria bekwamen een positief resultaat. Twee bekwamen een borderline resultaat.

6.3.4.5 IgM : Niet blot bepalingen

52 laboratoria bekwamen een negatief resultaat. Vier bekwamen een borderline resultaat en twee een positief.

Kwantitatieve beoordeling:

Voor de Liaison IgM kit antwoordden 14 laboratoria een index < 0.5. Voor de andere kits zijn het aantal gebruikers of het aantal gebruikers dat een kwantitatief resultaat antwoordde te gering om adequate statistische berekeningen op uit te voeren (of werden de resultaten in verschillende eenheden gerapporteerd; het is aangewezen om voor de EKE de eenheid te antwoordden die ook in de rapporten naar de klinici geantwoord worden).

6.3.4.6 IgM : Blot bepalingen

8 laboratoria bekwamen een negatief resultaat. Eén laboratorium bekwam een positief resultaat.

6.3.4.7 Beoordeling der resultaten per laboratorium

Tabellen 6.3.20. tot en met 6.3.23. geven een overzicht weer van de resultaten in functie van de door de laboratoria uitgevoerde bepalingen (Verklaring van de afkortingen: "alg" = algemeen; "aC6" = anti-C6; "b" = blot; "nb" = niet-blot).

Tabel 6.3.20. Resultaten voor staal S/5712 voor de laboratoria die één bepaling uitvoerden.

Techniek	Resultaat	
	Negatief	Negatief
IgG+M (alg)	74	1
IgG+M (aC6)	4	-

Tabel 6.3.21. Resultaten voor staal S/5712 voor de laboratoria die twee bepalingen uitvoerden.

Techniek	Resultaat			
	pos/pos	pos/border	pos/neg	neg/neg
IgG (nb) - IgM (nb)	1	4	28	2
IgG (b) - IgM (b)	-	-	1	-
IgG+M (aC6) - IgM (nb)	-	-	2	-

Tabel 6.3.22. Resultaten voor staal S/5712 voor de laboratoria die drie bepalingen uitvoerden.

Techniek	Resultaten		
	pos/pos/ pos	pos/border/ neg	pos/pos/ neg
IgG+M (alg) - IgG (nb) - IgM (nb)	-	-	5
IgG+M (alg) - IgG (b) - IgM (b)	-	-	5
IgG+M (aC6) - IgG (nb) - IgM (nb)	-	-	2
IgG+M (aC6) - IgG (b) - IgM (b)	-	1	-
IgG+M (alg) - IgG+M (aC6) - IgG (nb)	1	-	-
IgG (nb) - IgG (b) - IgM (nb)	-	-	4

Tabel 6.3.23. Resultaten voor staal S/5712 voor de laboratoria die vier bepalingen uitvoerden.

Techniek	Resultaten				
	pos/pos pos/neg	pos/pos neg/neg	pos/pos bord/neg	pos/bord neg/neg	pos/bord neg/pos
IgG (nb) - IgG (nb) - IgM (nb) - IgM (nb)	1	1		1	
IgG (nb) - IgG (b) - IgM (nb) - IgM (b)	-	-	-	-	1
IgG+M (aC6) - IgG(nb) - IgG (nb) - IgM (nb)	-	-	1	-	-

Het laboratorium dat 6 bepalingen uitvoerde, bekwam volgende resultaten:

- voor IgG: positief met blot en niet-blot techniek; negatief met niet-blot
- voor IgM: 3 maal negatief (2 niet-blot en 1 blot)

6.3.4.8 Eigenlijke interpretatie

Een overzicht van de interpretaties wordt weergegeven in tabel 6.3.24.

Tabel 6.3.24. Interpretaties voor staal S/5712.

Interpretatie	Aantal laboratoria
Aanwezigheid van antistoffen	139
Afwezigheid van antistoffen	2
Totaal	141

De antwoorden "Afwezigheid van antistoffen" werden gegeven door het laboratorium dat de algemene antistoffen IgG+M negatief bevonden had en door een laboratorium dat een negatief resultaat bekomen had voor IgG en IgM (beide met een niet-blot techniek bepaald).

6.3.4.9 Opmerkingen bij «Aanwezigheid»

Een overzicht van de opmerkingen bij het antwoord «Aanwezigheid van antistoffen» wordt weergegeven in tabel 6.3.25.

Tabel 6.3.25. Opmerkingen bij het antwoord "Aanwezigheid van antistoffen" voor staal S/5712.

Opmerking	Aantal laboratoria
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk	109
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk	17
Geen opmerking	5
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk (duidelijke kliniek: lymfocytroom oorlel)	1
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk; kruisreactie met T. pallidum uitsluiten door middel van TPHA	1
Klinische interpretatie duidelijk compatibel met Borrelia lymphocytroom indien andere oorzaken uitgesloten. Tekenbeet? In deze context biedt volgens ons western blot geen toegevoegde waarde,	1
Compatibel met relatief recente infectie	1
Bij positieve screening wordt het staal doorgestuurd voor differentiatie IgG en IgM en overeenkomstige Western Blot ¹	1
Tegenstrijdige resultaten tussen ELISA-M en WB-M. In WB-M alleen OspC positief (Europese normen?) ²	1
VlsE en OspC positief ²	1
WB uitgevoerd: IgG positief (VlsE en OspC) en IgM negatief ²	1
Total	139

¹ Antwoord gegeven door een laboratorium dat IgG+M positief bevond

² Antwoorden afkomstig van laboratoria die Western Blot bepalingen uitgevoerd hebben.

6.3.4.10 Opmerkingen bij «Afwezigheid»

Een overzicht van de opmerkingen bij het antwoord «Afwezigheid van antistoffen» wordt weergegeven in tabel 6.3.26

Tabel 6.3.26. Opmerkingen bij het antwoord "Afwezigheid van antistoffen" voor staal S/5712.

Opmerking	Aantal laboratoria
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk	1
Geen opmerking	1
Totaal	2

6.3.5. Commentaar op de resultaten van het onderzoek

STAAL S/5378

Op 2 na hebben alle laboratoria (98.6%) het correcte antwoord "afwezigheid van specifieke IgG, IgM of totale antistoffen" gegeven. Op basis van dit resultaat en van de negatieve klinische en paraklinische onderzoeken (waaronder een PCR, een ELISA en een Western blot op het gewrichtsvocht, die allen negatief waren) kon de diagnose van vroeg- of laattijdige Lyme-artritis uitgesloten worden bij deze 63-jarige patiënt. In werkelijkheid leed de patiënt aan pseudo-jicht; één van de majeure diagnostische criteria van deze aandoening is het aantonen van dubbelbrekende kristallen in het gewrichtsvocht. Praktisch gezien kunnen we stellen dat een negatieve IgG test een argument is tegen een laattijdige Borreliose (B. Wilske Vector-borne and zoonotic diseases Vol 3 No 4, 2003). Twee laboratoria (1.4%) hebben "aanwezigheid van specifieke antistoffen" geantwoord omdat ze met routine technieken IgM alleen gedetecteerd hebben. We verwijzen naar de richtlijnen die aanraden dergelijke resultaten te bevestigen met een performante, gestandaardiseerde Western blot techniek, met een specificiteit van minstens 95%. (B. Wilske, Vector-borne and zoonotic diseases Vol 3 No 4, 2003). Enkel het resultaat van deze confirmatie mag in aanmerking genomen worden om de interpretatie "aanwezigheid van specifieke antistoffen" te valideren.

Als besluit kunnen we vermelden dat niet elke mono-articulaire artritis, van een knie of een ander gewricht, synoniem is van Lyme borreliose; zelfs niet in endemische gebieden.

STAAL S/5712

Centraal in dit commentaar staat de analyse van het geheel aan epidemiologische, biogeografische en klinische gegevens, die in de « klinische inlichtingen » van dit staal weergegeven werden. Deze gegevens werden aan de biologen meegedeeld om hun toe te laten de interpretatie van de resultaten te preciseren.

EPIDEMIOLOGISCHE ASPECTEN EN PRESTATIES VAN DE TECHNIEKEN

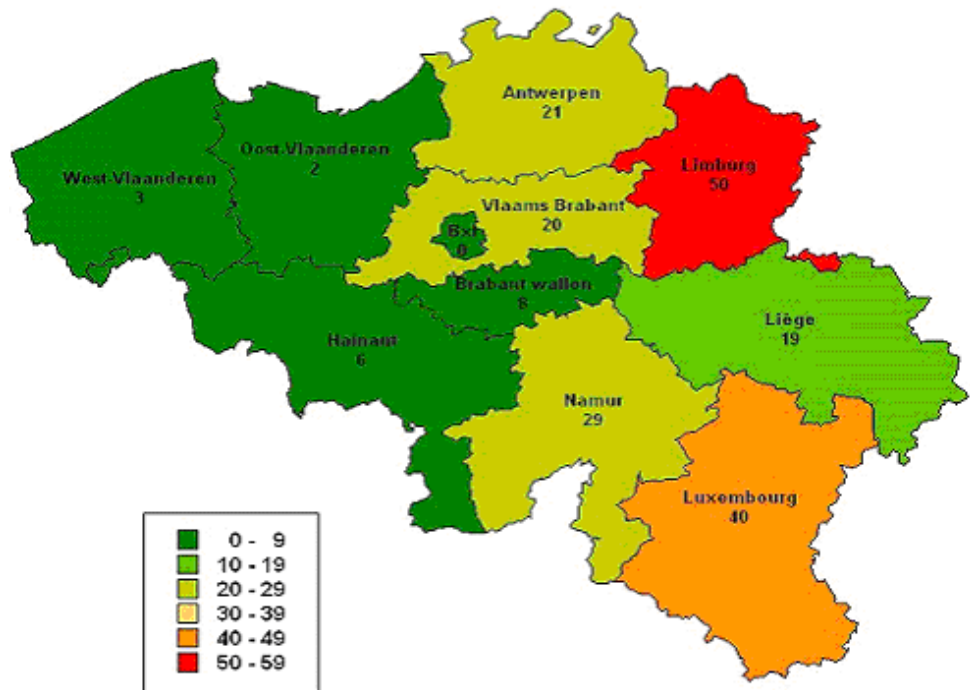
De serologische surveillance van de ziekte van Lyme (gebaseerd op de gevallen die door de peil- en referentielaboratoria aan het WIV gerapporteerd werden) laat toe om twee arrondissementen te identificeren waar zich, van het ene jaar naar het andere, de hoogste stijging voorgedaan heeft: de arrondissementen Turnhout in Vlaanderen en Nijvel in Wallonië (G. Ducoffre, jaarrapport, WIV 2003-2004). Voor de eerste regio bedraagt de incidentie 47/100.000 inwoners en voor de tweede 89/100.000. Een parallelle klinische surveillance, in 2003 uitgevoerd door het netwerk van peilartsen, bevestigt het oprukken van de ziekte van Lyme, onder vorm van erythema migrans, in de provincie Limburg waar de incidentie 21/10.000 inwoners bedraagt, wat de hoogste in het land is (N. Bossuyt et V. Van Casteren, WIV 2003). Deze gegevens van 2003 dienen bevestigd te worden door de aangiftes van 2004, waarvan de verwerking lopende is. Gezien juist het arrondissement Turnhout de woonplaats was van de patiënt, die het staal voor de QC leverde, heeft elk positief resultaat bekomen met een screeningstechniek een hoge predictieve waarde. Dezelfde techniek verliest echter van zijn waarde bij een negatief resultaat. Wij kunnen vaststellen dat de meeste van de in de enquête gebruikte technieken als performant beschouwd kunnen worden, gezien zij specifieke antistoffen aangetoond hebben, hetzij onder vorm van totale antistoffen, hetzij onder vorm van monospecifieke antistoffen (IgG en/of IgM). Deze analytische performantie van de laboratoria werd reeds onderlijnd in het verslag van de tweede enquête van de cyclus 2002.

BIOGEOGRAFISCHE ASPECTEN

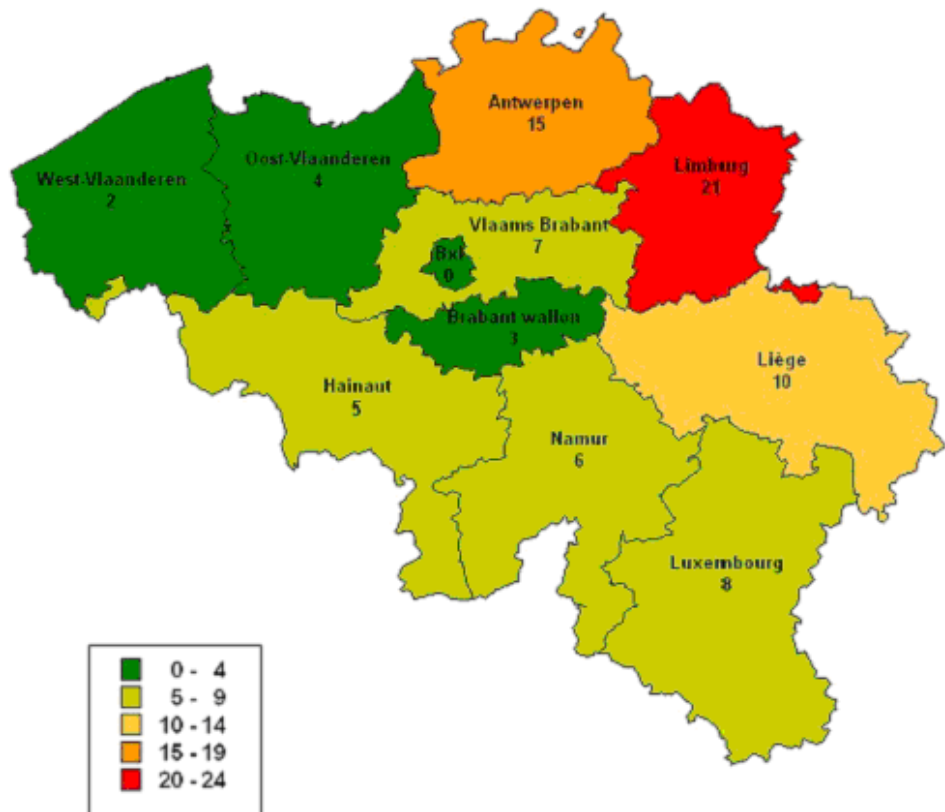
De patiënt woont tussen de bossen. Dit verhoogt het risico op een geïnfecteerde tekenbeet. Enkele statistische gegevens:

- het risico op een tekenbeet in het zuidoosten van Zweden wordt geschat op 4% tijdens een ononderbroken verblijf van 10 uur in een risicobiotoop (L. Stjernberg et al. 2002)
- de incidentie van tekenbeten in Nederland bedraagt 38,1 /10.000 inwoners (den Boons et al. 2004)
- de incidentie van tekenbeten in België bedraagt 18,1/10.000 inwoners; 16,4/10.000 in Wallonië, 19,0/10.000 in Vlaanderen. De provincie Limburg is de Belgische recordhouder met 50/10.000 inwoners (N. Bossuyt en V. Van Casteren, WIV 2003).

Figuur 6.3.1. Tekenbeten: geografische verdeling. N. Bossuyt en V. Van Casteren, WIV 2003



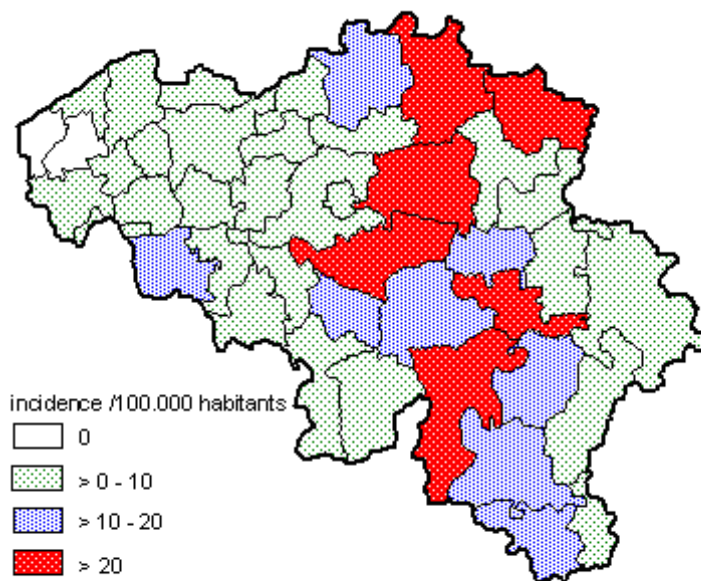
Figuur 6.3.2. Erythema migrans: geografische verdeling. N. Bossuyt en V. Van Casteren, WIV 2003



Deze verdeling van erythema migrans is gebaseerd op de klinische gevallen, die door de huisartsen gerapporteerd werden gezien de inefficiënte serologische detectie in deze primaire fase van de ziekte. De gevoeligheid van de technieken bedraagt ongeveer 50%.

De secundaire en laattijdige vormen vertonen daarentegen een belangrijker serologische reactiviteit. Zij vormen dus de meerderheid van de gevallen die door de referentielaboratoria in 2004 aan het WIV aangegeven werden. Onderstaande kaart toont de verdeling van de incidenties in België. 2 pieken vallen op: één in het arrondissement Nijvel met een incidentie van 89/100.000 inwoners, en een andere in het arrondissement Turnhout met een incidentie van 47/100.000 inwoners.

Figuur 6.3.3 Verdeling van de incidentie per arrondissement (N/100.000 inwoners) van de ziekte van Lyme, bevestigd door de referentielaboratoria in 2004 *G. Ducoffre, WIV 2004*



KLINISCHE ASPECTEN

De paarse nodulus ter hoogte van de rechter oorlel doet denken aan een goedaardig cutaan lymfocytoom, maar moet gedifferentieerd worden van andere huidlesies met een gelijkaardige morfologie:

- Reactie op een insectenbeet
- Histiocytoom
- Sarcoïdose
- Lymfoom
- Lupus erythematosus
- Granuloom

Daarom werd beroep gedaan op 3 bijkomende onderzoeken voor de bevestiging van de diagnose van Lyme borreliose:

- 1 Een biopsie: deze toonde een nodulair lymfocytair inflammatoir infiltraat aan met een predominantie in de papillaire subcutis, een cellulair polymorfisme met macrofagen, plasmocyten en eosinofiele segmentkernigen (in variabel aantal) en een capillaire proliferatie aan de rand van het infiltraat met een perifere fibrose.
- 2 Een afdrukpreparaat voor cytologisch onderzoek: om het polymorf lymfocytair infiltraat aan te tonen.
- 3 Een Western blot : om eventuele vals positieve resultaten met de ELISA techniek te minimaliseren en de specificiteit van de diagnose te verhogen.

Western blot recombinant IgG : positief met aanwezigheid van VlsE, P41 en OspC banden.

Western blot recombinant IgM : negatief.

BESLUIT EN ALGEMENE BESCHOUWINGEN

De lesie, die bij de patiënt optrad, is een goedaardig cutaan lymfocytoom (Lymphadenosis benigna cutis of LBC). Deze diagnose werd gebaseerd op het geheel van klinische, biologische en epidemiologische criteria. Volgende strategie kan u als voorbeeld gebruiken wanneer u in routine geconfronteerd wordt met een positieve screeningsserologie:

1. Klinische inlichtingen van de patiënt vragen.
2. In functie van de klinische gegevens, de reactiviteit van de Elisa bevestigen door middel van een Western Blot techniek, die specifieker is. Desgevallend, beroep doen op een referentielaboratorium.

3. Rekening houden met de klinische en epidemiologische (biogeografische) gegevens om uw interpretatie van de serologische resultaten te optimaliseren en de waarschijnlijkheid van de diagnose te verhogen. Dit veronderstelt een goede samenwerking tussen bioloog en behandelend geneesheer. Deze laatste is immers de enige die beschikt over de semeiologische en nosologische gegevens en bijzonderheden van de patiënt.



Het goedaardig cutaan lymfocytoom is een letsel met een paars uitzicht en een diameter van ongeveer 0.5 à 5 cm. Het wordt gekarakteriseerd door een proliferatie van lymfocytariteiten. Gezien het goedaardig is, vertoont het geen enkele neiging om in de extracutane weefsels te infiltreren. Een satelliet adenopathie kan optreden. Het letsel kan meerdere weken tot maanden na een tekenbeet optreden. Het kan een EM voorafgaan, er gelijktijdig mee optreden of zich in een laattijdig stadium ontwikkelen. Voorkeursplaatsen zijn bij de volwassenen de tepelhof en de oorlel; bij kinderen de tepelhof, de oorlel en de uitwendige geslachtsorganen. De frequentie van LBC is laag. Ze is hoger in Europa (waar 1 à 2% van de volwassenen en 7% van de kinderen getroffen zouden worden) dan in Amerika (waar het eerder zeldzaam zou zijn). Tussen de 1181 gevallen van Lyme borreliose, die wij geïnventariseerd hebben, bedroeg de frequentie van LBC 0.5% (G. Bigaignon, A. Croisiers, M. Robinson, V. Luyasu 1999). De behandeling is dezelfde als die voor een erythema migrans en dient rekening te houden met de leeftijd van de patiënt en eventuele andere begeleidende verschijnselen.

Victor Luyasu, Groupe Rily asbl
(Recherche et Information sur la Borreliose de Lyme),
Clinique St-Pierre, Ottignies