

---

**De relevantie van de  
“Selective Antimicrobial Modulation”  
(SAM)-culturen voor de rectumwissers**

---

Pascale Wallemacq

Dr. Assistent in de Klinische Biologie

---

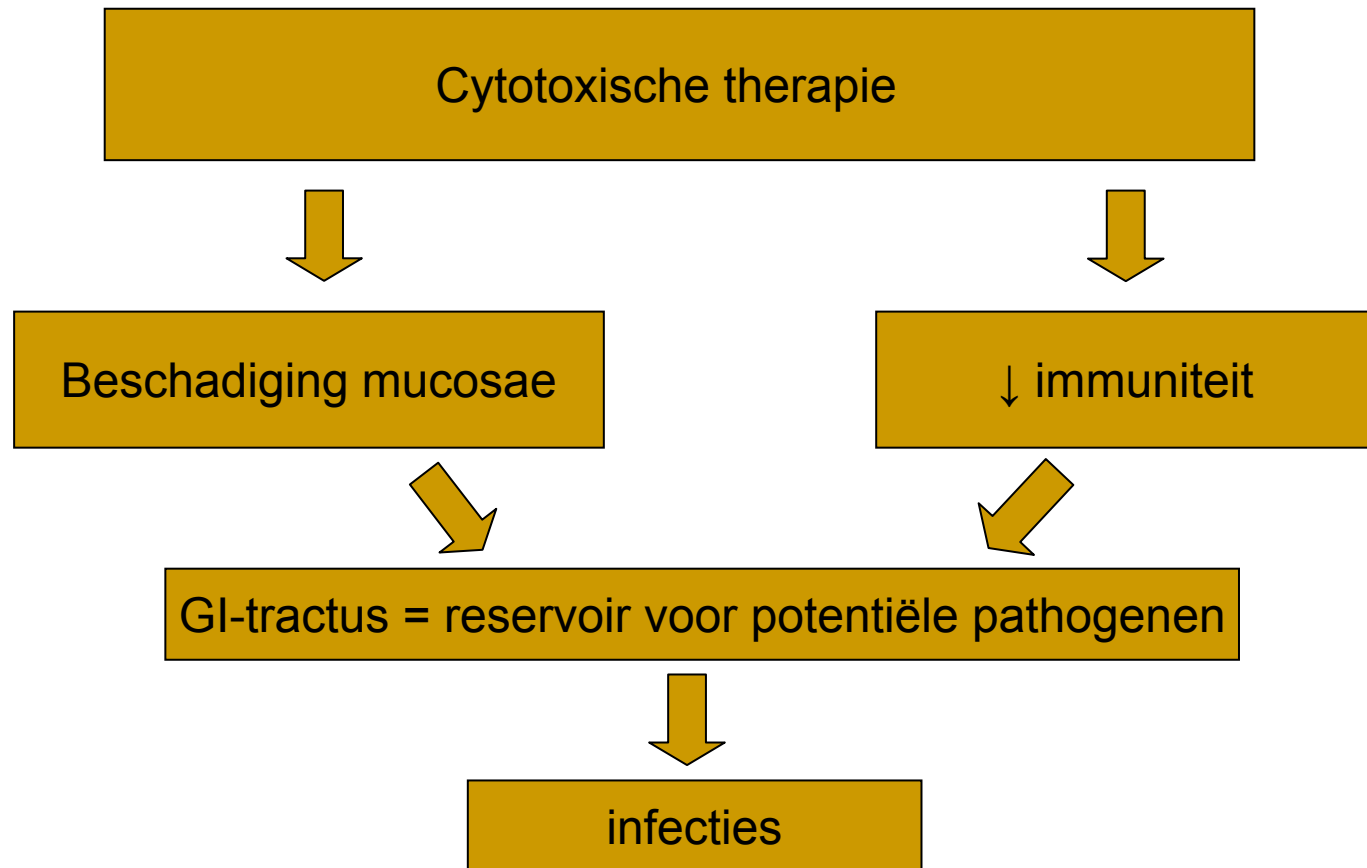
# Clinical/ Diagnostic Scenario

- Neutropene patiënten vs infectie-risico:
  - Duur en ernst van neutropenie ( $<0.5 \times 10^9 / L$ )
  - Katheters
  - *Cytotoxische chemotherapie*
  - *Mucositis*
  - *Microbiële kolonisatie*

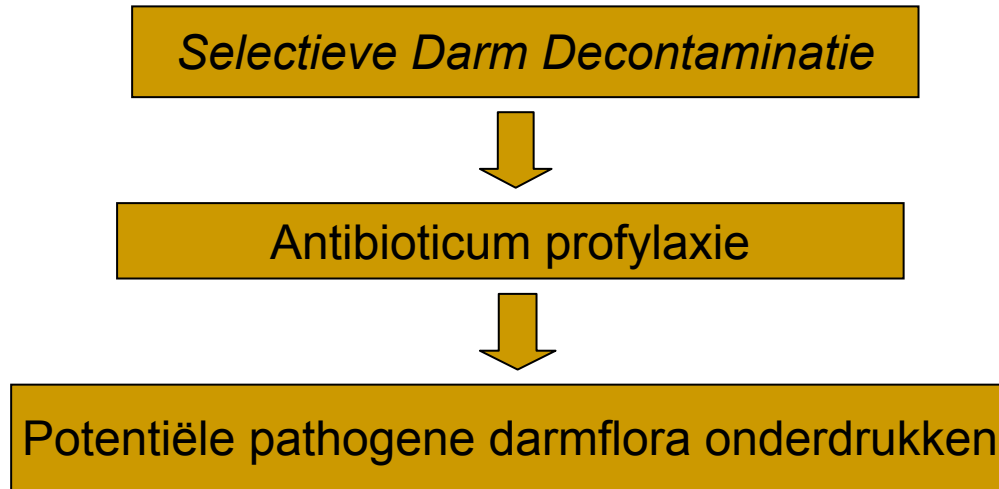
Anti-infective strategies in neutropenia. M.A.Boogaerts. Journal of Antimicrobial  
Chemotherapy 1995

---

# Clinical/ Diagnostic Scenario



# Clinical/ Diagnostic Scenario



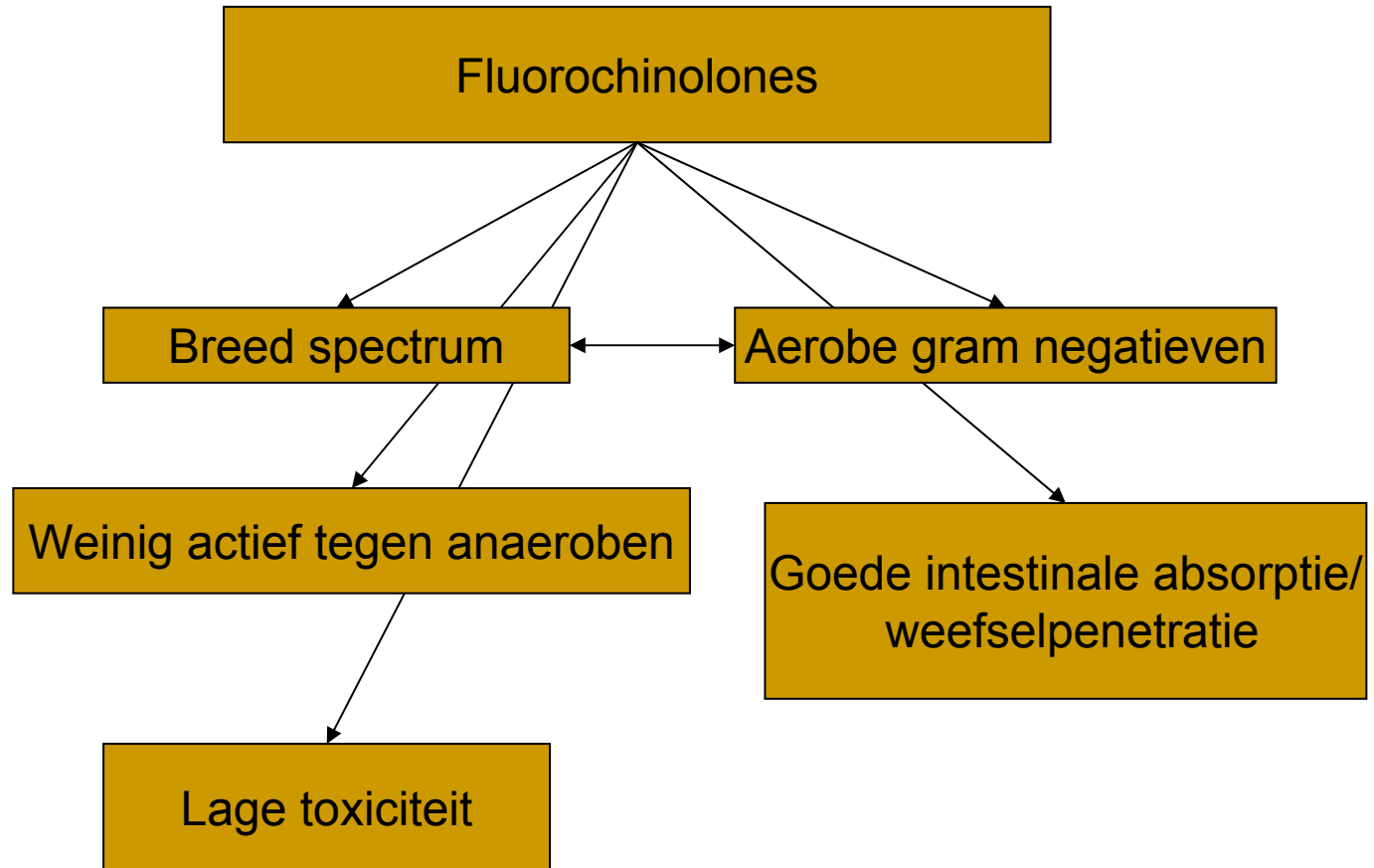
*“Principe van de Kolonisatie resistentie”*

- ❑ TMP/SMX
- ❑ Colistine
- ❑ Aminoglycosiden
- ❑ ...

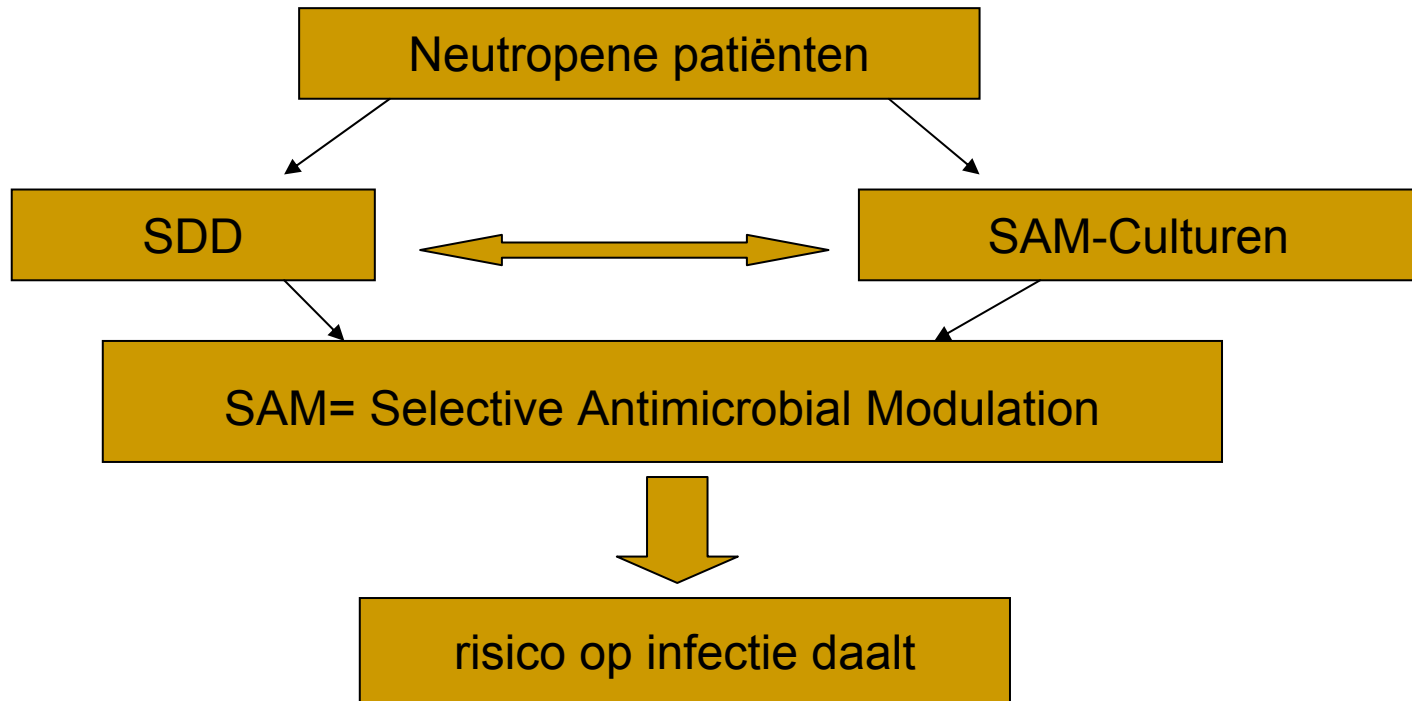


Fluorochinolones

# Clinical/ Diagnostic Scenario



# Clinical/ Diagnostic Scenario



# Clinical/ Diagnostic Scenario

## ■ Beleid in het UZ Gasthuisberg:

### □ Indicaties:

- neutropenie ( $< 0.1 \times 10^9/L$  granulocyten) gedurende  $> 7$  dagen tgv therapie of pathologie
- Ernstige mucositis tgv therapie
- GvHD onder steroïdbehandeling

### □ Profylaxe:

- Levofloxacin 250 mg/dag per os



Colimycine 4x 1.500.000<sup>E</sup>/ dag per os

### □ Opvolging:

- Wekelijks rectale wisser

---

# Clinical/ Diagnostic Scenario

- SAM-culturen van rectumwissers:
  - Gekweekte kiem en antibioticagevoeligheid



*Actief aanpassen van antibioticabeleid*  
om episodes van bacteriëmieën/ sepsis  
te anticiperen

---



---

# Critical Appraisal

- I. **Wat zijn de *actuele richtlijnen* omtrent de SAM-culturen bij neutropene patiënten met een hematologische maligniteit?**

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

---

---

# Critical Appraisal

- Guidelines:
    - *British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2006*
      - Antibiotica-profylaxe afgeraden/ geen guidelines omtrent surveillance-culturen
    - *Infectious Disease Society of America (IDSA), 2002*
      - TMP/SMX bij patiënten at risk voor pneumocystis carinii
      - Raden antibiotica-profylaxe af bij afebriële neutropene patiënten, tenzij igv langdurige en ernstige neutropenie
      - Geen guidelines omtrent surveillance-culturen
    - *Centers for disease Control and Prevention (CDC), 2004*
      - Aanbevelingen omtrent surveillance-culturen op dienst Intensieve Zorgen, doch weinig van toepassing op de SAM-culturen van de rectumwissers bij neutropene patiënten
-

---

# Critical Appraisal

## ■ En in de literatuur?

- J. Jansen *et Al.* American Journal of medicine, 1994 Apr; 96(4):335-341
    - 2 x per week: keel- en faecesstaal
    - 1 x per week: urine-en neusstaal
    - Bodems:
      - Trypticase Soy Agar
      - Chocolate agar
      - Sabouraud
      - Bloedplaat
      - Mc Conckey
      - Anaërobe bloedplaat voor de faecesstalen
  - Stephen C. *et Al.* Annals of internal medicine:1980;93:358-361
    - 2x per week: neus-, keel- en rectumstalen
  - Eric J. Bow *et Al.* Annals of internal medicine:1996 Aug 1; 125(3):183-190
    - 2x per week: neus-, keel- en rectumstalen
  - Anat Gvater-Gvili *et Al.* Journal of antimicrobial chemotherapy (2007) 59, 5-22
    - 46 % trials maken gebruik van surveillance-culturen
    - 8 trials: selectieve bodems voor gns
    - 9 trials:niet- selectieve bodems
    - 1 trial: selectieve bodems en niet- selectieve bodems
-

---

# Critical Appraisal

- In het UZ gasthuisberg
    - Wissers in transportagar
    - SOP-039 bijlage 2 «entschema variaculturen»
      - Bloedplaat
      - Mac Conckey
      - SAID-plaat
      - C-plaat
    - Uitwerking
      - ID en AB igv gns of Staph. Aureus
      - Andere kiemen (vb. Streptokokken, enterokokken) igv massieve groei en in afspraak met Prof.J.Verhaegen
      - Gisten (CDAL en NCAL), tenzij massieve groei
-

---

# Critical Appraisal

## ■ AZ St- Jan te Brugge

- Geen surveillance culturen voor neutropene patiënten
- Gericht stalen gepreleveerd
- Wel opsporen van QREA's, MRPA's en MRSA's (IZ)
  - McConckey + antibioticum (fluorochinolones/ meropenem)
  - MRSA-select van Biorad

## ■ UZGent

- CAZ-culturen voor faeces-, mond- en keelstalen
    - TSA + ceftazidime en een extra BP voor de keel-en mondstalen → *uitwerken van alle GNS bij kritische patiënten*
    - ORSA-bodem voor MRSA's in faeces
  - BMT-culturen voor faeces-, mond- en keelstalen bij BM-transplantpatiënten
    - Bloedagar
    - Uitwerken van alle gns, stafylokokken en beta-hemolytische streptokokken
-

---

# Critical Appraisal

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

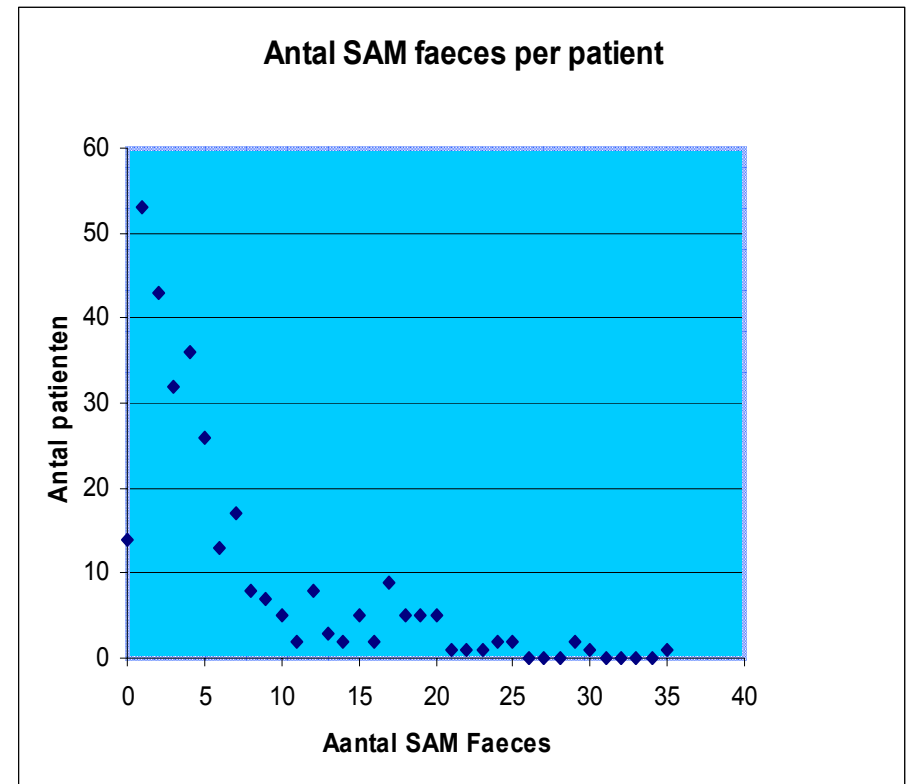
---

# Critical Appraisal

- Retrospectief
  - Van begin 01/2005 tot en met eind 07/2006
  - E 467 en E 630
  - N=310
  - Totaal 1938 SAM-culturen van rectumwissers
-

# Critical Appraisal

- **Hoeveel SAM-culturen van de rectumwissers zijn er per patiënt uitgevoerd ?**
  - 1 SAM-cultuur bij 17% (n=53) van de patiënten
  - 2 tot 5 SAM-culturen bij 44% (n=137) van de patiënten
  - Dalende trend in het aantal patiënten bij 7 of meer SAM-culturen





---

# Critical Appraisal

- *Wat hebben de SAM-culturen van de rectumwissers opgeleverd?*
    - 1938 SAM-culturen van de rectumwissers
    - 935 negatief
    - Negatief = geen groei van *Staphylococcus aureus*, gram negatieve staven en van een fungus
    - 1003 SAM-culturen positief
-

# Critical Appraisal

KIEM	aantal	%
Candida albicans	52	5
Candida glabrata	72	7
Gisten niet Candida albicans	40	4
Enterobacter aerogenes	44	4
Escherichia coli	479	48
Klebsiella oxytoca	28	3
Klebsiella pneumoniae	43	4
Proteus mirabilis	23	2
Pseudomonas aeruginosa	78	8
Staphylococcus aureus	33	3
Overige	111	12

## ■ Resultaten positieve SAM-culturen:

- Escherichia coli is de belangrijkste potentiële pathogeen
- Pseudomonas aeruginosa volgt (8%)
- Gisten: 16 % in totaal
  - 5% CDAL
  - 7% CDGL
  - 4 % gisten non-candida albicans

J. Jansen *et Al.* American Journal of medicine, 1994 Apr; 96(4):335-341

Wiesner *et Al.*, Transplantation. 1988 Mar; 45(3):570-4

# Critical Appraisal

Kiem	Aantal patiënten
Escherichia coli	177
Pseudomonas aeruginosa	30
Klebsiella pneumoniae	30
Enterobacter aerogenes	10
Staphylococcus aureus	20
Proteus mirabilis	16
Candida albicans	39
Candida glabrata	29

- Bij hoeveel patiënten werden de meest frequent voorkomende kiemen geïsoleerd ?
  - Escherichia coli werd bij de meeste patiënten geïsoleerd
  - Gevolgd door Candida albicans, pseudomonas aeruginosa en klebsiella pneumoniae
- Bij 99 patiënten werd er meer dan één kiem geïsoleerd

# Critical Appraisal

## ■ Is SDD met levofloxacin effectief?

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

---

# Critical Appraisal

## ■ Bespreking resultaten

- 53 % (n=8) van de 15 patiënten vertoonden groei van enterobacteriaceae op dag 1, die na 2 weken niet meer aantoonbaar was
- 3 patiënten vertoonden aanvankelijk geen groei en werden gekoloniseerd tijdens hun verblijf:
  - patiënt 3 en 13: levofloxacin gevoelige E.coli
  - patiënt 10: levofloxacin gevoelige pseudomonas aeruginosa en levofloxacin resistente MRSA
- 4 patiënten bleven gekoloniseerd
  - patiënt 5: levofloxacin resistente E.coli van bij aanvang
  - patiënt 8: levofloxacin resistente pseudomonas aeruginosa van bij aanvang
  - patiënten 9 en 12: E.coli aanvankelijk gevoelig voor levofloxacin en ontwikkelde resistentie

## ■ Besluit

- Geen duidelijke uitspraak
  - Nood aan een prospectieve studie
-

# Critical Appraisal

- **Giuliano M. et Al.**, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, oct.1989: 1709-1713
  - Faecesstalen gecollecteerd 24 tot 48 uur vóór start AB-profylaxe en één week na de start van de profylaxe
  - ↑ van het aantal fluoroquinolone resistente stafylococcen
- **Wiesner et Al.**, Transplantation.1988 Mar; 45(3):570-4

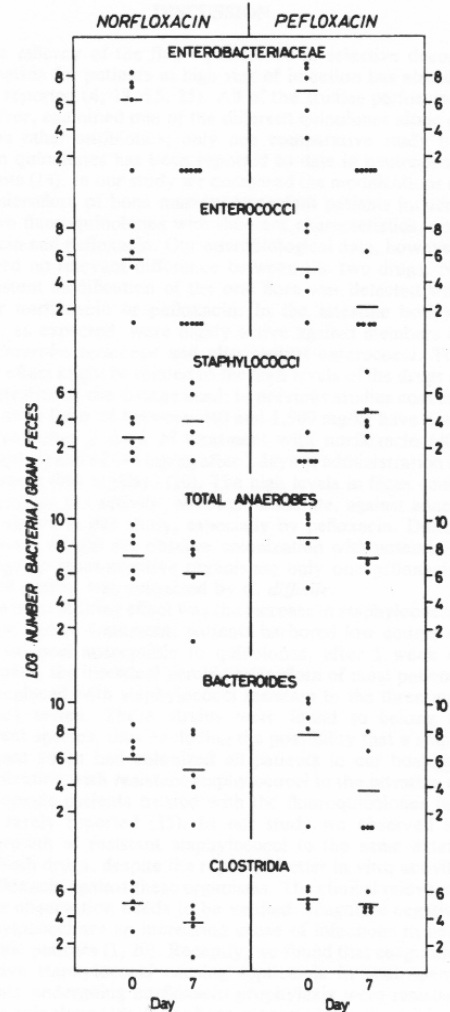


FIG. 1. Effects of norfloxacin and pefloxacin on the intestinal flora. Bar = geometric mean of counts of the five patients. Counts of  $\leq 1.7 \log_{10}$  were not detectable.

---

# Critical Appraisal

- III. Wat is op basis van de gegevens bekomen uit de analyse van de SAM-culturen van de rectumwissers en op basis van de hemoculturen in deze patiëntenpopulatie de voorspellende waarde van de SAM-culturen voor bacteriemiëën en sepsis-episodes toe?
-


---

# Critical Appraisal

- Retrospectief
  - Van begin 01/2005 tot en met eind 07/2006
  - E 467 en E 630
  - N=310
  - Bacteriemiëën
  - SAM-cultuur vs niet SAM-cultuur gerelateerd
-



# Critical Appraisal

- *Bacterimieën gerelateerd aan de SAM-culturen van de rectumwissers:*
    - Methode:
      - Per maand
      - positieve SAM-cultuur
    - Beperkingen:
      - Retrospectief
      - Geen PFGE
    - Resultaten:
      - 37 bacteriemieën bij 25 patiënten
- 
- Positieve hemocultuur  
(kiem en antibiogram)

# Critical Appraisal

Kiem	Aantal Bacterimiëen	Aantal patiënten	Kiem afkomstig van welke type SAM-cultuur
Escherichia coli	17	14	16 SAM rectum en 1 SAM rectum + keel
Enterobacter aerogenes	4	3	3 SAM rectum en 1 SAM rectum + keel
Klebsiella pneumoniae	2	2	2 SAM rectum
Pseudomonas aeruginosa	4	4	4 SAM rectum + keel
Stenotrophomonas maltophilia	2	2	2 SAM rectum + keel
Staphylococcus aureus	2	1	1 SAM rectum + keel
Enterobacter aerogenes/Candida glabrata	1	1	1 SAM rectum
Pseudomonas aeruginosa/Staphylococcus aureus	1	1	1 SAM rectum + keel
Escherichia coli/ Staphylococcus aureus	2	2	1 SAM rectum en 1 SAM rectum + keel
Candida glabrata	2	1	1 SAM rectum en 1 SAM rectum + keel

---

# Critical Appraisal

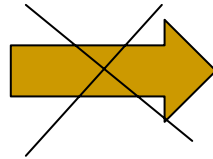
- Bespreking:
    - Alle bacteriemiëën, behalve 5, werden veroorzaakt door levofloxacineresistente kiemen
    - Voor de bacteriemiëën veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*:
      - 80 % (4/5) waren MRSA's
      - 100% (5/5) waren levofloxacineresistent
-

# Critical Appraisal

- *Bacteriemiëën niet gerelateerd aan de SAM-culturen van de rectumwissers:*

- Methode:

- Per maand
- SAM-cultuur



Positieve hemoculturen

- Beperkingen:

- Retrospectief

- Resultaten:

- 207 bacteriemiëën bij 139 patiënten waarvan 17 tevens SAM-gerelateerde bacteriemiëën
- 985 positieve HC-flessen
- 45 episodes van bacteriëmie waarbij 1 HC-fles positief met een contaminant



**161 episodes van bacteriëmie en 940 HC-flessen**

# Critical Appraisal

<b>Gekweekte kiemen</b>	<b>Frekwentie van voorkomen (n)</b>	<b>Frekwentie % weergegeven</b>
Abiotrophia species	13	1
Candida albicans	10	1
Coagulase negatieve staphylococcen	118	13
Corynebacterium Jeikieum	10	1
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	118	15

---

# Critical Appraisal

- Bespreking resultaten:
  - Stafylokokken (60%) en enterokokken (17%)
  - Risicofactoren infecties met gram positieve kokken:
    - SDD
    - Cytarabine therapie
    - PPI
    - Rillingen
    - IV-catheters

Catherine Cordonnier *et Al.* Clin.Infect.Dis. 2003Jan15;36(2):149-58

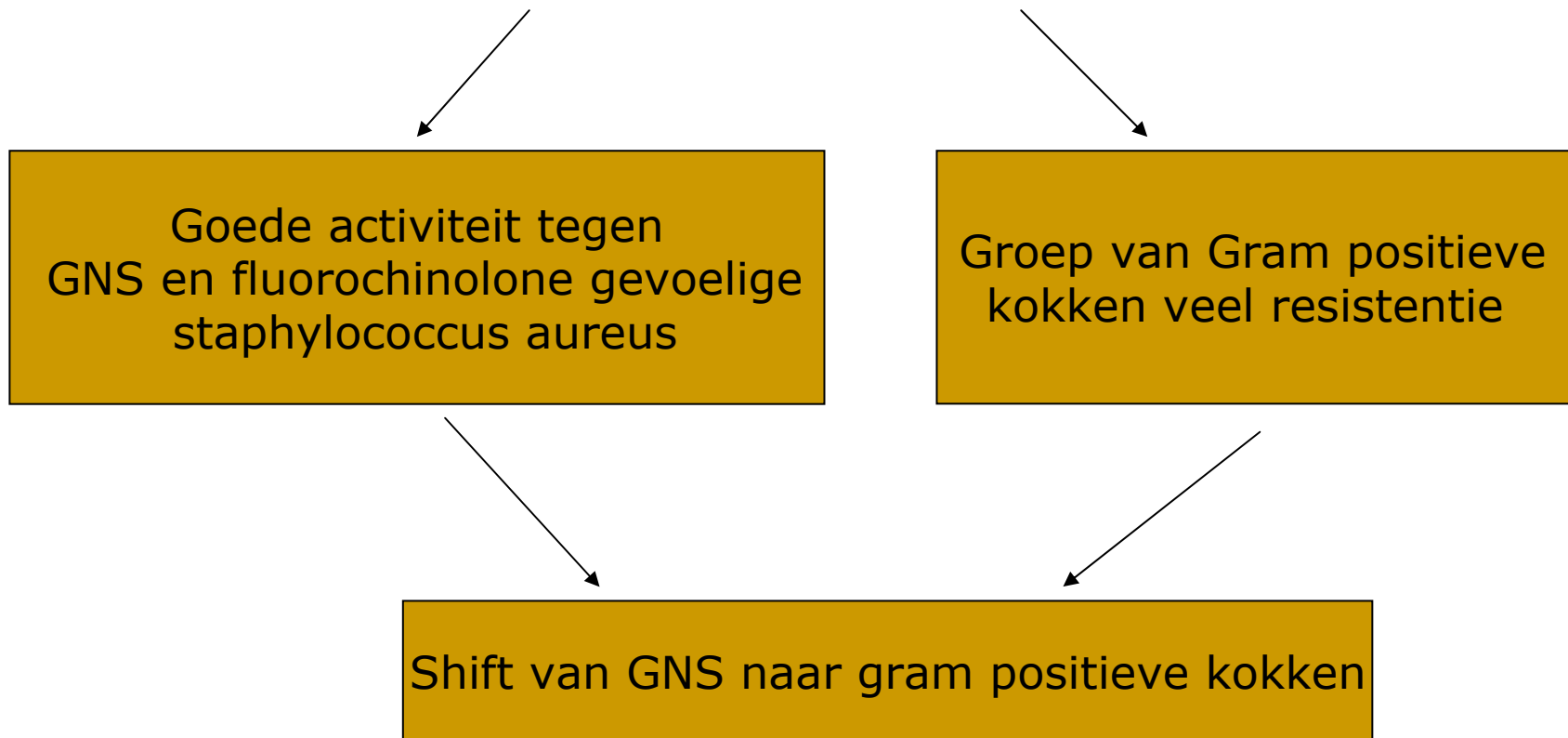
M.A.Boogaerts. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1995

---

# Critical Appraisal

## ▣ Gebruik van fluoroquinolones

M.Cruciani et Al. Journal of Clinical Oncology, 2003 Nov15;21( 22):4127-37



# Critical Appraisal

## ■ Kritische noot:

- *Zijn de bacteriemiëën met CNS en enterokken toch niet het gevolg van translocatie vanuit de darmen?*
  - Giuliano M. et Al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, oct.1989: 1709-1713 en Catherine Cordonnier et Al. Clin.Infect.Dis. 2003Jan15;36(2):149-58
  - CNS en enterokken worden niet uitgewerkt in de SAM-culturen van de rectumwissers
  
- Zou het uitwerken van de CNS en enterokken in de SAM-culturen zinvol zijn?
  - Voor de CNS:
    - Pro: anticiperen op een aantal bacteriemiëën
    - Contra:
      - zeer arbeidsintensief
      - weinig kosteffectief
      - lage mortaliteit
  - Voor de enterokokken:
    - Pro: bacteriemië-episodes voorspellen
    - Contra:
      - arbeidsintensief
      - weinig kosteffectief



---

# Critical Appraisal

## ■ Besluit:

- De SAM-culturen kunnen 19% van alle bacteriemiëën voorspellen
- Waarschijnlijk onderschat

## *Literatuur:*

- Guiot *et Al.*: probabilliteit van 20 tot 66% op majeure infectie met kiem geïsoleerd in de surveillance culturen vs 2% bij negatieve surveillance culturen
  - J.A. Smith *et Al.*: PPV van 25% op ontwikkelen van infectie tgv resistente kiem uit de surveillance culturen
  - Gruwith *et Al.*: 20 van de 42 bacteriemische episodes rechtstreeks gecorreleerd aan surveillanceculturen
  - Kramer *et Al.*: surveillance culturen noodzakelijk in die populatie, maar lage PPV en weinig kosteffectief
-

---

# Critical Appraisal

- IV. Welke bacterieën vertonen resistentie of ontwikkeling van resistentie bij de uitgevoerde SAM-culturen van de rectumwissers voor de beschouwde periode?
-

---

# Critical Appraisal

- Resistentie analyse:

- Methode:

- 1003 positieve SAM-culturen van rectumwissers
  - 791 groei van kiem waarvan gevoeligheid tov fluoroquinolones getest
  - Gevoeligheid tov levofloxacin van de SAM-culturen *vergeleken met* de gevoeligheid gerapporteerd op de Intensieve Zorgen en op de andere diensten van UZLeuven
-

# Critical Appraisal

Bacterie	Aantal	SAM S %	S op IZ 2005 %	S op GHB 2005 %	S op IZ 2006 %	S op GHB 2006 %
Enterobacter aerogenes	48	6.3	36.5	26.8	41.9	30.4
Enterobacter cloacae	12	91.7	85.9	92.8	94.4	97.8
Escherichia coli	460	61.3	81	82.10	80.6	91.3
Klebsiella oxytoca	28	57.1	80.8	85.3	100	92.6
Klebsiella pneumoniae	41	87.8	77.7	91.4	96.3	94.6
Morganella Morganii	4	50	69.4	80.6	100	92
Proteus mirabilis	21	90.5	70.9	65.8	95.4	81.8
Proteus vulgaris	7	85.7	100	100	100	86.9
Pseudomonas aeruginosa	78	26.9	53.2	65.3	73.2	73.8
Staphylococcus aureus	32	56.3	58.6	60.4	75	64.6
Stenotrophomonas maltophilia	12	41.7	65.1	62.6	63.6	76.9

---

# Critical Appraisal

## ■ Bespreking resultaten:

- *Escherichia coli* duidelijk minder gevoelig dan op de IZ en andere diensten:
    - 61.3% voor SAM vs 81% à 91%
  - *Pseudomonas aeruginosa* sterke vermindering van de gevoeligheid:
    - 26.9% voor SAM vs 53 % à 73%
  - *Enterobacter aerogenes* ook sterke vermindering van de gevoeligheid:
    - 6.3 % voor SAM vs 26% à 41%
  - *Staphylococcus aureus* gevoeligheid vrij gelijk als op IZ en andere diensten:
    - 56% voor SAM vs 58% à 75%
-

---

# Critical Appraisal

- Ontwikkeling van Resistentie:
    - Methode:
      - N = 8
      - E. coli
      - Fenotypisch dezelfde antibioticagevoeligheid
      - Meerdere SAM-culturen van rectumwissers
      - Beperkte periode:
        - Geen PFGE
        - retrospectief
-

# Critical Appraisal

- Snelle ontwikkeling van resistentie:
  - Gemiddeld 5 tot 14 dagen
  - patiënt 8:
    - 1 SAM-cultuur in 05/2005 en 2 in 07/ 2005
    - Fenotypisch dezelfde antibioticagevoeligheid

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

# Critical Appraisal

## ■ Besluit:

- Toename van resistentie binnen deze populatie patiënten

## *Literatuur:*

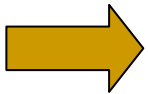
### - Meerdere studies: ↑ resistentie

- Kern WV *et Al.*, Eur.J.Clin.Microbiol. Infect. Diseases 1994 Feb; 13(2): 161-165
- Martino R *et Al.*, Acta Haematol. 1998;99(4):206-11
- Reuter S. *et Al.*, Clin.Infect.Dis.2005 Apr 15;40(8):1087-93

### - Gafter-Gvili *et Al.* : 2 meta-analyses

Annals of internal Medicine 2005;142:979-995

Journal of antimicrobial chemotherapy (2007) 59, 5-22



**Geen duidelijke consensus binnen de literatuur**



---

# Kostberekening

## ■ Actuele kost:

- ❑ 6 SAM-culturen van rectumwissers/patiënt voor een periode van 19 maanden
- ❑ Gemiddelde prijs/patiënt voor 6 SAM-cultuur van de rectumwissers: +-60 euro
- ❑ Alle kosten: verbruikskosten, kosten gerelateerd aan de activiteiten en aan de LAG-overhead

## ■ Reimbursement:

- ❑ B400, B150, B250 en B80
-

---

# TO DO

- Opstellen van een SOP voor de uitwerking van de SAM-culturen
  - Beleid invoeren die de Resistentie binnen deze populatie patiënten actief en nauwgezet monitort
  - Gebruik van selectieve (AB) bodems voor de SAM-culturen om kost te verminderen
  - Zijn de SAM-culturen nog relevant?
-

To Be Continued.....