

# CAT

## Critically Appraised Topic

### **Titel : De Relevantie van de “Selective Antimicrobial Modulation” (SAM) culturen voor de rectumwissers**

**Author:** Dr. Pascale Wallemacq  
**Supervisor:** Prof. Dr. Jan Verhaegen  
**Search/methodology verified by:** Dr. Johan Frans  
**Date:** 15 April 2007  
**Expiry date:** 15 April 2009

#### **CLINICAL BOTTOM LINE**

---

In deze studie hebben we de “Selective Antimicrobial Modulation” of SAM-culturen van de rectumwissers afgenomen bij neutropene patiënten van de dienst hematologie nader bekeken. In het UZ Gasthuisberg krijgen deze patiënten 250 mg levofloxacin per os per dag voor selectieve darmdecontaminatie (SDD). Om het effect van de SDD op te volgen, alsook om episodes van bacteriëmieën te anticiperen, worden er bij deze patiënten op regelmatige basis mondspeelvochten, rectale wissers en urineculturen afgenomen.

Aan de hand van deze studie hebben we aangetoond dat de SAM-culturen van de rectumwissers 18,7 % van alle bacteriëmieën konden voorspellen en dat het profylactisch toedienen van 250 mg levofloxacin per os gerelateerd is aan een toegenomen resistentie ten opzichte van de fluorochinolones in deze populatie patiënten. Voor de meest frequent voorkomende Enterobacteriaceae zoals *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii* alsook voor de *Pseudomonas aeruginosa* en de *Staphylococcus aureus* stelden we een verminderde gevoeligheid vast in vergelijking met de andere diensten en de dienst Intensieve Zorgen van het UZ Leuven. We kunnen dus concluderen dat de SAM-culturen degelijk wel een predictieve waarde hebben naar bacteriëmieën toe, maar dat de toenemende resistentie binnen deze patiëntenpopulatie een blijvende aandachtspunt moet blijven voor de komende jaren.

#### **CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO**

---

In deze studie stellen we de relevantie van de SAM-culturen van de rectumwissers binnen de populatie neutropene patiënten op de dienst hematologie in het UZ Gasthuisberg in vraag stellen.

Zoals bekend is, kunnen invasieve infecties binnen deze populatie van patiënten levensbedreigend zijn. In een artikel van M.A. Boogaerts worden de risicofactoren in het kort toegelicht. De belangrijkste risicofactoren blijven de duur en de ernst van de neutropenie ( $< 0.5 \times 10^9 / L$ ). Andere risicofactoren zijn de aanwezigheid van katheters, cytotoxische chemotherapie, mucositis, reeds doorgemaakte infecties, microbiële kolonisatie en concomittente immuundysfuncties<sup>10</sup>. Het gebruik van cytotoxische

therapie zou niet alleen de immuniteit van de patiënt onderdrukken, maar tevens ook schade ter hoogte van de mucosae veroorzaken<sup>7,8,9</sup>. Zodoende vormt het gastro-intestinaal stelsel een zeer belangrijk reservoir voor potentiële pathogenen bij deze immuungecompromitteerde patiënten. Die kiemen kunnen de gastrointestinale tractus, evenals het respiratoir stelsel koloniseren, wat op zijn beurt aanleiding kan geven tot infecties zoals mucositis, oesofagitis, pneumonie, colitis, perianale laesies en uiteindelijk systemische disseminatie door translocatie. Ongeveer de helft van deze infecties worden veroorzaakt door de endogene microbiële flora van deze patiënten, terwijl de andere helft door organismen verworven uit de omgeving<sup>7,8</sup>.

Reeds in 1974 werd de selectieve decontaminatie van het gastro-intestinaal stelsel (SDD) extensief bestudeerd door Van der Waaij en Berghuis-de Vries<sup>10</sup>. Deze strategie bestaat uit het profylactisch toedienen van antibiotica die de potentiële pathogene aërobe darmflora selectief onderdrukken zonder de commensale anaërobe darmflora aan te tasten. Het gaat hier om het principe van de “kolonisatie resistentie”: de anaërobe darmflora beperkt de kolonisatie van het gastro-intestinaal stelsel door potentiële aërobe micro-organismen en fungi<sup>10,11</sup>.

Als antibiotica-profylaxe zijn er al meerdere preparaten uitgebreid bestudeerd. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), colistine en andere niet-absorbeerbare antibiotica, zoals bijvoorbeeld de aminoglycosiden, zijn nu minder gebruikte preparaten sinds de fluorochinolones duidelijk betere resultaten toonden.<sup>1,2,10,11,12</sup>

Vandaag zijn de fluorochinolones de meest gebruikte antibiotica voor het selectief decontamineren van de darmflora. Fluorochinolones zijn antibiotica met een breed-spectrum activiteit tegen aëroben, voornamelijk de gramnegatieven, geen of een zeer beperkte activiteit tegen de anaëroben (met uitzondering van moxifloxacin) en een lage toxiciteit. Fluorochinolones worden goed intestinaal geabsorbeerd en hebben een goede weefselpenetratie<sup>11</sup>. Rozenberg-Arska *et al.* hebben het effect van ciprofloxacine op het aantal colony forming units/g faeces bestudeerd. De bacteriële concentratie van de enterobacteriaceae daalde van  $10^7$  of  $10^8$  tot  $10^3$  colony forming units/g na drie tot vijf dagen profylactisch toedienen van ciprofloxacine, terwijl de anaërobe flora intact is gebleven<sup>11</sup>. Marina Giuliano *et al.* hebben gelijkaardige resultaten gerapporteerd (zie addendum 1)<sup>26</sup>.

Meerdere studies<sup>1,2,8,15</sup> hebben een vermindering van het aantal al dan niet microbiologisch gedocumenteerde infecties en bacteriëmieën, alsook een toename van het aantal infectievrije dagen tijdens episodes van ernstige neutropenie in deze patiëntenpopulatie gerapporteerd. Gafter-Gvilli A. *et al.* hebben in een systemische review en meta-analyse aangetoond dat antibiotica-profylaxe de totale mortaliteit significant met 33% vermindert en de infectiegerelateerde mortaliteit met 42% reduceert. Wat de fluorochinolones betreft, zouden ze het risico op overlijden met 48% en op infectiegerelateerde overlijden met 62% reduceren, terwijl het risico op ontwikkeling van resistentie en nevenwerkingen statistisch niet significant zouden zijn<sup>2</sup>.

Toch mogen we de ontwikkeling van resistentie binnen deze populatie niet onderschatten. Meerdere rapporten hebben reeds het gebruik van antibiotica-profylaxe bij neutropene patiënten in vraag gesteld omwille van de toenemende resistentie<sup>1,13,8,9,10,16</sup>. C. Solano *et al.* rapporteert in een vergelijkende studie tussen orale fluorochinolones en intraveneus piperacilline-tazobactam als profylaxe een grotere resistentie tegenover fluorochinolones in de microbiologisch gedocumenteerde infecties (zie addendum 2)<sup>6</sup>. Tevens R. Martino *et al.* maken vermelding van een toenemende resistentie. De auteurs konden aan de hand van hun studieresultaten aantonen dat het enerzijds slechts een gering effect had op de

infectieuze morbiditeit en het anderzijds een gunstig effect had op de gevoeligheid van de enterobacteriaceae (zie addendum 3)<sup>4</sup>. L. Gomez *et al.* pleiten aan de hand van hun resultaten tevens voor het afschaffen van flurochinolone-profylaxe in gebieden met hoge prevalentie aan flurochinolone-resistente *E. coli* (zie addendum 4)<sup>5</sup>.

Daarnaast is het zo dat fluorochinolones minder actief zijn tegen gram positieve bacteriën met een verschuiving van het aantal infectie-episodes van gram negatieve bacillen naar gram positieve bacteriën. Meerdere studies hebben reeds melding gemaakt van de toename van het aantal infecties met grampositieve bacteriën. Bow *et al.* stelden dat TMP/SMX meer actief was tegen infecties met gram positieve bacteriën dan norfloxacin. Tevens toonden Winston *et al.* aan dat er een toename was van het aantal infecties met CNS en streptococcus viridans bij patiënten onder norfloxacin-profylactische behandeling<sup>11</sup>.

We kunnen dus stellen dat er in de literatuur nog geen duidelijke consensus is omtrent de meerwaarde van selectieve darmdecontaminatie.

In het UZ Gasthuisberg zijn de richtlijnen bij neutropene patiënten op de dienst hematologie als volgt:

### ***Infectiepreventie bij intensieve chemotherapie en transplantatie:***

#### 1. Profylaxe:

- Indicaties: aandoeningen of behandelingen die gepaard gaan met ernstige granulocytopenie, gedefinieerd als  $< 0.1 \times 10^9/L$  granulocyten gedurende  $> 7$  dagen; d.w.z. anti-leukemische chemo- of immunotherapie, intensieve behandeling voor myelodysplasie, aplastische anemie en stamceltransplantatie.
- Behandelingen die met ernstige slijmvliesbeschadigingen (mucositis) gepaard gaan: autologe stamceltransplantatie na TBI of busulfan, hoge dosis methotrexaat, intermediaire dosis melphalan, ...
- Patiënten met GvHD onder steröïdbehandeling.

Standaard behandelingen voor lymfomen (CVP, CHOP, CHOP-like) en myelomen (VAD, VED, DCEP) zijn geen indicatie voor medicamenteuze infectiepreventie.

#### 2. Partiele antibiotische decontaminatie (PAD) of selectieve darmdecontaminatie:

##### a. Bestanddelen

- Levofloxacin (Tavanic) 250 mg 1x1 co per dag per os.
- Colimycine 4x 1500000E per dag per os bij isolatie van flurochinolone-resistente enterobacteriaceae. Stoppen levofloxacin!
- Itraconazole (Sporanox) siroop 2 x 20 ml per dag per os buiten de maaltijd. Bij gastro-intestinale intolerantie: itraconazole 2 x 200 mg in tabletten of fluconazole 2 x 200 mg/d.

##### b. Start

- Nieuwe patiënten starten bij opname
- Geplande stamceltransplantatie: 1 week voor opname

c. Stoppen

- PAD wordt gestopt bij meer dan  $0.5 \times 10^9$  granulocyten, tenzij een nieuwe cytostatische kuur wordt voorzien binnen de week.
- Levofloxacin wordt steeds gestopt bij opstarten van systeemtherapie met cefalosporines of carbapenems.
- Itraconazole wordt gestopt 24 uur voor en tot 24 uur na toediening van Vincristine en/ of cyclofosfamide.
- Azoles worden steeds gestopt bij opstarten van IV antischimmeltherapie.

d. Opvolging

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij alle gedecontamineerde patiënten worden wekelijks (op maandag) surveillantieculturen genomen: rectale wisser (niet anaal!), mondspoeelvocht en urinecultuur.</li> </ul> |
|--|
- Galactomanan-detectie driemaal per week (maandag, woensdag en vrijdag).

Het begrip SAM staat voor “ Selective Antimicrobial Modulation”. SAM-culturen zijn surveillance culturen, waarbij aan de hand van een perineum- en keelwisser de kolonisatie van de gastrointestinale tractus wordt gevolgd. Bij neutropene patiënten bij wie een dergelijke partiële darmdecontaminatie wordt uitgevoerd, laten de SAM-culturen toe van de graad van decontaminatie op te volgen.

Theoretisch zou behandelende arts op basis van de gekweekte kiem of kiemen en de antibioticagevoeligheid ervan kan zijn antibioticabeleid zo snel als mogelijk aanpassen en zodoende episodes van bacteriëmie en/of sepsis anticiperen. Andere centra opteren om geen rekening te houden met deze resultaten.

Eén van de doelen van deze studie is het onderzoeken van de predictieve waarde van de SAM-culturen voor bacteriëmieën. Hiertoe hebben we het verband nagekeken tussen de SAM-culturen enerzijds en het aantal bacteriëmieën anderzijds.

In een tweede luik zullen we tevens trachten na te gaan of het systematisch toepassen van een partiële darmdecontaminatie met levofloxacin resistentie in de hand werkt.

## QUESTIONS

---

In het kader van deze Critical Appraisal Topic werden volgende vragen gesteld:

1. Wat zijn de actuele richtlijnen omtrent de SAM-culturen en de antibiotica-profylaxie bij neutropene patiënten met een hematologische maligniteit ? Wat is het beleid in de andere laboratoria en hematologische diensten ?
2. Analyse van de SAM-culturen voor de rectumwissers: Wat hebben de SAM-culturen van de rectumwissers opgeleverd ?

3. Wat is op basis van bovenstaande gegevens bekomen uit de analyse van de SAM-culturen van de rectumwissers en op basis van de analyse van de hemoculturen in deze patiëntenpopulatie de voorspellende waarde van de Selective Antibiotic Modulation (SAM) cultuur methode voor bacteriemiëen en sepsisepisodes ?
4. Welke bacteriën vertonen resistentie of ontwikkeling van resistentie bij de uitgevoerde Selective Antibiotic Modulation (SAM)-cultuur van de rectumwissers voor de beschouwde periode ?

## **SEARCH TERMS**

---

### **Zoektermen**

Selective Antibiotic Modulation [MeSH], SAM [MeSH], Gut decontamination and neutropenia [MeSH], Surveillance and neutropenia [MeSH].

### **Database**

- Pubmed 1966-2004, Pubmed Clinical Queries, Pubmed (MEDLINE)
- <http://www.healthservices.gov.bc.ca>
- <http://www.google.com>
- <http://www.cdc.gov>
- Cochrane Library, sumsearch
- UpToDate online version 15.1 (2007)
- National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>)
- Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>)
- Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>)
- CLSI (<http://www.nccls.org/>)

## **RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES**

---

### **Guidelines and Recommendations**

- i. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology, 135,450-474.
- ii. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. Clin Infect Dis. 2002 Mar 15;34(6):730-51. Epub 2002 Feb 13
- iii. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Respir Care. 2004 Aug;49(8):926-39. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.).

## Literatuur

### - Systematic Reviews and Meta-analyses:

1. Effect of fluoroquinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. Gafer-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Jan;59(1):5-22. Epub 2006 Oct 30.
2. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. *Ann Intern Med.* 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):979-95.
3. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluorofluoroquinolone in neutropenic patients. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15;21(22):4127-37.

### - Original Articles:

4. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. Martino R, Subira M, Altes A, Lopez R, Sureda A, Domingo-Albos A, Pericas R, Brunet S. *Acta Haematol.* 1998;99(4):206-11.
5. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. Gomez L, Garau J, Estrada C, Marquez M, Dalmau D, Xercavins M, Marti JM, Estany C. *Cancer.* 2003 Jan 15;97(2):419-24.
6. Prophylaxis of early bacterial infections after autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): a matched-pair study comparing oral fluorofluoroquinolones and intravenous piperacillin-tazobactam. Solano C, Gutierrez A, Martinez F, Gimeno C, Gomez C, Munoz I, Faus F, Goterris R, Farga A, Navarro D. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Jul;36(1):59-65.
7. Infection Prevention During Profound Granulocytopenia. Stephen C., Schimpff M. D. *Annals of Internal Medicine.* 1980;93:358-361.
8. Oral enoxacin for infection prevention in adults with acute nonlymphocytic leukemia. The Enoxacin Prophylaxis Study Group. Talbot GH, Cassileth PA, Paradiso L, Correa-Coronas R, Bond L. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Mar;37(3):474-82
9. Infection in the neutropenic and haematopoietic stem cell transplant recipient. Donnelly JP. *Curr Opin Infect Dis.* 2000 Aug;13(4):337-342

10. Anti-infective strategies in neutropenia. Boogaerts MA. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Jul;36 Suppl A:167-78.
11. Use of fluorofluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. Patrick CC. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Jan;16(1):135-9.
12. Infection prevention in severely myelosuppressed patients: a comparison between ciprofloxacin and a regimen of selective antibiotic modulation of the intestinal flora. Jansen J, Cromer M, Akard L, Black JR, Wheat LJ, Allen SD *Am J Med.* 1994 Apr;96(4):335-41.
13. Impact of fluorofluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. Reuter S, Kern WV, Sigge A, Dohner H, Marre R, Kern P, von Baum H. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 15;40(8):1087-93. Epub 2005 Mar 11.
14. Bacteremia due to fluorofluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in two immunocompromised patients. Kern WV, Markus A, Andriof E. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994 Feb;13(2):161-5.
15. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D'Antonio D, Buelli M, Nosari AM, Cilloni D, Zuffa E, Cantaffa R, Specchia G, Amadori S, Fabbiano F, Deliliers GL, Lauria F, Foa R, Del Favero A; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. *N Engl J Med.* 2005 Sep 8;353(10):977-87.
16. Fluoroquinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, Feld R, Palmer M, Zee B, Pater J *Ann Intern Med.* 1996 Aug 1;125(3):183-90.
17. Selective antimicrobial modulation of the intestinal microbial flora for infection prevention in patients with hematologic malignancies. Evaluation of clinical efficacy and the value of surveillance cultures. Guiot HF, Helmig-Schurter AV, van der Meer JW, van Furth R. *Scand J Infect Dis.* 1986;18(2):153-60.
18. Feasible method for routine surveillance culturing of stools from neutropenic patients. Smith JA, Sherlock CH, Burdge DR. *J Clin Microbiol.* 1984 Dec;20(6):1174-6.
19. Antibiotic-resistant bacteria in surveillance stool cultures of patients with prolonged neutropenia. Wingard JR, Dick J, Charache P, Saral R *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Sep;30(3):435-9.
20. Systemic infection and colonIntensieve zorgeneration with and without prophylactic norfloxacin use over time in the granulocytopenic, acute leukemia

patient. Karp JE, Dick JD, Merz WG. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24 Suppl 1:S5-13.

21. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, Washington JA 2nd, Perkins JD, DiCecco S, Krom R. *Transplantation*. 1988 Mar;45(3):570-4.
22. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S; Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hematologie. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(2):149-58. Epub 2003 Jan 3.
23. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, Laughon B, Redden T, Bamberger BJ, Bartlett JG, Saral R, Burke PJ *Ann Intern Med*. 1987 Jan;106(1):1-7.
24. Selective gut decontamination with nalidixic acid or trimethoprim-sulfamethoxazole for infection prophylaxis in neutropenic cancer patients: relationship of efficacy to antimicrobial spectrum and timing of administration. Bow EJ, Rayner E, Scott BA, Louie TJ. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Apr;31(4):551-7.
25. Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute nonlymphocytic leukemia: a double-blind, placebo-controlled study. Guiot HF, van den Broek PJ, van der Meer JW, van Furth R. *J Infect Dis*. 1983 Apr;147(4):615-23.
26. Effects on oral and intestinal microfloras of norfloxacin and pefloxacin for selective decontamination in bone marrow transplant patients. Giuliano M, Pantosti A, Gentile G, Venditti M, Arcese W, Martino P *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 Oct;33(10):1709-13.

- Databases:

27. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., van de Wetering M., Kremer L., Leibovici L. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art.N°: CD004386.

### **Critical Appraisal:**

---



## I. Wat zijn de actuele richtlijnen omtrent de SAM-culturen en de antibiotica-profylaxie bij neutropene patiënten met een hematologische maligniteit? Wat is het beleid in het UZ Gasthuisberg en in de andere laboratoria ?

*Wat zijn de actuele richtlijnen omtrent de SAM-culturen en de antibiotica-profylaxie bij neutropene patiënten met een hematologische maligniteit ?*

Wat de **guidelines** betreft, zijn er slechts schaarse aanbevelingen terug te vinden omtrent de surveillanceculturen en selectieve darmdecontaminatie.

De *British Committee for Standards in Haematology* (BSCH) raadt in een recent rapport van 2006 elke vorm van antibiotica-profylaxie af voor neutropene AML-patiënten, daar er geen evidentie is dat het de overlevingskans van de patiënt zou verbeteren. Wat de surveillanceculturen betreft, zijn er bijgevolg geen gegevens terug te vinden<sup>i</sup>.

De Infectious Disease Society of America (IDSA) heeft in 2002 guidelines opgesteld omtrent het 'gebruik van antimicrobiële middelen bij neutropene patiënten met kanker'. In deze guidelines, zijn ze meer genuanceerd omtrent het profylactisch toedienen van antibiotica bij neutropene patiënten.

Ze stellen dat toediening van TMP/SMX ten sterkste is aangeraden bij patiënten at risk voor pneumocystis carinii pneumonie, ook indien niet neutropeen. Daarnaast stellen ze dat er geen echte consensus is omtrent het routinematig toedienen van TMP/SMX of fluorochinolones bij afebriële neutropene patiënten. De auteurs stellen dat het overmatig gebruik van deze antimicrobiële preparaten enerzijds aanleiding heeft gegeven tot het ontstaan van toenemende resistentie en anderzijds tot fungale overgroei. Ze stellen wel dat het gebruik van antibiotica-profylaxie kan overwogen worden bij patiënten met ernstige en langdurige neutropenie. Bij deze patiënten raden ze een fluorochinolones in associatie met penicilline of TMP/SMX. De behandelende arts dient dan rekening te houden met het risico voor potentiële resistentie-ontwikkeling.

Er werd tevens in dit rapport geen enkele melding gemaakt van aanbevelingen voor het gebruik van surveillance culturen<sup>ii</sup>.

De Centers for disease Control and Prevention (CDC) heeft richtlijnen gepubliceerd ter preventie van noscomiale pneumonieën bij patiënten op de diensten intensieve zorgen. In deze richtlijnen worden wel aanbevelingen vermeld omtrent het afnemen van surveillance culturen bij hoog risico patiënten, doch blijven deze vrij vaag en zijn weinig van toepassing op de SAM-culturen voor rectumwissers<sup>iii</sup>.

Ook in de literatuur zijn er weinig gegevens terug te vinden omtrent de SAM-culturen binnen deze patiëntenpopulatie.

J.Jansen *et al.* vermelden het gebruik van surveillance culturen in hun studie. Hiertoe werden er tweemaal per week een keel- en stoelgangstaal en éénmaal per week een urine- en neusstaal afgenomen. De keel-, neus en de urinestalen werden geënt op een trypticase soy agar, een bloedplaat, een chocolade-agar, een McConckey-bodem en een Sabouraud bodem. Voor de stoelgangstalen werd ook een anaërobe bloedplaat geënt.<sup>12</sup>

In een studie van Stephen C. *et al.* van 1980 werd er tevens vermelding gemaakt van het gebruik van surveillanceculturen bij neutropene patiënten. Het gaat hier om culturen van neus-, keel- en rectumstalen die tweemaal per week werden uitgevoerd. De procedure en de bodems gebruikt voor de surveillance culturen kwamen hier niet aan bod. Ze benadrukken de meerwaarde van het afnemen surveillanceculturen, daar het, volgens de auteurs, hen de mogelijkheid gaf tijdig resistentie op te sporen en dus hun antibioticumbeleid aan te passen<sup>7</sup>.

Eric J. Bow *et al.* hebben tevens het effect van selectieve darmdecontaminatie met fluorochinolones bestudeerd. Hiertoe werden specimens van de nasofarynx, orofarynx en van het rectum tweemaal per week afgenomen. Meer uitleg omtrent de procedure van enting en de gebruikte bodems was hier niet terug te vinden<sup>15</sup>. In een systemisch review bestuderen Anat Gavter-Gvili het effect van fluoroquinolone-profylaxis in afebrile neutropene patiënten op microbiële resistentie. De auteurs rapporteren dat minder dan de helft van de bestudeerde trials gebruik maken van surveillanceculturen (46%). In de meeste trials werden de surveillance culturen gestart bij aanvang van de therapie en werden wekelijks tot tweemaal per week afgenomen tot het einde van de therapie. De methodes gebruikt voor de surveillance werden slechts in 16 van de 52 trials gerapporteerd. Acht trials maakten gebruik van selectieve bodems voor gramnegatieve bacteriën, 9 trials maakten gebruik van niet selectieve bodems. Eén trial maakte gebruik van selectieve en niet selectieve bodems.<sup>1</sup>

*Wat is het beleid in het UZ Gasthuisberg en in de andere laboratoria?*

In het laboratorium van het UZ worden de SAM-culturen als volgt uitgevoerd:

Type staal: wisser in transportagar (cfr. Labo-procedure boek op intranet)  
Volgens de SOP-039 bijlage 2 “Entschema variaculturen” worden er systematisch voor elke staal (perineum-, keel-, neuswisser en maagvocht) volgende bodems geënt:

- een bloedplaat
- een Mac Conkey-bodem
- een SAID-plaat
- een C-plaat

Uitwerking van de gegroeide culturen:

Voor de uitwerking van de SAM-Culturen van de rectumwisser bestaat er voorlopig nog geen officiële SOP-document.

- Indien groei van een *Staphylococcus aureus* of van een gram negatieve staaf: kiem uitwerken dwz uitzuiveren indien nodig, identificatie en gevoeligheidsbepaling
- Indien groei van andere kiemen zoals streptokokken, enterokokken, enz.: uitwerken indien massieve groei aanwezig en in samenspraak met Prof. Jan Verhaegen of de hoofdlaborant Jos Vandeven.
- Indien groei van gisten: doorgeven als *Candida albicans* of *Candida non-albicans*. Tenzij massieve groei: volledige identificatie op de werkpost identificatie.

Voor de SAM-culturen worden er geen rechtstreeks onderzoek, noch een gramkleuring uitgevoerd.

Procedure gevolgd in de andere laboratoria:

*AZ St- Jan te Brugge*

In het AZ St-Jan te Brugge worden er geen surveillance culturen zoals deze gedefinieerd onder het begrip SAM-culturen uitgevoerd. Slechts bij vermoeden van een infectie zal er gericht een staal worden afgenomen. De surveillance culturen die daar uitgevoerd worden, zijn gericht op het specifiek opsporen van dragers van multiresistente kiemen, zoals MRSA, MRPA (meropenem resistente pseudomonas aeruginosa) en QREA (flurochinolone resistente enterobacter aerogenes). Hiertoe worden driemaal per week een perineum-, een keelwisser of een bronchusaspiraats en eventueel ook een urine afgenomen. Die stalen worden geënt op selectieve bodems voorzien van een antibioticum. Voor de MRPA's en QREA's zullen een McConckey voorzien van respectievelijk meropenem en een flurochinolone geënt worden, terwijl voor de MRSA de commerciële MRSA select-bodems van Biorad gebruikt worden.

### *UZGent*

In het UZ Gent maken ze gebruik van zogenaamde "CAZ" culturen voor faecesstalen, stalen gepreleveerd ter hoogte van de anale regio en voor de mond- en keelstalen. CAZ-culturen zijn culturen waarmee er aan de hand van selectieve bodems (TSA met 2mg/L ceftazidime) ceftazidime- resistente gram negatieve staven (gns) worden opgespoord. Voor de keel- en mondstalen wordt er tevens een bloedagar geënt. Alle gns die op deze bodems groeien, dienen uitgewerkt te worden als het gaat om patiënten van kritische diensten. Voor het opsporen van MRSA's op faecesstalen maken ze gebruik van een ORSA-bodems.

Er is tevens een aparte procedure voorzien voor de populatie beenmergtransplant-patiënten, de BMT-culturen. Het gaat hier om culturen van keel- en mondstalen en faecesstalen en stalen gepreleveerd ter hoogte van de anale regio. Deze worden geënt op een bloedagar. Van die stalen dienen alle gns, stafylokokken en beta-streptokokken te worden uitgewerkt, dit wil zeggen volledige identificatie en antibiogram.

## **II. Analyse van de SAM-culturen voor de rectumwissers: Wat hebben de SAM-culturen van de rectumwissers opgeleverd?**

In deze studie, hebben we retrospectief vanaf begin januari 2005 tot en met eind juli 2006 alle SAM-culturen van de rectumwissers van de eenheid 467 en 630 bekeken.

In totaal hebben we dus *1938 SAM-culturen van rectumwissers van 310 patiënten* geanalyseerd.

### Hoeveel SAM-culturen van rectumwissers zijn er per patiënt afgenomen?

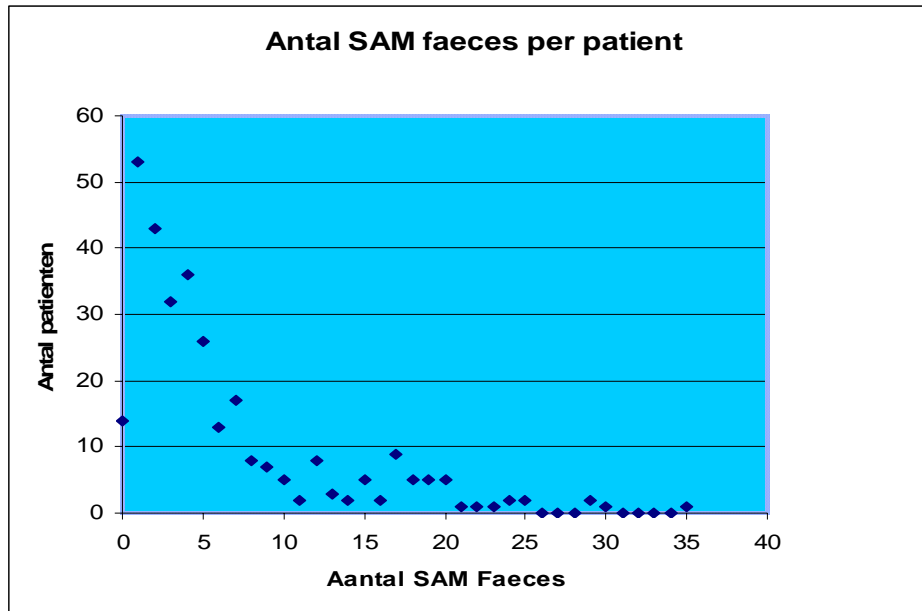
We stellen vast dat bij 17% van de patiënten (n = 53) slechts één SAM-cultuur werd uitgevoerd. Bij 44% (n = 137) van de patiënten hebben we slechts 2 tot 5 SAM-culturen geteld. We stellen tevens een dalende trend in het aantal patiënten vanaf 7 of meer SAM-culturen. Bij 1.3% (n = 14) van de patiënten werden zelfs geen enkele SAM-culturen van rectumwissers uitgevoerd. Bij deze laatsten zijn er dan wel keelwissers afgenomen geweest. In figuur 1 wordt de spreiding van het aantal SAM-culturen van de rectumwissers weergegeven.

## Wat hebben de SAM-culturen van de rectumwissers opgeleverd?

Hiertoe hebben we dus een totaal van 1938 SAM-culturen van rectumwissers voor de eenheden 467 en 630 geanalyseerd.

Van de 1938 waren er 935 negatief. Negatief kan hier beschouwd worden als geen groei van *Staphylococcus aureus* en gram negatieve staven, alsook geen groei van fungi.

De overige 1003 culturen vertoonden groei van een hierboven vermelde bacterie of een fungus. U vindt de resultaten in tabel 1.



Figuur 1 - Spreiding van het aantal SAM-culturen van de rectumwissers

Tabel 1 – Resultaten SAM-culturen

Kiem	Aantal	%
Candida albicans	52	5%
Candida glabrata	72	7%
Candida krusei	8	1%
Candida tropicalis	10	1%
Citrobacter freundii	8	1%
Enterobacter aerogenes	44	4%
Enterobacter cloacae	12	1%
Escherichia coli	479	48%
Gisten niet Candida albicans	22	2%
Hafnia alvei	13	1%
Klebsiella oxytoca	28	3%
Klebsiella pneumoniae	43	4%
Proteus mirabilis	23	2%
Proteus vulgaris	7	1%
Pseudomonas aeruginosa	78	8%
Staphylococcus aureus	33	3%
Stenotrophomonas maltophilia	13	1%
Overige	61	6,1%

Uit bovenstaande gegevens kan men besluiten dat 48% van alle isolaten *Escherichia coli* zijn en dus als de belangrijkste potentiële pathogeen te beschouwen is. *Pseudomonas aeruginosa* wordt slechts in 8% van alle culturen teruggevonden. *Klebsiella pneumoniae* en *Enterobacter aerogenes* komen voor in respectievelijk 4% en 4% van alle kweken. *Staphylococcus aureus* wordt slechts in 3% van alle culturen teruggevonden.

*Candida albicans* en *Candida glabrata* werden relatief frequent geïsoleerd, respectievelijk 5% en 7% van de culturen en zoals te verwachten was, komt *Candida glabrata* frequenter voor dan *Candida albicans*. In totaal gaat het dus om 14% van alle isolaten en als we de gisten *Non-Candida albicans* erbij betrekken. In de literatuur vermelden de meeste rapporten geen toename van het fungale infecties bij SDD<sup>8,20</sup>.

Wiesner *et al.* vonden zelfs dat voor SDD 53% van de bestudeerde transplantpatiënten met gisten gekoloniseerd waren, terwijl na decontaminatie weliswaar met PolymixinE, gentamicine en Nystatine 100% van de patiënten vrij van kolonisatie met *Candida* waren<sup>21</sup>. Deze bevindingen dienen dus verder onderzocht worden.

We hebben tevens gekeken bij hoeveel patiënten de meest frequent voorkomende kiemen werden geïsoleerd. De resultaten worden in tabel 2 weergegeven.

**Tabel 2 – Prevalentie meest frequent voorkomende kiemen**

Geïsoleerde Organisme	Aantal patiënten
<i>Escherichia coli</i>	177
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30
<i>Enterobacter aerogenes</i>	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	20
<i>Proteus mirabilis</i>	16
<i>Candida albicans</i>	39
<i>Candida glabrata</i>	29
Gisten non <i>Candida albicans</i>	16

*Escherichia coli* werd bij de meeste patiënten geïsoleerd, gevolgd door *Pseudomonas aeruginosa* en *Candida albicans*. Bij 99 van de 301 patiënten werd er meer dan één kiem uit de SAM-culturen van de rectumwissers geïsoleerd.

We hebben tevens bij 15 patiënten het effect van de decontaminatie willen beoordelen. Hiertoe hebben we **voor een periode van één maand** naar de eerste en de laatste SAM-cultuur van de rectumwissers gekeken naar de groei. In tabel 3 worden de resultaten weergegeven.

**Tabel 3 – Resultaten 1<sup>e</sup> en laatste SAM-cultuur over periode van 1 maand**

Patiënt	Resultaat SAM- Cultuur op dag 1	Resultaat SAM-cultuur na 2 weken
Patiënt 1	Escherichia coli	Geen groei van SA en GNS
Patiënt 2	Escherichia coli	Geen groei van SA en GNS
Patiënt 3	Geen groei van SA en GNS	Escherichia coli/ Candida glabrata
Patiënt 4	Escherichia coli/ Klebsiella pneumoniae	Geen groei van SA en GNS
Patiënt 5	Escherichia coli	Escherichia coli
Patiënt 6	Escherichia coli/ Klebsiella pneumoniae	Geen groei van SA en GNS
Patiënt 7	Escherichia coli/ Klebsiella pneumoniae	Geen groei van SA en GNS
Patiënt 8	Pseudomonas aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
Patiënt 9	Escherichia coli	Escherichia coli
Patiënt 10	Geen groei van SA en GNS	Staphylococcus aureus/ pseudomonas aeruginosa
Patiënt 11	Escherichia coli	Geen groei van SA en GNS
Patiënt 12	Escherichia coli	Escherichia coli
Patiënt 13	Geen groei van SA en GNS	Escherichia coli
Patiënt 14	Escherichia coli	Geen groei van SA en GNS
Patiënt 15	Escherichia coli/ Candida glabrata	Geen groei van SA en GNS

Aan de hand van deze kleine steekproef hebben we getracht een beeld te krijgen van de doeltreffendheid van de SDD met levofloxacin. Van de 15 patiënten vertoonden 8 (53%) patiënten aanvankelijk groei van enterobacteriaceae, die na twee weken niet meer aantoonbaar waren. 2 patiënten vertoonden geen groei van Staphylococcus aureus of gns in hun eerste culturen, maar werden tijdens hun hospitalverblijf gekoloniseerd.

Bij patiënt 3 en 13 ging het om een levofloxacin gevoelige Escherichia coli. Bij patiënt 10 ging het om een gevoelige Pseudomonas aeruginosa en een levofloxacin resistente MRSA. 4 patiënten bleven gekoloniseerd binnen de beschouwde periode. Bij patiënt 5 was de geïsoleerde Escherichia coli van bij aanvang levofloxacin resistent. Bij patiënt 8 ging het om een levofloxacin resistente Pseudomonas aeruginosa.

Bij patiënt 9 en 12 ontwikkelde de Escherichia coli resistentie tegenover levofloxacin in de loop van die twee weken.

Daar we niet over de exacte klinische gegevens van de patiënten beschikken (Heeft de patiënt reeds antibiotica gekregen? Welke type behandeling krijgt hij?), noch over het exacte tijdstip waarop de profylaxe gestart is, kunnen we aan de hand van deze gegevens geen duidelijke uitspraak doen over de doeltreffendheid van SDD. Het is ook zo dat we hier slechts 15 patiënten beschouwd hebben, wat op zich onvoldoende is om besluiten te trekken. Hiertoe zouden we een *prospectieve studie* moeten uitvoeren waarbij, in afspraak met de clinicus, telkens een rectumwisser voor de start van de profylaxe afgenomen wordt en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling met levofloxacin 250 mg.

**III. Wat is op basis van bovenstaande gegevens bekomen uit de analyse van de SAM-culturen van de rectumwissers en op basis van de analyse van de hemoculturen in deze patiëntenpopulatie de voorspellende waarde van de “Selective Antimicrobial Modulation” (SAM) cultuur methode voor bacteriemiën en sepsis-episodes?**

Bij deze analyse hebben we *dezelfde patiëntenpopulatie* (n = 310) bestudeerd als hierboven. We zijn hier tevens *retrospectief* te werk gegaan. Hiertoe hebben we alle hemoculturen (HC) bekeken die afgenomen zijn geweest op de eenheid 467 en 630 in de periode gaande van begin januari 2005 tot en met eind juli 2006. Voor die periode zijn er in totaal *13831 HC-flessen afgenomen bij de 310 patiënten* die we bestuderen.

De volgende analyse bestond erin de bacteriemiën onder de loep te nemen. We zullen het in deze studie doorgaans over bacteriemiën hebben, daar we de kliniek van de beschouwde patiënten niet kennen. We bestudeerden de bacteriemiën, die aan de SAM-culturen van de rectumwissers gerelateerd waren en de bacteriemiën die niet SAM gerelateerd waren.

***Bespreking van de resultaten van bacteriemiën:***

Bacteriemiën gerelateerd aan de SAM-culturen van de rectumwissers:

Met deze analyse wilt men de mate waarin de SAM-culturen een bacteriemië kunnen *voorspellen*, grondig bekijken. Hiertoe heeft men retrospectief gekeken of *dezelfde kiem* dwz een kiem met *dezelfde identificatie en antibioticagevoeligheid* geïsoleerd werd in de SAM-culturen van de rectumwisser en in de hemoculturen. Er werd geopteerd van met om telkens de analyse per maand uit te voeren. Concreet betekent het dat we systematisch zijn gaan kijken of een positieve SAM-cultuur van een rectumwisser binnen een bepaalde maand het optreden van een bacteriemië met dezelfde kiem kon voorspellen. We konden ons ook niet permitteren van een te grote termijn te beschouwen daar we enerzijds retrospectief te werk zijn gegaan en anderzijds de resultaten niet hebben bevestigd met PFGE.

Zodoende hebben we *37 bacteriemiën* geïdentificeerd bij *25 patiënten*, die gerelateerd waren aan een positieve SAM-cultuur van de rectumwissers. De resultaten worden in tabel 4 weergegeven.

**Tabel 4 - Bacteriemiën gerelateerd aan een positieve SAM-cultuur van de rectumwissers**

Kiem	Aantal bacteriemiën	Aantal patiënten	Kiem afkomstig van welke type SAM-cultuur
Escherichia coli	17	14	16 SAM perineum en 1 SAM perineum + keel
Enterobacter aerogenes	4	3	3 SAM perineum en 1 SAM perineum + keel
Klebsiella pneumoniae	2	2	2 SAM perineum
Pseudomonas aeruginosa	4	4	4 SAM perineum + keel
Stenotrophomonas maltophilia	2	2	2 SAM perineum + keel

Staphylococcus aureus	2	1	SAM perineum + keel
Enterobacter aerogenes en candida glabrata	1	1	SAM perineum
Pseudomonas aeruginosa en Staphylococcus aureus	1	1	SAM perineum + keel
Escherichia coli en Staphylococcus aureus	2	2	SAM perineum en SAM perineum + keel
Candida glabrata	2	1	SAM perineum en SAM perineum + keel

We hebben tevens het resistentiepatroon van de geïsoleerde kiemen onder de loep genomen. Alle bacteriemiën, behalve vijf, werden veroorzaakt door levofloxacineresistente kiemen. De vijf levofloxacin gevoelige kiemen waren een Klebsiella pneumoniae, een Stenotrophomonas maltophilia, een Escherichia coli en twee Pseudomonas aeruginosa. Wat de Escherichia coli betreft, werd de volgende maand bij die patiënt tevens een levofloxacin-resistente Escherichia coli uit hemo- en SAM-culturen geïsoleerd met een vrij gelijkaardig antibiogram. Mogelijks gaat het hier om dezelfde kiem, die onder invloed van levofloxacin-profylaxe resistentie heeft ontwikkeld. Deze stelling kan slechts met 100% zekerheid gestaafd worden door het uitvoeren van PFGE.

Van de 5 bacteriemiën ten gevolge van een Staphylococcus aureus waren 80 % (4/5) ervan MRSA's en ze vertoonden allemaal (5/5) resistentie tegenover levofloxacin.

### **Bacteriemiën niet gerelateerd aan de SAM-culturen van de rectumwissers:**

Bij 139 patiënten werden er 207 bacteriemiën geteld. Van die 139 patiënten waren er 17 patiënten bij wie binnen dezelfde periode tevens één of meerdere bacteriemiën gerelateerd aan de SAM-culturen zijn opgetreden.

Op een totaal van 6420 HC-flessen voor de 139 patiënten die we beschouwen zijn er 985 (15%) HC-flessen positief geworden overeenkomend met 207 bacteriemiën.

Op de 207 bacteriemiën zijn er 45 episodes geweest, waarbij slechts 1 HC-fles positief is geworden met een kiem (CNS, bacillus, lactobacillus, staphylococcus epidermidis) die we als een contaminant kunnen beschouwen. Na het aftrekken van deze episodes met een contaminant, waren er nog slechts 161 episodes van bacteriemië en 940 positieve HC die voor verdere analyse in aanmerking kwamen. In tabel 5 wordt de frequentie van de gekweekte kiemen weergegeven op een totaal van 940 positieve HC.

**Tabel 5 - Frequentie van de gekweekte kiemen**

Gekweekte kiemen	Frequentie van voorkomen (in absolute aantal)	Frequentie % weergegeven
Abiotrophia species	13	1
Candida albicans	10	1
Coagulase negatieve staphylococci	118	13
Corynebacterium Jeikieum	10	1
Corynebacterium species	16	2
Enterococcus faecalis	108	11
Enterococcus faecium	60	6



Staphylococcus epidermidis	370	39
Staphylococcus haemolyticus	23	2
Staphylococcus hominis	51	5
Staphylococcus warneri	12	1
Stomatococcus species	10	1
Streptococcus mitis	37	4
Overige	102	13

Opvallend hier is dat de meest gekweekte bacteriën tot de familie van de staphylococci behoren, gevolgd door de enterokokken. Catherine Cordonnier *et al.* hebben aan de hand van een multivariate logistische regressieanalyse in een studie gepubliceerd in 2003 de risicofactoren voor het optreden van infecties met Gram positieve kokken in een populatie neutropene patiënten bestudeerd. Ze stelden vast dat de infecties met staphylococci significant geassocieerd waren met het toedienen van cytarabine therapie, Pronton Pomp Inhibitoren, SDD met colimycine zonder glycopeptiden en rillingen<sup>22</sup>.

Andere auteurs vermelden het gebruik van intraveneuze katheters en SDD als belangrijkste risicofactoren<sup>10</sup>.

Fluoroquinolones zijn breed-spectrum antibiotica met een goede activiteit tegen Gram negatieve staven en fluoroquinolone gevoelige *Staphylococcus aureus*, doch zijn vele Gram positieve kokken resistent tegen de fluoroquinolones<sup>10,11</sup>. In de literatuur wordt er de laatste jaren een shift van de gram negatieve staven naar de Gram positieve kokken als voornaamste verwekker van infecties gerapporteerd binnen deze populatie patiënten<sup>16,11,10,3,22</sup>.

In meerdere studies is men gaan kijken of het toevoegen van een antibioticum met goede activiteit tegen de Gram positieve kokken het risico op infectie zou verminderen binnen deze populatie. In een meta-analyse van Mario Cruciani *et al.* worden de resultaten van 9 trials kritisch bekeken. De 9 trials stelden een vermindering van het aantal bacteriemiën vast, van het aantal infecties met streptokokken en CNS, alsook een vermindering van het aantal febrile episodes vast. Doch is het zo dat de auteurs het gebruik van profylaxe tegen Gram positieve kokken afkeuren, daar de trials weinig afdoende argumenten hebben inzake benefit op de morbiditeit en op de mortaliteit<sup>3</sup>.

Daarnaast is ook zo dat deze bevindingen ons verplichten van de resultaten eens grondig in een ander perspectief te bekijken.

*Zijn deze bacteriemiën echt niet het gevolg van een translocatie vanuit de darmen?*

Marina *et al.* rapporteerde in zijn studie een toename van het aantal coagulase negatieve staphylococci (CNS) geïsoleerd uit de stoelgangstalen van een populatie neutropene patiënten bij wie profylactisch fluoroquinolones werden toegediend. De auteurs wouden het effect van de toediening van fluoroquinolones voor selectieve darmdecontaminatie bij neutropene patiënten objectieveren door systematisch stoelgangstalen te bestuderen. Ze stelden een afname van het aantal aërobe gram negatieve bacillen vast, maar kwamen tot de verrassende vaststelling dat het aantal geïsoleerde CNS in de faecesstalen toegenomen was en zelfs resistent waren geworden aan de fluoroquinolones.

Daar we de CNS niet uitwerken en ook niet rapporteren bij het uitvoeren van de SAM-culturen van de rectumwissers, kunnen we hier geen uitspraak over doen. De vraag die we ons dan wel moeten stellen is of dat het uitwerken van de CNS en van de enterokokken in de SAM-culturen een meerwaarde heeft? Het uitwerken van de CNS zou mogelijk een aantal bacteriemiën kunnen voorkomen, maar waarschijnlijk heel

arbeidsintensief en weinig kosteffectief zijn. Het is ook zo dat bacteriemiëën met CNS gepaard gaan met een vrij lage mortaliteit<sup>22,3</sup>. Het uitwerken van de enterokokken zou in deze populatie patiënten meer zinvol zijn, daar ze in 17% van alle positieve HC geïsoleerd werden.

De anaërobe kiemen worden tevens niet uitgewerkt in de SAM-culturen van de rectumwissers. Mogelijks zijn de anaërobe kiemen uit de HC geïsoleerd tevens ook afkomstig van de darmen. We kunnen dan ook geen uitspraak doen over de predictieve waarde van de SAM-culturen naar deze bacteriemië-episodes toe. Het uitwerken van de anaërobe kiemen in de SAM-culturen van de rectumwissers is minder relevant, daar de anaërobe flora bij elke vorm van selectieve darmdecontaminatie zoveel als mogelijk dient gespaard te worden om de kolonisatie met potentieel pathogene micro-organismen te voorkomen.

Voor de gram negatieve staven geïsoleerd uit deze HC is men gaan kijken of we een primaire focus konden vinden. Hiertoe hebben we alle culturen (dwz sputum, bronchusaspiraats, urine, faeces, e.a.) uitgewerkt in de maand waarin de HC positief is of zijn geworden, verder geanalyseerd. De resultaten worden in tabel 6 weergegeven.

**Tabel 6 –Primaire focus gns niet gecorreleerd aan de SAM-culturen**

Kiem in HC	Aantal HC	Aantal patiënten	Primaire focus	Kiem uit SAM geïsoleerd voor die periode
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	Geen	<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	1	Geen	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	5	1	Geen	<i>Escherichia coli/ Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	Geen	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Escherichia coli</i>	8	1	urine	<i>Candida albicans/ Candida tropicalis</i>
		1	Geen	<i>Enterobacter aeruginosa/Escherichia hermanii</i>
		1	Geen	<i>Candida albicans</i>
		1	Geen	<i>Steriel</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	4	1	Faeces	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Pseudomonas species</i>	4	1	Wondvocht pubis	<i>steriel</i>

Conclusie: Op basis van deze gegevens kunnen we stellen dat de SAM-culturen van de rectumwissers in onze studie 18.7 % van alle bacteriemiëën konden voorspellen.

Guiot *et al.* rapporteren een probabiliteit van 20 tot 66 % voor het ontwikkelen van een majeure infectie (bacteriemiëën, diepe infecties, pneumonie, e.a.) met de kiem geïsoleerd uit surveillance culturen vs 2% bij patiënten met negatieve surveillance culturen<sup>17</sup>.

J.A. Smith rapporteren in hun studie een PPV van 25 % voor het ontstaan van een infectie tgv een resistente kiem geïsoleerd in een surveillancecultuur.

Gruwith *et al.* hebben gevonden dat 20 van de 42 bacteriemische episodes die ze bestudeerd hebben rechtstreeks gecorreleerd waren aan de surveillance-culturen<sup>18</sup>.

Daarentegen vonden Kramer *et al.* reeds in 1982 reeds dat surveillance culturen in die populatie zeker noodzakelijk was, doch een lage PPV hadden en weinig kosteffectief waren<sup>10</sup>.

#### IV. Welke bacteriën vertonen resistentie of ontwikkeling van resistentie bij de uitgevoerde Selective Antimicrobial Modulation (SAM)-cultuur van de rectumwissers voor de beschouwde periode?

Voor onze resistentie-analyse hebben we alle positieve SAM-culturen van de perineumwissers geselecteerd. Dit komt overeen met 1003 SAM-culturen. Van die 1003 SAM-culturen kwamen slechts 791 culturen in aanmerking voor onze resistentie-analyse tov levofloxacin. De andere culturen vertoonden groei van een fungus of van andere kiemen waar het testen van de gevoeligheid voor fluorochinolones niet in aanmerking komt. We hebben vervolgens de resultaten van de gevoeligheid voor de SAM-culturen vergeleken met de gevoeligheid op andere diensten en op de dienst intensieve zorgen (IZ) van het UZ Gasthuisberg. In tabel 7 worden de resultaten per kiem weergegeven:

Tabel 7 – Vergelijking van de gevoeligheid

Bacterie	aantal	SAMI	SAM R	SAM S	S op INTENSIEVE ZORGEN in 2005	S op GHB in 2005	S op INTENSIEVE ZORGEN in 2006	S op GHB in 2006
Citrobacter braakii	5	0,0%	0,0%	100,0%				
Citrobacter freundii	7	0,0%	0,0%	100,0%	88,90%	76,60%	100,00%	85,70%
Citrobacter koseri	1	0,0%	0,0%	100,0%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Citrobacter youngae	1	0,0%	100,0%	0,0%				
Enterobacter aerogenes	48	0,0%	93,8%	6,3%	36,50%	26,80%	41,90%	30,40%
Enterobacter cloacae	12	0,0%	8,3%	91,7%	85,90%	92,80%	94,40%	97,80%
Enterobacter species	3	0,0%	33,3%	66,7%				
Escherichia coli	460	0,9%	37,8%	61,3%	81,00%	82,10%	80,60%	91,30%
Hafnia alvei	11	0,0%	0,0%	100,0%		100,00%		100,00%
Klebsiella oxytoca	28	3,6%	39,3%	57,1%	80,80%	85,30%	100,00%	92,60%
Klebsiella pneumoniae	41	0,0%	12,2%	87,8%	77,70%	91,40%	96,30%	94,60%
Morganella morganii	4	0,0%	50,0%	50,0%	69,40%	80,60%	100,00%	92,00%
Proteus mirabilis	21	4,8%	4,8%	90,5%	70,90%	65,80%	95,40%	81,80%
Proteus vulgaris	7	0,0%	14,3%	85,7%	100,00%	100,00%	100,00%	86,90%
Pseudomonas aeruginosa	78	5,1%	67,9%	26,9%	53,20%	65,30%	73,20%	73,80%
Staphylococcus aureus	32	0,0%	43,8%	56,3%	58,60%	60,40%	75,00%	64,60%
Stenotrophomonas maltophilia	12	8,3%	50,0%	41,7%	65,10%	62,60%	63,60%	76,90%
Streptococcus groep G	0	0,0%	0,0%	0,0%				

Als we de gevoeligheid van dichterbij bekijken, stellen we het volgende vast dat:

1. De enterokokken en de streptokokken niet aanmerking komen voor deze analyse, daar levofloxacin niet routinematig getest wordt op deze micro-organismen.
2. Escherichia coli vormt de grootste groep. De Escherichia coli's geïsoleerd uit de SAM-culturen zijn duidelijk minder gevoelig dan op de andere diensten. We rapporteren slechts 61,3% gevoelige kiemen, terwijl de gevoeligheid van de Escherichia coli's op de dienst Intensieve Zorgen van ± 81 % voor de jaren 2005 en 2006 en 82 % en ± 91 % bedraagt voor de andere diensten op GHB. We kunnen dus stellen dat er een drastische toename is van het aantal resistente Escherichia coli's binnen de populatie hematologische patiënten.
3. Wat de Pseudomonas aeruginosa's betreft, rapporteren we een gevoeligheid van slechts 26,9 %. De gevoeligheid van deze non-fermenters is van ± 53% en van ± 73 % voor op diensten Intensieve Zorgen en van ± 65% en ± 73% op de andere diensten van Gasthuisberg. Deze cijfers spreken voor zich. Binnen deze populatie hematologische patiënten, is de gevoeligheid van de Pseudomonas aeruginosa's drastisch verminderd.
4. Dezelfde conclusie kunnen we trekken voor de populatie van de Enterobacter aerogenes. Wij rapporteren slechts een gevoeligheid van 6,3 % op de dienst hematologie, terwijl de diensten Intensieve Zorgen een gevoeligheid van ± 36 % en ± 41 % en de andere diensten een gevoeligheid van ± 26 % en ± 30 % voor de jaren 2005 en 2006 respectievelijk vertonen.
5. Tevens voor de bacteriën Klebsiella oxytoca en Morganella morganii stellen we een verminderde gevoeligheid vast binnen de populatie van de hematologische patiënten.
6. Wat de Staphylococcus aureus betreft, zijn slechts ± 56% nog gevoelig aan levofloxacin. Op de diensten Intensieve Zorgen wordt er een gevoeligheid van ± 58 % en 75% gerapporteerd voor het jaar 2005 en 2006 respectievelijk. Op de andere diensten is de gevoeligheid van ± 60 en ± 64% voor de jaren 2005 en 2006 respectievelijk.
7. Voor de Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Proteus mirabilis en Proteus vulgaris daarentegen verschilt de gevoeligheid die we rapporteren niet zoveel van deze op de andere diensten.

Enkel Escherichia coli, hebben we tevens geprobeerd een uitspraak te doen omtrent de tijd nodig voor de *ontwikkeling van de resistentie tov de fluoroquinolones*. Hiertoe hebben we enkele patiënten geselecteerd bij wie aanvankelijk een fluoroquinolone gevoelige Escherichia coli geïsoleerd werd in de SAM-culturen van de rectumwissers en waarvan de ontwikkeling van resistentie duidelijk werd binnen een beperkte periode. Daar de stammen niet verder onderzocht zijn geweest met PFGE, hebben we onze analyse beperkt tot deze Escherichia coli's met *fenotypisch dezelfde antibioticagevoeligheid*. Zodoende hebben we dus bij 8 patiënten de evolutie van resistentie onder de loep genomen. Resultaten worden in tabel 8 weergegeven.

Bij patiënt 8 was er slechts één SAM-cultuur in de maand mei 2005 en waren er 2 culturen in de maand juli 2005. Daar ze fenotypisch dezelfde antibioticagevoeligheid vertoonden, behalve voor de fluorochinolones, hebben we deze in de analyse opgenomen. Mogelijks is hier de resistentie sneller opgetreden, doch kunnen we daar geen uitspraak over maken.

We kunnen stellen dat resistentie tegenover de fluorochinolones zeer snel optreedt. Binnen de 5 tot 14 dagen worden de meeste *Escherichia coli*'s resistent aan de fluorochinolones.

**Tabel 8 - Evolutie van resistentie**

Patiënten	Tijd nodig voor ontwikkeling van R
Patiënt 1	6 dagen
Patiënt 2	7 dagen
Patiënt 3	14 dagen
Patiënt 4	6 dagen
Patiënt 5	5 dagen
Patiënt 6	14 dagen
Patiënt 7	7 dagen
Patiënt 8	2 maanden

Onze resultaten pleiten voor een toename van de resistentie binnen deze populatie patiënten.

In de literatuur blijft het toenemen van de resistentie een omstreden kwestie. Meerdere studies vermelden een toenemende resistentie<sup>8,15,6,13</sup>, doch zijn er een aantal recent gepubliceerde meta-analyses die deze resultaten in twijfel trekken.

Anat Gafer- Gvili *et al.* publiceerden recentelijk twee meta-analyses<sup>1,2</sup>.

In de eerste meta-analyse, hebben de auteurs 56 trials onder de loep genomen om het effect van toediening van fluorochinolones op de ontwikkeling van resistentie na te gaan. De auteurs stelden geen significante toename van kolonisatie en van het aantal infecties met fluorochinolone resistente kiemen vast. Ze vonden eveneens dat er minder resistentie was tov de fluorochinolones dan tov TMP/ SMX. In de tweede meta-analyse verschenen in 2007, stelden ze dat flurochinolone-profylaxe het risico op mortaliteit ongeacht de etiologie, koorts, klinisch en microbiologisch gedocumenteerde infecties reduceerden. Wat de toenemende resistentie betreft, waren de auteurs nu wel meer genuanceerd. Ze stelden dat fluorochinolones degelijk wel toenemende resistentie in de hand werken, maar deze statistisch niet significant is<sup>1,2</sup>. In beide rapporten, raden ze dus fluorochinolone-profylaxe aan binnen deze populatie, daar het argument van de toegenomen resistentie niet opweegt tov de benefiet op de morbiditeit en op de mortaliteit binnen deze populatie patiënten.

## V. Kostberekening

### Actuele Kost

In totaal zijn er 1938 SAM-culturen uitgevoerd bij 310 patiënten over een periode van 19 maanden. Per patiënt werden er dus gemiddeld 6 SAM-culturen over een periode van 19 maanden uitgevoerd.

De gemiddelde prijs van de SAM-cultuur van een rectumwisser/ patiënt voor de beschouwde periode bedraagt approximatief 60 euro. In deze prijs zijn alle kosten opgenomen: de verbruikskosten, de kosten gerelateerd aan de activiteiten en aan de LAG-overhead.

### **Reimbursement**

Voor de terugbetaling van de SAM-culturen zijn volgende B-codes, namelijk B400, B150, B250 en B80 in de RIZIV-nomenclatuur opgenomen en van toepassing.

### **TO DO/ACTIONS**

---

1. Een duidelijke **SOP opstellen** voor de SAM-culturen op de werkpost varia van de dienst microbiologie.
2. Een beleid invoeren die de resistentie binnen deze populatie patiënten **actief** en **nauwgezet** blijft monitoren.
3. Om **de kost van de SAM-culturen** te verminderen: gebruik maken van selectieve bodems voorzien van de antibiotica<sup>18</sup>.
4. Daar bij bacteriemiën bij neutropene patiënten op de dienst hematologie systematisch met meropenem/vancomycine gestart wordt, ongeacht de resultaten van de SAM-culturen, kunnen we ons de vraag stellen of de SAM-culturen nog relevant zijn in deze context?

### **ADDENDA:**

---

Addendum I:

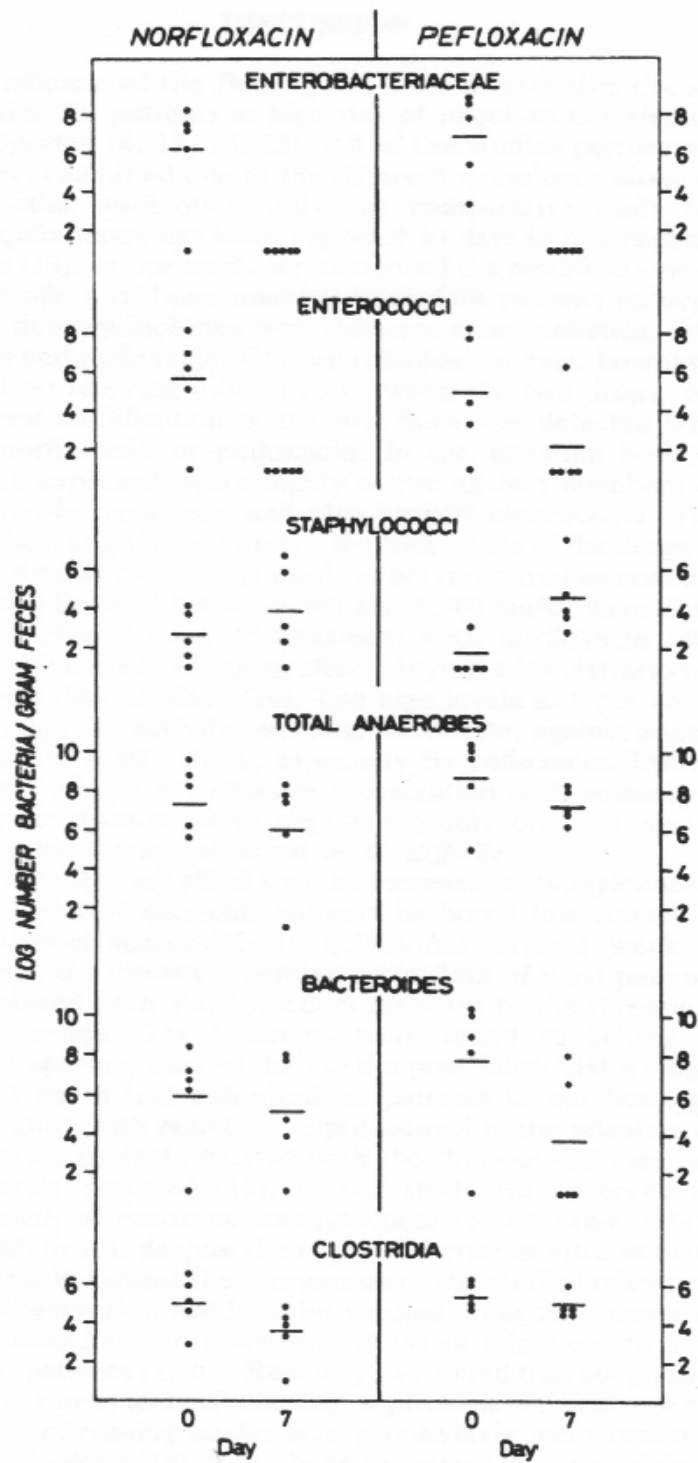


FIG. 1. Effects of norfloxacin and pefloxacin on the intestinal flora. Bar = geometric mean of counts of the five patients. Counts of  $\leq 1.7 \log_{10}$  were not detectable.

## Addendum 2:

**Table 4** Antibiotic susceptibilities of isolated bacteria (in % of total isolates) according to the type of therapy received

	Total	Study group (Pip-Tazo) (Quinolones)	Control group (Quinolones)
<i>Gram-positive bacteria</i>			
Fluoroquinolones <sup>a</sup>	38/44 (86%)	22/23 (96%)	16/21 (76%)
Cephalotine	38/45 (84%)	21/23 (91%)	17/22 (77%)
Imipenem	35/45 (78%)	18/23 (78%)	17/22 (77%)
Piperacillin-Tazobactam	39/44 (89%)	20/23 (87%)	19/21 (91%)
Amikacin	42/45 (93%)	21/23 (91%)	21/22 (95%)
<i>Gram-negative bacteria</i>			
Fluoroquinolones <sup>a</sup>	6/9 (67%)	5/5 (100%)	1/4 (25%)
Imipenem	8/9 (89%)	5/5 (100%)	3/4 (75%)
Piperacillin-Tazobactam	6/9 (67%)	3/5 (60%)	3/4 (75%)
Ceftazidime	9/9 (100%)	5/5 (100%)	4/4 (100%)
Amikacin	9/9 (100%)	5/5 (100%)	4/4 (100%)

<sup>a</sup>Susceptibilities to norfloxacin and ciprofloxacin did not differ in any isolate.  
NS = not significant.

## Addendum 3:

	GPC		Enterobacteriaceae		GNFGNB	
	NORFLO (n = 16)	NO (n = 13)	NORFLO (n = 2)	NO (n = 13)	NORFLO (n = 5)	NO (n = 1)
Fluoroquinolones <sup>a</sup>	75	92	0	92 <sup>b</sup>	80	100
<i>Other BSA</i>						
Imipenem	63	85	100	100	100	100
Piper-Tazo	63	85	100	100	100	100
Ceftazidime	NT	NT	100	100	80	100
Amikacin	75	89	100	100	60	100
TMP/SMX	67	92	0	73	80	100

GPC = Gram-positive cocci; GNFGNB = Glucose nonfermenting gram-negative bacilli; NORFLO = norfloxacin group; NO = no prophylaxis group; BSA = broad-spectrum antibiotics.

<sup>a</sup> Susceptibilities to norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin did not differ in any isolate.

<sup>b</sup> This difference nearly reached statistical significance ( $p = 0.07$ ).



**Addendum 4:****TABLE 2**  
**Microbiologic Findings**

Variable	No. of patients (%)		P value
	Ciprofloxacin prophylaxis (n = 43 patients)	No antibiotic prophylaxis (n = 101 patients)	
Positive blood cultures	12 (28) <sup>a</sup>	26 (26) <sup>a</sup>	0.8
Gram positive bacteria	2 (5)	12 (12)	0.2
CNS	2	9	—
<i>S. aureus</i>	0	2	—
viridans streptococci	0	1	—
Gram negative bacteria	11 (26)	15 (15)	0.1
<i>Escherichia coli</i> cip-S	1	7	—
<i>Escherichia coli</i> cip-R	7	2	0.02
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1	—
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	—
<i>Pseudomonas</i> spp	1	3	—
<i>Klebsiella</i> spp	1	2	—

CNS: coagulase negative staphylococci; cip-S: ciprofloxacin susceptible; cip-R: ciprofloxacin resistant.

<sup>a</sup> One patient had polymicrobial bacteremia.