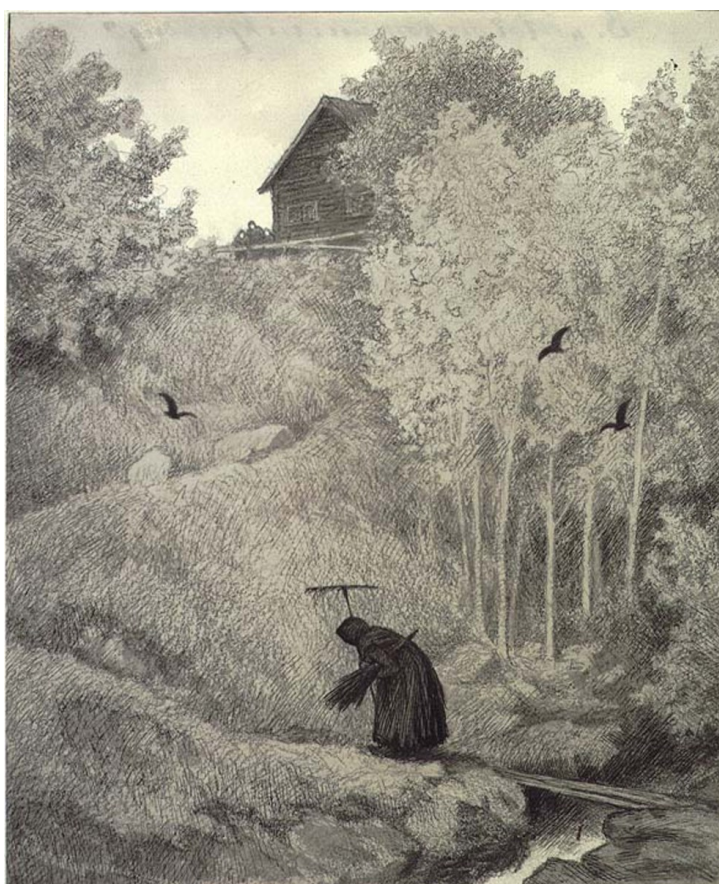


# Ringtest for bakteriologi, mykologi og parasittologi 4/2015



Martin Steinbakk  
Per Sandven  
Anne Torunn Mengshoel  
Nils Olav Hermansen

## Forsiden

**Illustrasjon av Theodor Kittelsen (1857-1914) til “Svartedauen”, Kristiana 1900.**

**Lavering, blyant, penn og sort stift på papir, tegnet mellom 1894 og 1896.**

**Tilhører Nasjonalmuseets billedkunstsamlingene.**

Kittelsen arbeidet med boka og billedserien *Svartedauen* i 1894-95. Serien ble ikke utgitt før i 1900, da på Stenersens forlag. Boka er både en *illustrert diktsamling* og en *billedserie*, og verket omfatter 45 små og store tegninger, og 15 dikt. Diktene er for det meste frie vers, men også enkelte innslag i folkevisestil.

Hovedpersonen er formet etter en kvinne tegneren møtte på Skåtøy, og som han i en nokså sjikanøs stil omtaler i *Glemmebogen* (1892). Landskapsbildene er en kavalkade av norsk geografi og steder Kittelsen har vært: Lofoten, Telemarkskysten, høyfjellet, og Eggedal. Kittelsen fullførte bildene i 1896 etter at familien bosatte seg i Eggedal. Bildene veksler mellom middelalderimiterte vignetter i tykk strek, og tegninger i sort/hvitt utført med fettstift, kull, penn og lavering. Noen av bildene er formelt sett anakronistiske, både i klær og husskipnad, men dette rokker ikke ved hovedinntrykket av uhygge i bildene.

Et påfallende trekk er at mange av tegningene åpenbart er laget fra *barnets synsvinkel*<sup>[17]</sup>, dvs fra en høyde over gulvet som svarer til barns størrelse.

Kilde: Nasjonalmuseet for kunst, arkitektur og design.

[www.nasjonalmuseet.no](http://www.nasjonalmuseet.no)

[http://digitaltmuseum.no/011041097068/gallery?query=kittelsen&owner\\_filter=NMK&owner\\_filter=NMK-A&owner\\_filter=NMK-D&owner\\_filter=NMK-B&page=2&pos=40&count=322](http://digitaltmuseum.no/011041097068/gallery?query=kittelsen&owner_filter=NMK&owner_filter=NMK-A&owner_filter=NMK-D&owner_filter=NMK-B&page=2&pos=40&count=322)

Tillaging og kontroll av fæcesprøvene:

Avdelingsingeniør Anne-Marie Sørgaard, Avdeling for næringsmiddelbårne infeksjoner, FHI

Tillaging og kontroll av øvrige prøvematerialer:

Avdelingsingeniører Gina Ilaug Guldahl og Lene Haakensen, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, FHI

Ringtestlaboratoriet ved Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Avdelingsingeniører Gina Ilaug Guldahl og Lene Haakensen

Forespørsler om ny prøve og andre praktiske henvendelser rettes til:

[bakt.ringtest@fhi.no](mailto:bakt.ringtest@fhi.no) med kopi til [GinaIlaug.Guldahl@fhi.no](mailto:GinaIlaug.Guldahl@fhi.no)

Ringtestrapport nr. 132

# **RINGTEST FOR BAKTERIOLOGI, MYKOLOGI OG PARASITTOLOGI 4- /2015**

## **RESULTATER OG KOMMENTARER**

**Per Sandven  
Martin Steinbakk  
Anne Torunn Mengshoel  
Nils Olav Hermansen**

**Divisjon for smittevern  
Nasjonalt folkehelseinstitutt**

*Ingen deler av denne rapporten må  
offentliggjøres uten forutgående samtykke av  
forfatterne.  
Kommentarene representerer forfatternes  
personlige syn.*

# PRØVE 606

## I. Resultater.

Resultatene for prøve 606 fremgår av tabell 606.1.

TABELL 606.1 PRØVE 606: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON					
PASIENT	Kvinne, 21 år	INNELIGGENDE	X	POLIKLINISK	
MATERIALE	Halssekret	ØNSKET UNDERSØKELSE		Bakt. us.	
KLINIKK	Høyfebril. Pneumoni? Startet behandling for tonsilitt for fire dager siden (klaritromycin). Nå forverring av halssymptomer, og innlagt sykehus.				
MIKROBER	<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Viridansstreptokokk/Streptococcus gordonii</i> <i>S. dysgalactiae subsp. equisimilis (gr.C)</i>				
LAB. NR.	LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER			KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN	
Lab. 1	Rikelig vekst av Streptococcus dysgalactiae (gr. C)			Gis ut til rekvirent som Streptococcus dysgalactiae	
Lab. 2	Streptococcus dysgalactiae: middels rikelig. Beta-hemolytisk streptokokk gruppe C. Denne mikroben har virulensfaktorer lik S. pyogenes (Beta-hemolytisk streptokokk gruppe A). Mest anbefalt behandling er penicillin.				
Lab. 3	1. Moderat vekst av betahemolytiske streptokokker gruppe C Betahemolytiske streptokokker som er sensitive for penicillin er også sensitive for andre penicilliner (unntatt mecillinam), kombinasjoner av penicillin og betalaktamaseinhibitor, cefalosporiner (unntatt ceftazidim) og karbapenemer. Resultatet for erytromycin gjelder alle makrolider. 2. Moderat vekst av vanlig halsflora Ingen vekst av anaerobe bakterier.				
Lab. 4	Streptococcus dysgalactiae sammen med vanlig halsflora				
Lab. 5	Aerob dyrkning: Rikelig vekst av beta-hemolytiske streptokokker gruppe C. I for øvrig normal halsflora. Anaerob dyrkning: Rikelig vekst av Fusobacterium necrophorum. Denne mikroben forårsaker bl.a Lemierre's syndrom.				
Lab. 6	Betahemolytiske streptokokker gruppe C, rik vekst. Ved en misforståelse ble ikke prøven inkubert anaerobt før etter tre dager, men da fikk vi ingen oppvekst. Pga. problemstillingen skulle den vært inkubert anaerobt.				
Lab. 7	Rikelig vekst av Betahemolytiske streptokokker gruppe C. For øvrig vekst av normal halsflora.				
Lab. 8	<b>Aerob dyrkning:</b> Beta-hemolytiske streptokokker gr C – Moderat vekst Streptokokkers følsomhet for penicillin, kan overføres til alle penicilliner (unntatt mecillinam), cefalosporiner (unntatt ceftazidim) og karbapenemer. Erytromycin er grupperepresentant for alle makrolider. <b>Anaerob dyrkning:</b> Fusobacterium necrophorum – Moderat vekst Bakterien kan forårsake alvorlige hals infeksjoner og forårsake bl.a Lemierre's syndrom.				

Lab. 9	<p><b>Aerob dyrkning:</b> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> (betahem. streptokokk gr. C/G)</p> <p><b>Anaerob dyrkning:</b> lik vekst aerobt og anaerobt</p>	
Lab. 10	<p>Aerob dyrkning: Rikelig vekst – Streptokokker, beta-hemolytiske gruppe C</p> <p>I en blandet halsflora.</p> <p>Beta-hemolytiske streptokokker dyrkning: Rikelig vekst – Streptokokker, beta-hemolytiske gruppe C</p>	Vi sår rutinemessig ikke ut halsprøver på brunskål. Dette er antageligvis gjort som ringtesteffekt.
Lab. 11	<p>Aerob dyrkning: Rikelig vekst av Betahemolytiske streptokokker gruppe C ( <i>Streptococcus dysgalactiae</i> ). Kan være årsak til tonsillitt. For øvrig vekst av vanlig halsflora ( <i>Streptococcus gordonii</i> ).</p> <p>Anaerob dyrkning: Rikelig vekst av <i>Fusobacterium necrophorum</i>. Kjent årsak til faryngotonsillitt, peritonsillær abscess og sepsis (Lemierre sykdom).</p>	I vårt rutinearbeid, <i>S. gordonii</i> ville ikke blitt besvart ut til rekvirenten med navn, kun under kommentar: «For øvrig vekst av vanlig halsflora.»
Lab. 12	<p>Moderat vekst av <i>Fusobacterium necrophorum</i>. Res: stamme A</p> <p>Sparsom vekst av beta-hemol.streptokokker gr. C</p> <p><i>F.necrophorum</i> kan gi Lemierre's syndrom, hvor tonsillitt etterfølges av septisk trombophlebit i v.julgaris interna og videre septikemi med septiske embolier i lunger og andre organ. Tilstanden er sjelden, men rammer spesielt unge mennesker. <i>F. necrophorum</i> kan også gi en begrenset infeksjon i tonsillene evt. peritonsillær absess.</p> <p><i>F. necrophorum</i> er vanligvis makrolid resistent. Anbefalt behandling ved Lemierres syndrom er klindamycin eller kombinasjonsbehandling med bensylpenicillin og metronidazol intravenøst. Når pasienten er feberfri og infeksjonen er under kontroll, anbefales overgang til amoxicillin peroralt. Seks ukers behandling totalt er anbefalt.</p>	
Lab. 13	Streptococcus dysgalactiae (betahemolytiske streptokokker grp C)	
Lab. 14	Aerob dyrkning: Betahemolytiske streptokokker gruppe C.	
Lab. 15	<p>Moderat vekst av:</p> <p>Stamme A: B-hemolytiske streptokokker gruppe C.</p> <p>I tillegg rikelig vekst av normal halsflora.</p> <p>Som grupperrepresentant for makrolider er erytromycin blitt testet. B-hemolytiske streptokokker vil være sensitiv for alle penicilliner (unntatt mecillinam) og cefalosporiner.Funn av gr. C og gr. G streptokokker må behandles som funn av gr. A streptokokker: 10 dager med penicillin.</p>	
Lab. 16	<p><b>Dyrkning halssekret</b></p> <p>BETA-HEMOLYTISKE STREPTOKOKKER GR.C</p> <p>Moderat vekst</p>	
Lab. 17	Rik vekst betahemolytiske streptokokker gruppe C	
Lab. 18	<p>Betahemolytiske streptokokker gruppe C</p> <p><i>Fusobacterium necrophorum</i></p>	

Lab. 19	<p><b>Beta-hemolytiske streptokokker gr C, rikelig vekst</b></p> <p>Faryngitt og non-gr.A hemolytiske streptokokker</p> <p>Betydningen av <math>\beta</math>-hemolytiske str.kokker, som ikke tilhører gr.A, er omdiskutert som årsak til akutt tonsillitt/faryngitt. Enkelte stammer av gr.G og C har vært omtalt i litteraturen. Gr.G er kjent som årsak til næringsmiddelbårne epidemiske utbrudd. Gr.C er beskrevet ved epidemiske utbrudd av faryngitt hos voksne personer. Andre serogrupper er med sikkerhet ikke relatert til faryngitt. Non-gr. A-streptokokker er derimot ofte årsak til ulike hud- og sårinfeksjoner.</p> <p>Anaerobe bakterier ikke påvist</p>	<p>Isolatet (beta-hemolytiske streptokokk gr C) er følsom for erytromycin med lappediffusjonstest sone 27mm, intermedier følsom med gradientstrips MTS mic 0.38. Gradientstrips for erytromycin satt opp pga sykehistorie og behandling med Klarytromycin. Induserbar klindamycin resistens ikke påvist. Anaerob dyrkning satt opp pga sykehistorie.</p>
Lab. 20	<p>Moderat vekst av Beta-hemolytiske streptokokker gruppe C. Sammen med vanlig halsflora.</p>	
Lab. 21	<p>Fusobakterium necrophorum, rv.</p> <p>Betahemolytiske streptokokker Gruppe C, rik vekst. Klinisk usikker betydning da bakt. tilhører normalflora,</p>	
Lab. 22	<p>Vekst av Hæmolytiske streptokokker grp. C</p> <p>Vekst av <i>Fusobacterium necrophorum</i></p> <p>Ved mistanke om Lemierre's syndrom anbefales billeddiagnostisk utredning og blodkultur</p>	
Lab. 23	<p>Oppvekst av Streptococcus dysgalactiae. Beta-hemolytiske streptokokker er følsomme for penicillin. Stammen er følsom for makrolider og klindamycin.</p> <p>I tillegg vekst av vanlig halsflora.</p>	
Lab. 24	<p>Bakteriologisk dyrkning</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rik vekst av Betahemolytiske streptokokker gr.C</li> <li>2. Middels rik vekst av Streptococcus gordonii. Inngår i normal svelgflora</li> </ol>	

## II. Kommentarer til prøve 606:

Vi har sendt ut *F. necrophorum* flere ganger i ringtester. Siste gang var for to år siden (prøve 572, ringtest 2013-4). Problemstillingen den gangen var halsvondt, tonsillitt og feber hos en ung mann. Bare tre laboratorier påviste *F. necrophorum*.

Vi konkluderte med følgende:

**Vår anbefaling er at halsprøver også undersøkes med tanke på *Fusobacterium necrophorum* ved diagnosene faryngitt og tonsillitt i aldersgruppen 10-35 (40) år. Ved dyrkning vil det nok være rimelig å anvende selektivt medium, f. eks. som beskrevet av Bank og medarbeidere (2010)**

Denne anbefalingen skapte debatt på MikInfo. Øystein Haarklau Johansen skrev et innlegg 28.1.2014: Screening for *Fusobacterium necrophorum* i halsprøver? Innlegget ble både lest og kommentert av mange. Det var ingen stor entusiasme for vår anbefaling.

En artikkel fra Sverige kan være av interesse: Hedin, K., et al. (2015). "The aetiology of pharyngotonsillitis in adolescents and adults - *Fusobacterium necrophorum* is commonly found." *Clin Microbiol Infect* **21**(3): 263.e261-267.

Dette er en multisenter studie fra Sverige. Man har inkludert to grupper: a) pasienter med akutt pharyngotonsillitt i alderen 15 – 45 år og en kontrollgruppe b) pasienter i alderen 15-45 år som oppsøkte legekantoret for annen sykdom (ikke infeksjon). Det ble utført en rekke undersøkelser – blant annen dyrkning mhp betahemolytiske streptokokker og *F. necrophorum* (benyttet spesialmedier). I alt ble 220 pasienter og 128 kontroller inkludert.

GAS ble påvist hos 66 (30%) pasienter og 3 (2.3%) i kontrollgruppen. *F. necrophorum* fant man hos 33 (15%) pasienter og 4 (3.1%) i kontrollgruppen.

I artikkelen konkluderte man med følgende:

“In conclusion, this study showed that GAS and several respiratory viruses, together with *F. necrophorum*, are of importance in the aetiology of pharyngotonsillitis.”

Og videre:

“More studies are warranted to further define the importance of *F. necrophorum* in tonsillitis, establish a standard for how to handle the finding of *F. necrophorum* in pharyngotonsillitis, and determine whether antibiotic treatment is needed. We urge diagnostic laboratories to consider the methods needed to find this bacterium in throat swabs (i.e. PCR-based methodology or anaerobic culture for 4 days)”

Ved Først Medisinsk laboratorium har Amir Moghaddam gjort en begrenset utprøving. Han skriver følgende i et MikInfo innlegg 17.11.2014:

Here is a brief summary of our data on *Fusobacterium*. We set up a molecular test for *Fusobacterium* based on method published by A. Jensen et. al., (2007, *Clinical Microbiology and Infection* 13 (7)-695–701). We have done three sets of experiments: Firstly we checked if it detects *F. necrophorum* strain that had been cultured at FHI, thanks to Martin Steinbakk, and it did. Secondly, we had 94 throat swabs from a group of MSM patients that were previously tested for STI's. So there were no symptoms associated with *Fusobacterium* and they were our negative population. In this population, we found 3 (3%) samples that were positive for *Fusobacterium necrophorum* subspecies *funduliforme* but not subspecies *necrophorum*. Our preliminary conclusion from that experiment is that it is occasionally but not commonly found in normal throat flora. Thirdly, we tested 41 throat swabs from patients with throat infection for the bacterium by PCR and by culture. We found 2 positive cases by culture and PCR and 2 additional cases by PCR alone (Overall 10%). What we would like to do now is to find a couple of clinicians and other collaborators who will do a study with us to look for association with clinical findings.

I England har man utarbeidet en rekke standarder for mikrobiolog; også en med tittel «Investigation of Throat Related Specimens»

([https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/423204/B\\_9i9.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/423204/B_9i9.pdf)).

#### *Fusobacterium necrophorum*

*Fusobacterium necrophorum* infection may be characterised by acute pharyngitis and fever, sometimes accompanied by membranous tonsillitis. In the absence of therapy, a small number of these patients may develop the bacteraemia and metastatic infection characteristic of Lemièrre's disease, which can be life threatening.

*Fusobacterium necrophorum* has been isolated in cases of recurrent or persistent sore throat, and is a common cause of peritonsillar abscess or quinsy. It is believed that up to half a million patients may present with pharyngitis due to this organism annually. The literature, however, also suggests that the organism may form a minor part of the normal microflora of the upper airways in some individuals, although it has proven to be difficult to obtain primary evidence for this.

Spesialdyrkning - *Fastidious Anaerobic Agar (FAA) containing nalidixic acid and vancomycin* inkubert anaerobt i 5-7 døgn, avlest etter 48t - anbefales for pasienter med “Persistent sore throat or Quinsy”.

Så til prøven denne gangen. Først *F. necrophorum*:

Klinikken var en lett modifikasjon av en sykehistorie fra «det virkelige liv»: Agrafiotis, M., et al. (2015). "Lemierre syndrome and the role of modern antibiotics and therapeutic anticoagulation in its treatment." *Am J Emerg Med* 33(5): 733.e733-734.

En ung kvinne behandles for en halsbetennelse med klaritromycin. Blir dårligere og innlegges sykehus med mistanke om pneumoni. Vi tenkte at denne klinikken burde være tydelig nok: Lemierres syndrom ?????

Anvendte medier er vist i tabell 606.2.

Tabell 606.2 Anvendte medier og påvisning av <i>F. necrophorum</i>																
Lab. nr.	Blod	Blod m/krystallfiolett	Blod m/gentianafiolett	Columbia EH	DS-agar	BHIA	Sjokolade	Staf. skål	Anaerob blodskål	FAA	Anaerob KV-skål	Anaerob nalidixin-vankcomycin skål	GN-skål	BHIA	Anaerob buljong	<i>F. necrophorum</i> påvist?
Lab. 1	SD						SD									
Lab. 2	SD/BC						SD/BC									
Lab. 3	BC						BC		BC		x					
Lab. 4	SD						SD									
Lab. 5	BC						BC		Fn				Fn			<i>F. necrophorum.</i>
Lab. 6		BC					BC									
Lab. 7	BC						BC	x								
Lab. 8	BC						BC		Fn			Fn				<i>F. necrophorum.</i>
Lab. 9	SD/BC						SD/BC		SD/BC		x					
Lab. 10	BC	BC					BC									
Lab. 11	BC/SD		BC/SD				BC/SD			Fn					Fn	<i>F. necrophorum.</i>
Lab. 12	BC								Fn							<i>F. necrophorum.</i>
Lab. 13	SD/BC						SD/BC									
Lab. 14	BC								Pa							
Lab. 15	BC		BC				BC									
Lab. 16	BC															
Lab. 17	BC						BC									
Lab. 18					BC	BC					Fn			Fn		<i>F. necrophorum.</i>
Lab. 19	BC								BC							
Lab. 20				BC												
Lab. 21	BC								Fn							<i>F. necrophorum.</i>
Lab. 22	BC											Fn				<i>F. necrophorum.</i>
Lab. 23	SD						SD									
Lab. 24	BC			BC			BC									

BC: Beta-hemolytiske streptokokker gruppe C, SD: *S. dysgalactiae*, Fn: *Fusobacterium necrophorum*, Pa: *Propionibacterium acnes*



Det var kun 11 av 24 laboratorier som dyrket prøven anaerobt.

*Dette er vel for dårlig? Ved alvorlig «halsklinikk» hos en ung person bør man tenke på muligheten av *F. necrophorum*!*

Av de 11 som dyrket anaerobt var det 7 som påviste *F. necrophorum*. To av laboratoriene benyttet et spesialmedium (anaerob nalidixin-vankomycin skål) for påvisning av *F. necrophorum*. Begge laboratoriene påviste bakterien. Fem laboratorier (lab.nr. 5,8,11,12 og 22) kommenterte funnet som f.eks: *Kjent årsak til faryngotonsillitt, peritonsillær abscess og sepsis (Lemierre sykdom)*. Dette er bra!

### ***Streptococcus dysgalactiae ssp equisimilis***

Alle har påvist den betahemolytiske streptokokken. Identifikasjonen har heller ikke skapt problemer. De aller fleste har agglutinert stammen og funnet at den tilhører gruppe C. De aller fleste angir dette i svaret. I tillegg er det 14 laboratorier som har benyttet MaldiTof. Av disse ser det ut til at det bare er et laboratorium som har kommet frem til helt korrekt resultat: *Streptococcus dysgalactiae ssp equisimilis*. De aller fleste angir *S. dysgalactiae*. Et laboratorium bruker Vitek-MS og kommer ut med *S. dysgalactiae dysgalactiae/equisimilis*. Det er bare et laboratorium som bruker API 20Strept (korrekt identifikasjon).

*S. dysgalactiae* har altså to subspecies: *Streptococcus dysgalactiae ssp equisimilis* som er betahemolytisk og humanpatogen og *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* som er alfa-hemolytisk.

I 10. utgave av Manual of clinical microbiology står det følgende om *Streptococcus dysgalactiae ssp equisimilis*:

“Human isolates of large-colony-forming beta-hemolytic streptococci harboring the Lancefield group C or group G antigens belong to this novel species. While most isolates of this species possess either the Lancefield group C or the group G antigen, strains harboring the Lancefield group L as well as the group A antigen have been described. The clinical spectrum of disease caused by *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* resembles infections caused by *S. pyogenes*. The responsible strains harbor genes similar to virulence factor genes of *S. pyogenes*, such as emm-like genes, and can be isolated from upper respiratory tract infections, skin infections, soft tissue infections, and invasive infections such as necrotizing fasciitis, STSS, bacteremia, and endocarditis. However, convincing reports of scarlet fever due to *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* have so far not been published.”

“Proper identification and reporting, however, should not be limited to *S. pyogenes*, since *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (human group C and G streptococci) has been documented as an agent of pharyngitis including cases complicated by nonsuppurative sequelae.”

**Tabell 606.3 Anvendte metoder for identifikasjon av betahemolytisk streptokokk**

Lab. Nr.	Gram	betahaemolyse	Katalase	Agglutinasjon	Prolex	Streptex	Pastorex	API 20Strep	Vitek-MS	MaldiTof	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp equisimilis</i>
Lab. 1					GrC				SDD E		Streptococcus dysgalactiae (gr. C)
Lab. 2	x	+				GrC		SDE			Streptococcus dysgalactiae. Beta-hemolytisk streptokokk gruppe C.
Lab. 3		+	-			GrC					Betahemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 4										x	Streptococcus dysgalactiae
Lab. 5		+		GrC						SD	Beta-hemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 6					GrC						Betahemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 7					GrC					x	Betahemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 8					GrC						Beta-hemolytiske streptokokker gr C
Lab. 9		+								SD	Streptococcus dysgalactiae (betahem. streptokokk gr. C/G)
Lab. 10		+		GrC						SD	Streptokokker, beta-hemolytiske gruppe C
Lab. 11							GrC			SD	Betahemolytiske streptokokker gruppe C ( Streptococcus dysgalactiae)
Lab. 12		+		GrC						SD	Beta-hemol.streptokokker gr. C
Lab. 13		+			GrC					SD	Streptococcus dysgalactiae (betahemolytiske streptokokker grp C)
Lab. 14				GrC						x	Betahemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 15		+			GrC						B-hemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 16		+			GrC						BETA-HEMOLYTISKE STREPTOKOKKER GR.C
Lab. 17					GrC					x	Betahemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 18						GrC				x	Betahemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 19					GrC						Beta-hemolytiske streptokokker gr C
Lab. 20						GrC					Beta-hemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 21					GrC						Betahemolytiske streptokokker Gruppe C
Lab. 22		+		GrC						SDE	Beta-hemolytiske streptokokker gruppe C
Lab. 23				GrC						SD	Streptococcus dysgalactiae
Lab. 24					GrC						Betahemolytiske streptokokker gr.C

SDE: *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* , SDDE: *S. dysgalactiae dysgalactiae/equisimilis*, SD: *S. dysgalactiae*  
GrC: Gruppe C

# PRØVE 607

## I. Resultater.

Resultatene for prøve 607 fremgår av tabell 607.1.

TABELL 607.1 PRØVE 607: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON					
PASIENT	Mann, 48 år	INNELIGGENDE	X	POLIKLINISK	
MATERIALE	Blodkultur	ØNSKET UNDERSØKELSE		Bakt.us.	
KLINIKK	Bitt av hund. Meningitt? Endocarditt?				
MIKROBER	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>				
LAB. NR.	LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER			KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN	
Lab. 1	Massiv vekst <i>Capnocytophaga</i> sp.			E-tester måtte settes opp på sjokoladeskåler for å få vekst. Ved maldi-tof får vi <i>Capnocytophaga gingivalis</i> men dette passer bedre med human munnflora og må anses som tvivlsomt. Katalase pos styrker at det kunne være tale om <i>canimorsus</i> . Svarer sp. rekv grunnet denne usikkerhet men ville anbefalle at behandle det som funn av den seinere.	
Lab. 2	Rikelig vekst av gram-negative staver, sannsynlig <i>Capnocytophaga canimorsus</i> . Mikroben vokser ikke på våre resistensmedier. Stammen er oversendt regional laboratorium for nærmere identifikasjon og resistensbestemmelse. <i>C. canimorsus</i> er assosiert med hundebitt. Kan gi bakteremi, septikemi og endokarditt. Alvorlig infeksjon særlig hos immunsupremerte. <i>Capnocytophaga</i> er vanligvis følsom for cexotaxim, meropenem, azithromycin, klindamycin og ciprofloxacin. Resistent for trimetoprim og gentamicin.				
Lab. 3	1. Vekst av kravfull gramnegativ stav, holdepunkt for <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , men <i>Capnocytophaga cynodegmi</i> kan heller ikke utelukkes. Stammen sendes for nærmere identifikasjon til annet mikrobiologisk lab. Bakteriene tilhører normal munnflora hos hund og kan være årsak til alvorlige infeksjoner hos mennesker etter hundebitt. Det finnes ikke anbefalte brytningspunkter for resistensbestemmelse av denne bakterien. Det betyr at angivelsen av en stamme som sensitiv eller resistent av og til kan være usikker. Ingen vekst av anaerobe bakterier				
Lab. 4	Laboratoriet utfører ikke diagnostikk av blodkulturer.				
Lab. 5	Vekst av <i>Capnocytophaga canimorsus</i> . Denne mikroben kan i følge litteraturen ses i sammenheng med både endokarditt og meningitt. Det er ikke etablert brytningspunkter for <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , men det ses lave brytningspunkter for Penicillin, Klindamycin og Ciprofloxacin, hvilket kan være mulige behandlingsalternativer.				

Lab. 6	<p>Capnocytophaga canimorsus</p> <p>Det er ikke etablert kliniske brytningspunkter for denne mikroben, men lave MIC-verdier er vanligvis ensbetydende med klinisk følsomhet.</p>	
Lab. 7	<p>Rikelig vekst av Capnocytophaga gingivalis. Stammen er sendt til referanselaboratorium for resistensbestemmelse.</p>	<p>Ingen vekst ved forsøk på resistensbestemmelse. Eucast har heller ikke etablerte brytningspunkter for denne stammen. Valgte derfor å sende stammen videre for resistensbestemmelse. «The drug of choice er Penicillin»</p>
Lab. 8	<p>Påvist Capnocytophaga species, mest sannsynlig Capnocytophaga canimorsus.</p> <p>Grunnet noe usikkerhet vedrørende identifisering, vil stammen bli videresendt til referanselaboratorium for sekvensering. Capnocytophaga canimorsus er naturlig forekommende i munn hos hund og katt. Bakterien forårsaker i sjeldne tilfeller alvorlige infeksjoner som endokarditt og sepsis fortrinnsvis hos pasienter med underliggende sykdom (splenektomerte, alkoholikere og immunosupprimerte). Bakterien er sannsynligvis naturlig resistent mot gentamicin.</p> <p>Det finnes ikke brytningspunkter for aktuell mikrobe, det er derfor brukt artsuavhengige brytningspunkter. S-I-R er kun veiledende. Det finnes ikke artsuavhengige brytningspunkter for clindamycin, erytromycin og gentamycin.</p>	<p>På grunn av at vi ikke har klart å få score over 2 i maldi-tof, antyder vi i svaret at det kan dreie seg om Capnocytophaga canimorsus, og ville videresendt prøven til referanselab. for sekvensering. Tilleggssvar ville da blitt sendt til rekvirent når vi fikk svar fra referanselab.</p> <p>Resistensbestemmelse utført på MHF med 1McFarland i glukosebuljong.</p> <p>*Skåler for resistensbestemmelse har vært inkubert i inntil 72 timer på grunn av langstomt voksende bakterie.</p>
Lab. 9	<p><b>Aerob dyrkning:</b></p> <p><b>Funn1:</b> <i>Capnocytophaga canimorsus</i>. Konferer rekvirent pr. tlf.: ut i fra kliniske opplysninger bør man mistenke <i>C. canimorsus</i>, som årsak til alvorlig infeksjoner (sepsis, endokarditt, CNS infeksjon) Funn nr 2 og 3 kan være forurensningsflora. Ny blodkultursett anbefales for å utelukke dette. Brytningspunkter for undersøkte antibiotika mangler. Vi brukte veiledningen i følg. artikkel: « <i>In vitro Susceptibilities of Capnocytophaga Isolates to <math>\beta</math>-Lactam Antibiotics and <math>\beta</math>-Lactamase Inhibitors</i>»; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Nov. 2000, p. 3186-3188</p> <p><b>Funn2:</b> <i>Staphylococcus epidermidis</i>. Forurensning mulig</p> <p><b>Funn3:</b> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>. Forurensning mulig</p> <p><b>Anaerob dyrkning:</b> Lik vekst aerobt og anaerobt</p>	
Lab. 10	<p>Aerob dyrkning: Vekst av Capnocytophaga canimorsus.</p> <p>Anaerob dyrkning: Ingen vekst av anaerobe bakterier.</p>	
Lab. 11	<p>Vekst av <i>Capnocytophaga canimorsus</i>.</p> <p>Brytningspunkter ikke etablert. Følsomhetskategorisering utført etter artsuavhengige brytningspunkter, der hvor de er tilgjengelige.</p> <p>Konferering med infeksjons medisinere anbefales angående valg av antibiotika som foretrekkes ved spørsmål om meningitt eller endokarditt behandling.</p>	

Lab. 12	<p>Vekst av <i>Capnocytophaga canimorsus</i>.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkt for denne mikroben. SIR kategoriseringen er basert på artsuavhengige brytningspunkt.</p> <p><i>C.canimorsus</i> assosieres ofte med hundebitt, men den er relativt sjelden årsak til infeksjon. Den er kjent for å kunne gi septikemi og meningitt, med letalitätsrate opptil 30 %. Det er særlig immunkompromitterte personer, alkoholikere og spesielt splenektomerte som er utsatt for alvorlig sykdom, men immunkompetente individer kan også utvikle septikemi. Selv om infeksjon med <i>C canimorsus</i> er sjelden i Norge, bør den høye letaliteten tilså årvåkenhet ved infeksjonssymptomer etter hundebitt.</p> <p>Vi anbefaler <u>fenoksymetylpenicillin</u> som førstebehandling ved infisert bittsår forårsaket av hund. Ved alvorlig infeksjon anbefales tillegg av kloxacillin iv.</p>	
Lab. 13	<p>Capnocytophaga canimorsus</p> <p>Kan forårsake både meningitt og endokarditt.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkter for resistensbestemmelse av denne mikroben og kategorisering som sensitiv, intermediær eller resistent er derfor gjort skjønsmessig. Konf også ”Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotika i sykehus” for behandlingsanbefalinger for denne mikroben.</p>	
Lab. 14	<p>Aerob dyrkning: Capnocytophaga canimorsus. Det er ikke etablert brytningspunkt for denne bakterien. S-I-R inndeling er derfor gjort skjønsmessig etter aktuelle MIC-verdier og må kun ansees som en grov veiledning.</p> <p>Anaerob dyrkning: Ingen vekst</p>	
Lab. 15	<p><b>Aerob dyrkning:</b> Vekst av Capnocytophaga sp, sannsynligvis Capnocytophaga canimorfus.</p> <p>Stammen er videresendt til referanselab. for verifisering.</p> <p>KOM: Ved hundebitt er det sannsynligvis blandingsflora av aerobe og spesielt anaerobe bakterier i tillegg. Velger derfor å anbefale en bredspektret behandling. Anbefaler behandling med Amoxicillin-clavulansyre eller Clindamycin.</p> <p>Funnet er meldt telefonisk til behandlende lege.</p>	<p>Siden Rapid 32A ga identifisering Capnocytophaga sp. med uakseptabel profil har vi konkludert med sannsynlig Capnocytophaga canimorfus på grunnlag av morfologi, katalase positiv, oksidase positiv og kliniske opplysninger.</p> <p>Mikrobiolog har daglig kontakt med avdeling/behandlende lege. Anbefaler behandling med Amoxicillin-clavulansyre eller Clindamycin.</p> <p>Det er ikke utarbeidet brytningspunkter for Capnocytophaga sp. det er tatt utgangspunkt i artsuavhengige brytningspunkter Jfr. Eucast. Det er ikke etablert brytningspunkt for Clindamycin. In vitro sensitiv. Sannsynlig sensitiv in vivo.</p>
Lab. 16	<p><b>Aerob dyrkning</b></p> <p>VEKST AV CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS</p> <p>Standardiserte brytningspunkter er ikke etablert for aktuelle mikrobe. S-I-R-angivelse er basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske beregninger.</p> <p><b>Anaerob dyrkning</b></p> <p>INGEN VEKST AV ANAEROBE BAKT.</p>	<p>Ved forglemmelse ble ikke resistenstesting for penicilliner satt opp.</p>
Lab. 17	<p>Vekst av <i>Capnocytophaga canimorsus</i></p>	<p>*Utsvaring til rekvirent: ”Da det ikke er definert brytningspunkter for denne arten er tolkning til S-I-R ikke mulig. Effekt av penicillin G, ampicillin, cefotaxim og ciprofloxacin er sannsynlig”.</p>

Lab. 18	Capnocytophaga species, stammen videresendes til referenslab for endelig typing	
Lab. 19	<b>Capnocytophaga canimorsus</b> Det finnes ikke egne brytningspunkter for denne mikroben. Det er brukt arts-uavhengige brytningspunkter for tolkning av mic-verdi der dette finnes. Ved antibiotika der det ikke er etablerte brytningspunkter er kun mic-verdier angitt. Anaerobe bakterier ikke påvist	
Lab. 20	A: Capnocytophaga canimorsus. Det er ikke etablert brytningspunkter for mikroben, men generelt kan man anta at lav MIC- verdi tilsier følsomhet. Resistensbestemmelse er heller ikke utført etter standardiserte betingelser. I følge litteraturen vil tetracykliner, cefalosporiner, piperacillin og fluorokinoloner kunne være gode alternativer. Dette stemmer godt overens med lave MIC- verdier.	
Lab. 21	Capnocytophaga canimorsus. (Hundebittbakterie). Finnes ikke brytn.punkter. Sannsynlig følsom for meropenem, pip/tazo, clindamycin og ciprofloxacin.	
Lab. 22	Vekst av <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	
Lab. 23	<b>Aerob vekst: Capnocytophaga canimorsus</b>  Det foreligger ikke artsspesifikke brytningspunkter for tolkning av resistensanalyser for denne mikrobearten. For resistensanalyser der tolkning (S/ I/ R) av MIC-verdi er angitt, er dette basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper for det aktuelle preparatet og er avhengig av dosering. For nærmere råd om dosering kan spesialist i infeksjonsmedisin eller medisinsk mikrobiologi konsulteres For resistensanalyser som er besvart bare med MIC-verdi uten tolkning (S/ I/ R), foreligger det ikke nok data om de farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskapene til det aktuelle middelet til å kunne gi en sikker tolkning av MIC-verdien. Mikroben kan gi endokarditt, og er også beskrevet som årsak til bakteriell meningitt.	
Lab. 24	Vekst av Capnocytophaga canimorsus. Kan forårsake endocarditt. Artsbestemmelse er utført ved 16Sr DNA-sekvensering. Det finnes ikke etablerte brytningspunkter for resistensbestemmelse av denne bakterien. Resistensbestemmelsen er derfor kun veiledende.	

## II. Kommentarer til prøve 607:

Dette isolatet av *Capnocytophaga canimorsus* er opprinnelig mottatt fra Mikrobiologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold. Pasienten var en voksen mann som ble akutt syk med smerter i kne. Da pasienten ble innlagt var han febril og cerebralt påvirket. *C. canimorsus* ble påvist i blodkultur, leddvæske og spinalvæske. Primært var det ingen om opplysning om hundebitt i sykehistorien.

Hensikten med prøven var å se om laboratoriene klarer å identifisere *Capnocytophaga* til korrekt artsnivå. Flere artikler har påpekt at det kan være vanskelig å påvise mikroben og deretter finne korrekt identifikasjon – mer om dette nedenfor. Samtidig ønsket vi å se på hvilke råd/informasjon som blir gitt kliniker ved funn av en sjelden bakterie som nok noen klinikere ikke har støtt på tidligere.

*Capnocytophaga* spp. er fakultativt anaerobe, Gram-negative, ubevegelige stavbakterier og tilhører familien *Flavobacteriaceae* og består p.t. av 8 navngitte ulike arter. De oksydase- og katalase-negative artene *C. ochracea*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*, *C. haemolytica*, *C. granulosa* og *C. leadbetteri* samt genomspesies AHN8471 som alle er en (ikke prominent) del av normalflora i munnhulen hos mennesker. Særlig de tre første er knyttet til periodontitt og de er også en sjelden gang rapportert å gi alvorlige systemiske endogene infeksjoner hos mennesker. De oksydase- og katalase-positive artene *C. canimorsus* og *C. cynodegmi* finnes i munnhule hos friske hunder (25-50% av hundene er dyrkningspositive og opptil 70-80% ved PCR) og katter (om lag 15% ved dyrkning).

Laboratoriens bruk av dyrkningsmedier, dyrkningstid og funn er vist i tabell 607.2 Alle 23 laboratorier som undersøker prøven kommer frem til at dette må være *Capnocytophaga* spp og langt de fleste (16 laboratorier) konkluderer entydig med at dette er *C. canimorsus* mens 4 laboratorier mener det sannsynligvis er *C. canimorsus*. Lab 3 tar et ekstra forbehold og mener de ikke helt kan utelukke *C. cynodegmi* (som svært sjelden gir alvorlig systemisk infeksjon). To laboratorier klarer ikke å identifisere mikroben til artsnivå og stopper ved *Capnocytophaga* spp, mens et laboratorium feilaktig konkluderer med *C. gingivalis*. Det har med andre ord ikke vært spesielt vanskelig å få mikroben til å vokse, kanskje hjalp opplysningen om hundebitt noe.

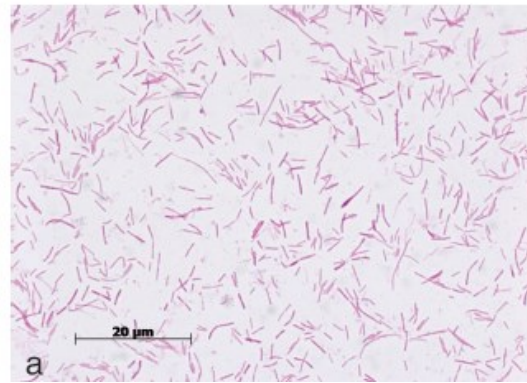
Laboratorium 4 undersøker vanligvis ikke blodkultur og besvarer antagelig derfor ikke prøven. Vi håper likevel de har benyttet muligheten til å analysere prøven siden denne mikroben en sjelden gang også kan dukke opp i andre materialer (f.eks. spinalvæske, leddvæske eller sårsekret etter hundebitt).

Flere av laboratoriene angir at de ville ha forlenget inkubering som følge av problemstillingen. Tid til aerob vekst angis til 1 d (5 laboratorier), 2 d (12 laboratorier), 3 d (4 laboratorier) og ett laboratorium angir at oppvekst først kom etter 4 døgn. Både i *Manual of Clinical Microbiology* (1) og *Mandell* (3) påpekes det at forlenget inkubasjonstid for blodkultur (7-10 dager) er nødvendig for å sikre påvisning. Det påpekes også at det ved mistanke om *Capnocytophaga*-infeksjon (opplysning om hundebitt) kan det være lurt/nødvendig med blindutsæd fra negativ blodkulturflaske og inkubasjon på rikt blodholdig medium i inntil 5 dager før endelig negativ svar.

15 laboratorier angir spesifikt at de har mikroskopert mikroben og alle angir at de finner tynne Gram-negative staver med litt spisse ender (fusiforme bakterier). Nær halvparten påviser at bakterien er både katalase- og oksydase-positiv, noe som er viktig for skille innen slekten *Capnocytophaga* (se ovenfor). Det typiske mikroskopiske bildet av slike fusiforme, slanke bakterier er vist i figur 1.

Figur 1. Mikroskopisk bilde av *Capnocytophaga ochracea*.

Fra Manual of Clinical Microbiology 10th edition, p 578



Flere artikler påpeker at identifikasjonen av *Capnocytophaga* spp. er vanskelig, dette gjelder både med konvensjonelle biokjemisk baserte testsystem og ved Maldi-TOF MS. Magnette og medarbeidere (2) finner ved bruk av den originale MALDI BioTyper databasen og de stringente tolkningskriterier angitt av produsent<sup>1</sup> korrekt identifikasjon for bare 16 av 94 (17%) isolater av *C. canimorsus*. Femten stammer ble identifisert til genus-nivå (score mellom 1,7 og 2) og bare en stamme ble korrekt identifisert til artsnivå (score  $\geq 2$ ). Tilsvarende problem ble ikke funnet for *C. cynodegmi* hvor alle 10 isolater ble korrekt identifisert til artsnivå. Etter oppdatering av databasen med profiler fra ytterligere 51 isolater av *C. canimorsus* ga Maldi-TOF MS (Bruker) korrekt identifikasjon av alle av 43 nye isolater av *C. canimorsus* (score mellom 2,012 og 2,543).

16 laboratorier angir Maldi-score. Fem laboratorier finner score  $> 2$  (angitt som HS i tabellen) og som skal bety sikker artsdiagnose, 5 laboratorier angir score mellom 1,7 og 2 (angitt som IS i tabellen) som skal bety sikker slekts-diagnose (men ikke sikker arts-diagnose) og de siste 6 angir score  $< 1,7$  (angitt som LS i tabellen) og som skal bety usikker diagnose. Lab 1 finner at stammen er katalase-positiv og konkluderer med *Capnocytophaga* spp til tross for at Maldi-resultat tilsynelatende entydig angir *C. gingivalis*. Selv om de ikke konkluderer med *C. canimorsus* i svar til kliniker, angir de i en kommentar at katalase-reaksjonen styrker mistanken om *C. canimorsus*.

Ut fra svarene ser det ut til at 3 laboratorier anvender Maldi-TOF fra BioMerieux, mens resten synes å bruke Maldi-TOF fra Bruker. Det er 11 laboratorier som til tross for score  $< 2$  entydig konkluderer med *C. canimosus*. Noen få har utført sekvensering av 16S rDNA i tillegg, men for de andre er det ikke tydelig for oss hva de har basert sin konklusjon på når de angir funn av *C. canimosus*. Isolatet er opprinnelig identifisert ved konvensjonelle fenotypiske tester og sekvensering av 16S rDNA. Ved FHI finner vi Maldi-TOF (Bruker) score 2,112-2,28 ved gjentatte analyser. Vi lurte litt på om de mange lave score kan bety at noen ikke bruker oppdatert database.

12 laboratorier kommenterer betydning av funnet til kliniker. Dette kan nok være lurt ved et sjeldent bakteriefunn som her. Nesten alle kommenterer at det ikke er etablert spesifikke tolkningskriterier for denne mikroben og har med et råd om at resistenssvaret bør tolkes med forsiktighet.

<sup>1</sup> High log score  $\geq 2$  kreves for sikker identifikasjon til arts-nivå, intermediær score  $< 2$  og  $\geq 1,7$  kreves for identifikasjon til genus-nivå og en lav score  $< 1,7$  er å betrakte som upålitelig for identifikasjon.



*Capnocytophaga* vil ikke alltid gi positivt signal fra automatiserte blodkultursystemer og Mandell (2) anbefaler «blindutsæd» ved avsluttet inkubering av blodkulturflaskene (der anbefales opptil 10 dagers protokoll). SPS (sodium polyanetolsulfonat, et antikoagulasjons-middel som er tilsatt blodkulturmedier) kan hemme vekst av *Capnocytophaga* spp. (4). I en publikasjon er det vist at *C. gigivalis* bare ble funnet ved kvantitative blodkulturer (Isolator-systemet), men ikke med BacT/Alert (5).

Resultat av resistensbestemmelse er vist i tabell 607.3. Flere laboratorier kommenterer i svar at det mangler brytningspunkt (dvs. spesifikke tolkningskriterier) og mange angir at de bruker arts-uavhengige brytningspunkter i sin tolkning av resistensbestemmelsen. Selv om det er store sprang mellom laveste og høyeste MIC-verdi for flere antibiotika, er det likevel stort sett god overensstemmelse mellom de fleste av laboratoriene. Vi mistenker at enkelte svært lave MIC-verdier kan skyldes (for) dårlig vekst ved resistensbestemmelsen. To laboratorier finner overraskende høye MIC-verdier for noen midler – her er det kanskje et problem med kvalitetskontroll?

Det kans e ut til at noen ikke tar hensyn til at det er mistanke om meningitt i sitt resistensoppsett eller sine svar. Noen anfører spesifikt at klindamycin eller et makrolid er aktuelle behandlingsalternativ for denne pasienten. Vi håper at klinikere først og fremst vil velge et middel med god aktivitet og god penetrasjon til meningene (f.eks. et tredje generasjons cefalosporin). Hverken klindamycin eller makrolider er regnet som gode valg til behandling av meningitt. Lab 12 gir i et utførlig svar til kliniker også behandlingsråd. Råd om bittbehandling virker her litt malplassert (selv om det er en generell informasjon knyttet til behandling av bittsår) siden dette er en åpenbart alvorlig syk pasient og hverken fenoksymetylpenicillin eller kloxacillin vil ha særlig effekt her. Samme laboratorium har også resistensbestemt mikroben mot trimetoprim (og finner heldigvis høy MIC-verdi).

Nylig er det vist at *C. canimorsus* kan deles inn i to ulike grupper hvor gruppe I gir årsak til infeksjon hos menneske og nesten utelukkende finnes hos hund og gruppe II ikke eller i ubetydelig grad gir infeksjon hos menneske og kan finnes både hos hund og katt (6,7). Umeda og medarbeidere foreslår at den humanpatogene variant I beholder navnet *Capnocytophaga canimorsus* og at variant II får navnet *Capnocytophaga canis* (6).

Fra Mandell har vi hentet en tabell som i litt grove trekk viser litt av forskjellene mellom de endogene humane infeksjoner og de som er assosiert med dyrebitt.

Salient Features Distinguishing Human- from Animal-Associated <i>Capnocytophaga</i>		
From Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition, Table 234-1 p 2992.		
Characteristic	Human-associated	Animal-associated
Patient population		
Children	+	-
Adults	+	+
Underlying diseases*		
Leukemia, lymphoma	+	-
Asplenia	-	+
Ethanol abuse	-	+
Risk factors		
Neutropenia and chemotherapy	+	-
Dental manipulations	+	-
Animal bites	-	+
Laboratory tests		
Catalase	-	+
Oxidase	-	+
Arginine dihydrolase	-	+

Referanser:

1. Manual of Clinical Microbiology 10<sup>th</sup> ed. 2011. Kapittel 33, p 574-87.
2. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition, *Capnocytophaga*, p 2991-94.
3. Magnette A, Huang T-D, Renzi F et al. Improvement of identification of *Capnocytophaga canimorsus* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry using enriched database. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.016>
4. Shawar R, Sepulveda J, and Clarridge JE. Use of RapID-ANA System and Sodium Polyanetholesulfonate Disk Susceptibility Testing in Identifying *Haemophilus ducreyi*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 108-11
5. Mantadakis E et al. *Capnocytophaga gingivalis* bacteremia detected only on quantitative blood cultures in a child with leukemia
6. Umeda K, Hatakeyama R, Abe T et al. Distribution of *Capnocytophaga canimorsus* in dogs and cats with genetic characterization of isolates. *Veterinary Microbiology* 2014; 171: 153-9
7. Renzi F, Dol M, Taymackers A et al. Only a subset of *C. canimorsus* strains is dangerous for humans. *Emerging Microbes and Infection* 2015; 4, e48; doi: 10.1038/emi.2015.48)

Tabell 607.2 Capnocytophaga canimorsus

Lab nr	Blod	Sjokolade	Mannitol-saltagar	Laktose	Ana	Ana N	Ana KV	Sopp	Inkubasjonstid (dager)	Katalase	Oksydase	Indol	ONPG	Gram	Id-system funn 1	Kode/Score	Funn 1	Klin betydning	Kommentar	Melde MSIS	Sendes ref-lab?	Tid til svar (Midd/Endelig)	
1	x	x			x	x	x		2	Pos					Vitek-MS, Maldi-TOF		Capnocytophaga sp		C. gingivalis både ved Vitek og Maldi			2d/5d	
2	x	x		x	x		x		3	Pos	Pos	Neg	Pos	G- staver med litt tilspissa ender			Gram-negative staver, sanns. Capnocytophaga canimorsus	Ja	Ikke vekst på MH-II med saueblod		Ja	5d/10d	
3	x	x	x		x		x		2	Pos	Pos			Gramnegative staver, tynne nålform	Vitek-2		Kravfull Gram-negativ stav. Capnocytophaga canimorsus, men kan ikke utelukke Capnocytophaga cynodegmi	Ja			Ja	0-3d/3d	
4																	Laboratoriet utfører ikke diagnostikk av blodkulturer					0d/5d	
5	x	x		x	x		x		2-7					Svakt farget gramnegative staver. Lange, tynne og delvis fusiforme	Maldi-TOF (Bruker)	2,25/2,10	Capnocytophaga canimorsus	Ja	Ikke BP, men lave BP for en del ab?			2d/15d	
6	x	x		x	x		x		2-3						Maldi-TOF (samarb lab)		Capnocytophaga canimorsus						
7	x	x	x	x	x				1-4						Maldi-Tof (BioMerieux)		Capnocytophaga gingivalis				Ja	4d/ref	
8	x	x		x	x				2-3	Pos	Pos			Gram-negative staver, tynne. Ligger i klynger	Maldi-TOF	1,876	Capnocytophaga spp, mest sanns. Capnocytophaga canimorsus	Ja	Lang inkubasjonstid ved res		Ja	0-3d/9d	
9	x	x		x	x		x		2-7					Tynne gramnegative staver	Maldi-TOF	1,956	Capnocytophaga canimorsus	Ja				2d/7d	
10	x	x		x	x	x	x		2-3					Gram negative staver	Maldi-TOF	1,6	Capnocytophaga canimorsus					1-3d/5d	
11	x	x			x				2-3						Maldi-TOF	2,38	Capnocytophaga canimorsus	Ja				2d/5d	
12	x	x			x				2	Pos	Pos			Tnne gramnegative staver	Maldi-TOF		Capnocytophaga canimorsus	Ja	Anbefaler PV ved hundebitt, men kloxa iv ved alvorlig inf			2d/6d	

Tabell 607.2 Capnocytophaga canimorsus

Lab nr	Blod	Sjokolade	Mannitol-saltagar	Laktose	Ana	Ana N	Ana KV	Sopp	Inkubasjonstid (dager)	Katalase	Oksydase	Indol	ONPG	Gram	Id-system funn 1	Kode/Score	Funn 1	Klin betydning	Kommentar	Melde MSIS	Sendes ref-lab?	Tid til svar (Midd/Endelig)
13		x		x	x		x		3-10					Lange, tynne fusiforme gramnegative staver	Maldi-TOF	2,172	Capnocytophaga canimorsus	Ja				6d/12d
14	x	x		x	x				2					Gram-negative staver	Maldi-TOF	1,752	Capnocytophaga canimorsus		Res kommentert			2d/4d
15	x	x		x	x		x		3-7	Pos	Pos			Gram-negative staver	API Rapid 32A	Uakseptabel profil	Capnocytophaga sp, sanns. Capnocytophaga canimorfus		Ved hundebitt sanns. blandingsflora i tillegg. Anbefaler bredspektrert behandling	Ja		0-6d/6d
16	x	x			x				2	Pos	Pos	Neg		Små gram-negative staver	Maldi-TOF (Bruker)	1,723B+	Capnocytophaga canimorsus		Glemt penicilliner			2d/5d
17	x	x		x	x			x							Sekvensering, Maldi-TOF (ikke pålitelig), Vitek NH (Neisseria elongata),		Capnocytophaga canimorsus		Neiss elongata (Vitek), Maldi ikke pålitelig			2d/11d
18	x	x		x	x		x	x	1-3						Maldi-TOF		Capnocytophaga spp			Ja		
19	x	x		x	x												Capnocytophaga canimorsus					2d/4d
20	x	x		x	x	x	x		2-5	Pos	Pos			Gram negative staver	Maldi-TOF, 16 s sekvensering	1,805, 472 av 472 nukleotide	Capnocytophaga canimorsus					2d/14d
21	x	x		x	x		x		2-3					Gram negative staver	Maldi-TOF	>2	Capnocytophaga canimorsus					0d/9d
22	x	x			x				2	Pos	Pos	Neg		Fusiforme gram-negative staver	Maldi-TOF (Bruker/ BioMerieux)	1,5/ ikke res	Capnocytophaga canimorsus					1d/4d
23	x	x		x	x				2	Pos	Pos			Tynne gramnegative staver	Maldi-TOF/Vitek 2 NH/ Sekv 16S	1,716/ 56330010 40/ 100%	Capnocytophaga canimorsus	Ja	Neiss elongata (Vitek)			0d/8d
24	x	x		x	x				7	Pos					Maldi-TOF/ 16S sekv	1,549 / sekv	Capnocytophaga canimorsus	Ja				2d/8d

Tabell 607.3 Resultat av resistensbestemmelse av *Capnocytophaga canimorsus*

Lab	Ampicillin MIC/mm	Penicillin G MIC/mm	Amoxil/klav MIC/mm	Cefotaxim MIC/mm	Caftazidim MIC/mm	Ceftriaxon MIC/mm	Cefuroxim MIC/mm	Ciprofloxacim MIC/mm	Klindamycin MIC/mm	Erytromycin MIC/mm	Vankomycin MIC/mm	Meropenem MIC/mm	Imipenem MIC/mm	Gentamicin MIC/mm	Piperallin/ tazobactam MIC/mm	Trim-sulfa MIC/mm	Tetracyklin MIC/mm	Kommenter BP/folkning
1	S 0,094	I 0,38		S 0,38				S 0,032	S <0,016			S 0,032			S <0,016			
2																		Ja
3	S 0,125	S 0,25		S 0,25		S 0,25		S 0,064						R 256				Ja
4																		
5	0,064	0,016		0,125		0,25		0,008	0,016					256				Ja
6	0,125	0,125		0,5	1			0,032			2	0,064	0,125		0,016			Ja
7																		
8	S >0,016	S 0,25		S 0,125			S 0,125	S 0,032	0,032	0,25		S 0,016		R 32	S >0,016			Ja
9		0,25	S 0,125	S 0,25	S 0,5			0,016	S 0,016	S 0,032				R >256	S 0,016		S 0,125	Ja
10	* 0,25	* 1		* 0,5		* 0,5	* 0,5	* 0,064	* 128									
11	S 0,125			S 0,125		S 0,25		S 0,032	S <0,016			S 0,016					0,25	Ja
12	0,5	0,5		4		8		0,064				4		64				
13	S 0,064	I 0,5		S 0,25		S 0,25		S 0,064	S <0,016			S 0,016		R 64	S			Ja
14	S 0,032	S 0,032		S 0,5		S 0,5		S 0,016				S 0,032		R 32				Ja
15	S 0,25	S 0,25	S 0,064	S 0,5				S 0,064	(S) 0,016	(S) 0,25				R (6)		(R) 8	(S) 0,125	
16				S 0,032				S <0,002	S <0,016			S 0,004					S 0,032	Ja
17	0,064	0,25		1		2		0,032						64				
18	S 0,125				S 0,5							S 0,125		S 0,016				
19	S 1	S 0,25		S 0,25			S 0,25	S 0,064	0,016			S 0,032		S 0,016				Ja
20		0,5		0,25				0,032	0,016			0,032		>256	<0,016	4	0,064	Ja
21								0,125	0,016			0,016		0,016				Ja
22		R (12)		S (23)		S 0,25	S (31)	S 0,032				S 0,032					S (31)	
23	(I) 0,5					S 0,5		S 0,032										Ja
24	S 0,125	S 0,5		S 0,5		S 0,5		S 0,06						R 256				Ja
Min MIC	0,016	0,016	0,064	0,032	0,5	0,25	0,125	0,002	0,016	0,032	2	0,016	0,125	32	0,016	4	0,032	
Max MIC	1,000	1,000	0,125	4	1	8	0,5	0,125	0,032	0,25	2	4	0,125	256	0,016	8	0,25	
Ant MIC-trinn	6	6	1	7	1	5	2	6	1	3	0	7	0	0	0	1	3	

# PRØVE 608

## I. Resultater.

Resultatene for prøve 608 fremgår av tabell 608.1.

TABELL 608.1 PRØVE 608: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON					
PASIENT	Kvinne, 45 år	INNELIGGENDE	X	POLIKLINISK	
MATERIALE	Blodkultur	ØNSKET UNDERSØKELSE		Bakt.us	
KLINIKK	Innlagt for utedning etter langvarig feber og vekttap. Innvandrer fra Pakistan. 4 av 4 flasker positive.				
MIKROBER	<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>				
LAB. NR.	LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER			KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN	
Lab. 1	Massiv vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>				
Lab. 2	<p><i>Aggregatibacter aphrophilus</i> (tidligere <i>haemophilus aphrophilus</i>). Tilhører HACEK-gruppen.</p> <p>Kan gi systemisk infeksjon, hjerneabscess og subakutt endokarditt. Ofte underliggende hjerteklaffesykdom. Ved endokarditt anbefales ofte ceftriaxone eller cefotaxime i 4-6 uker.</p>				
Lab. 3	<p>1. Vekst av kravfull gramnegativ stav, sannsynlig <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>. Stammen sendes til annen mikrobiologisk lab. for endelig identifikasjon. Bakterien tilhører vanlig munnflora og kan være årsak til endokarditt. Det finnes ikke anbefalte brytningspunkter for resistensbestemmelse av denne bakterien. Det betyr at angivelsen av en stamme som sensitiv eller resistent av og til kan være usikker.</p> <p>Ingen vekst av anaerobe bakterier</p>				
Lab. 4	Laboratoriet utfører ikke diagnostikk av blodkulturer.				
Lab. 5	<p>Vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>, tidligere kjent som <i>Haemophilus aphrophilus</i>. Stammen er en del av HACEK-gruppen, som ved vekst i blodkultur kan være assosiert med f.eks. endokarditt.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkter for denne mikroben, men det sees lav MIC-verdi bl.a. for ampicillin, som i mange tilfeller vil være et aktuelt behandlingsalternativ. I følge Nasjonale retningslinjer for behandling av endocarditt med agens fra HACEK gruppen anbefales ampicillin/gentamycin som 1. valg, sekundært ceftriaxon ved pc.allergi (ikke type 1) og sist ciprofloxacin iv ved pc. straksallergi</p>				
Lab. 6	<p><i>Aggregatibacter aphrophilus</i>.</p> <p>Det er ikke etablert kliniske brytningspunkter for denne mikroben, men lave MIC-verdier er vanligvis ensbetydende med klinisk følsomhet.</p>				
Lab. 7	Rikelig vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i> .			Resistensbestemmelse er basert på <i>Haemophilus</i> brytningspunkter.	

Lab. 8	<p>Påvist <i>Aggregatibacter aphrophilus</i> i 4 av 4 blodkulturflasker. Bakterien tilhører HACEK gruppen og er assosiert med endokarditt.</p> <p>Det finnes ikke brytningspunkter for aktuell mikrobe, det er derfor brukt artsuavhengige brytningspunkter. S-I-R er kun veiledende. Det finnes ikke artsuavhengige brytningspunkter for gentamicin.</p>	Resistensbestemmelse utført på MHF med 1McFarland i glukosebuljong.
Lab. 9	<p><b>Aerob dyrkning:</b> <i>Aggregatibacter aphrophilus</i> (HACEK gruppe)</p> <p>Obs! Stor fare for utvikling av endokarditt! Vennligst ta kontakt med infeksjonsmedisinspesialist for behandlingsveiledning og eventuell utredning!</p> <p><b>Anaerob dyrkning:</b> lik vekst aerobt og anaerobt</p>	
Lab. 10	<p>Aerob dyrkning: Vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>.</p> <p>Anaerob dyrkning: Ingen vekst av anaerobe bakterier.</p>	Vi ville i telefonisk svar til kliniker anbefalt undersøkelser mtp endokarditt.
Lab. 11	<p>Vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>.</p> <p>Bakterien tilhører HACEK-gruppen og kan være årsak til endokarditt.</p> <p>Brytningspunkter ikke etablert. Følsomhetskategorisering utført etter artsuavhengige brytningspunkter, der hvor de er tilgjengelige.</p>	
Lab. 12	<p>Vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkt for denne mikroben. SIR kategoriseringen er basert på artsuavhengige brytningspunkt. Høygradig resistens mot gentamicin ikke påvist. Synergistisk bactericid effekt ved kombinasjonsbehandling med betalaktamantibiotika og aminoglykosid kan forventes.</p> <p>Hjerneabscesser med <i>Aggregatibacter</i> er en alvorlig komplikasjon til munnhuleinfeksjoner. Dårlig tannstatus og tannbehandling er predisponerende både for hjerneabscesser og HACEK- endokarditt. Ettersom <i>A.aphrophilus</i> ofte produserer betalaktamase vil man anbefale <u>ceftriakson</u> også med tanke på penetranse ved evt.hjerneabsess.</p>	
Lab. 13	<p><i>Aggregatibacter aphrophilus</i></p> <p>Ved dette funnet anbefales utredning mtp endokarditt.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkter for resistensbestemmelse av denne mikroben. Lave MIC-verdier for ampicillin, cefotaxim, ceftriaxon og ciprofloxacin taler for følsomhet. Konferer også guidelines for behandling av HACEK-organismer ved endokarditt.</p>	
Lab. 14	<p>Aerob dyrkning: <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkt for denne bakterien. S-I-R inndeling er derfor gjort skjønsmessig etter aktuelle MIC-verdier og må kun ansees som en grov veiledning.</p> <p>Info til kliniker om tilhørende HACEK- gruppen og derfor bør utredes for endokarditt.</p> <p>Anaerob dyrkning: Ingen vekst</p>	
Lab. 15	<p>Vekst av: <i>Haemophilus aphrophilus</i> (i 4 av 4 blodkulturflasker)</p> <p>Stammen er videresendt ekstern lab for verifisering.</p> <p>Telefonisk svar gitt av ansvarlig lege ved mikrobiologen.</p>	
Lab. 16	<p><b>AEROB DYRKNING</b></p> <p><b>Vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i></b></p> <p>Standardiserte brytningspunkter er ikke etablert for aktuelle mikrobe. S-I-R-angivelse er basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske beregninger.</p> <p><b>Anerob dyrkning</b></p> <p><b>Ingen vekst av anaerobe bakterier</b></p>	

Lab. 17	Mulig elementer av gram negativ staver?	
Lab. 18	Aggregatibacter aphrophilus, (resistensbestemmelse SIR er ikke artsrelatert)	
Lab. 19	<p><b>Aggregatibacter aphrophilus</b></p> <p>Aggregatibacter aphrophilus het tidligere Haemophilus aphrophilus. Aggregatibacter aphrophilus tilhører HACEK gruppen av bakterier, som er kjent for å være årsak til endocarditis.</p> <p>Det finnes ikke egne brytningspunkter for denne mikroben. Det er brukt arts-uavhengige brytningspunkter for tolkning av mic-verdi der dette finnes. Ved antibiotika der det ikke er etablerte brytningspunkter er kun MIC-verdier angitt.</p> <p>Anaerobe bakterier ikke påvist</p>	
Lab. 20	<p><b>Aggregatibacter aphrophilus</b></p> <p>Kjent mikrove som ved funn i blodkultur gir mistanke om endokarditt. Tilhører HACEK-gruppen. Tidligere kjent som Haemophilus aphrophilus.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkter for mikroben, men generelt kan man anta at lav MIC-verdi tilsier følsomhet.</p> <p>I følge litteraturen er Aggregatibacter spp. som regel følsomme for cefalosporiner, tetracykliner og aminoglykosider, noe som stemmer godt overens med våre relativt lave MIC-verdier. Det er også relativt lav MIC-verdi for ampicillin, man skal imidlertid være oppmerksom på at resistens mot ampicillin ikke er uvanlig.</p>	
Lab. 21	<p>Aggregatibacter aphrophilus. (Endocardittbakterie)</p> <p>Det foreligger ikke brytningspunkter men lave MIC-verdier for alle testede midler indikerer følsomhet.</p>	
Lab. 22	<p>Vekst av <i>Aggregatibacter aphrophilus</i></p> <p>Det anbefales ytterligere fokusutredning med ekkokardiografi</p>	
Lab. 23	<p>Aerob vekst: Aggregatibacter aphrophilus</p> <p>Det foreligger ikke artsspesifikke brytningspunkter for tolkning av resistensanalyser for denne mikrobearten.</p> <p>For resistensanalyser der tolkning (S/ I/ R) av MIC-verdi er angitt, er dette basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper for det aktuelle preparatet og er avhengig av dosering. For nærmere råd om dosering kan spesialist i infeksjonsmedisin eller medisinsk mikrobiologi konsulteres</p> <p>For resistensanalyser som er besvart bare med MIC-verdi uten tolkning (S/ I/ R), foreligger det ikke nok data om de farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskapene til det aktuelle middelet til å kunne gi en sikker tolkning av MIC-verdien. Mikroben kan være en årsak til endokarditt. Det kan evt tas kontakt for utvidet resistensbestemmelse</p>	
Lab. 24	<p><b>Blodkultur, dyrkning</b></p> <p>1. Vekst av Aggregatibacter aphrophilus</p> <p>Tilhører HACEK-gruppen og kan forårsake endokarditt. Det finnes ikke etablerte brytningspunkter for resistensbestemmelse av denne bakterien. Resistensbestemmelsen er derfor kun veiledende. Minste inhiberende konsentrasjon (MIC) for gentamicin er 1 mg/l. Det finnes ingen definert villtype distribusjon for gentamicin. Ut fra målte MIC kan det antakelig forventes synergieffekt ved kombinasjon med ampicillin.</p>	



## II. Kommentarer til prøve 608:

### Hensikt

Hensikten med prøven var å se om laboratoriene identifiserer bakterien korrekt, tenker på endokarditt og dessuten tar høyde for at den kan tilhøre smitterisikogruppe 3.

Viser til tabell 608.2 som gir oversikt over dyrkningsmedier, veksttid og metoder for identifikasjon som er benyttet på laboratoriene.

### Identifikasjon

Prøven inneholdt *Aggregatibacter aphrophilus* som alle, med unntak av ett laboratorium har påvist, og av disse har alle, med unntak av ett laboratorium, benyttet det korrekte navnet.

De fleste har kommentert at bakterien inngår i HACEK gruppen, men kanskje flere kunne ha nevnt at nomenklaturen er endret (1) og at *A. aphrophilus* omfatter tidligere *Haemophilus aphrophilus* og *Haemophilus paraphrophilus*.

Maldi-TOF som er benyttet av nesten alle laboratoriene (med unntak av 3), gir korrekt ID med høy score.

API NH som er benyttet av 2 gir også korrekt ID, men hvis man ikke benytter oppdatert database får man *Haemophilus aphrophilus*.

Vitek 2 NH som er benyttet av 2 har ikke gitt sikker ID (*A. aphrophilus/A.segnis*) selv om firmaet angir at dette skal la seg gjøre og som også er beskrevet i publikasjoner (2).

### Vekstmønster og konvensjonelle tester

De fleste laboratoriene angir vekst på brunskål etter 1-2d og ingen vekst på blodskål etter tilsvarende tid, men bakterien vokser på anaerobe skåler uten antibiotika.

Det går frem av ASM Manual of Clinical Microbiology 10th edition at tilstedeværelse av oxydase og behov for V-faktor kan variere for *A. aphrophilus*, men den er ONPG-positiv i motsetning til *A. segnis*. Funn fra laboratoriene viser at denne stammen krever V-faktor for å vokse (V-faktor påvist, satellitt positiv og gjennomgående ingen vekst på blodskål) og at den er ONPG-positiv. Ingen av artene i *Aggregatibacter* genus krever X-faktor for å vokse. En oversiktsartikkel av N. Nørskov-Lauritsen er utgitt i 2014 og gir en god oversikt over *Haemophilus* og *Aggregatibacter* genus (3).

### Sammenheng med endokarditt

*Aggregatibacter aphrophilus* inngår i HACEK-gruppen (*Haemophilus parainfluenza*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* og *Kingella* spp.) som er en del av munnhulens normalflora.

Det er en klar sammenheng mellom HACEK-bakteriemi og endokarditt, men sannsynligheten varierer avhengig av hvilken av bakteriene det er snakk om (4).

Bakterien kan også gi bein- og leddinfeksjoner samt hjerneabscess.

### Bakterie i smitterisikogruppe 3?

Kun 5 laboratorier svarer ja på spørsmålet om bakterien kan tilhøre smitterisikogruppe 3 og ett svarer nei, men angir at arbeid med mikroben skal gjøres i avtrekk inntil ID er avklart, så svaret er vel egentlig ja.

Klinikken kan vel også passe med brucellose, selv om smittested ikke er angitt, men kanskje har pasienten nylig vært i sitt hjemland? På bakgrunn av gram-preparat kan man vel heller ikke utelukke *Brucella* spp.?

De fleste, dvs. 13, besvarer ikke spørsmålet om bakterien kan tilhøre smitterisikogruppe 3 og fem laboratorier svarer nei. Dette er et viktig spørsmål å ta stilling til for å unngå laboratoriesmitte og tanken er at ringtestene kan være til hjelp for å fokusere på dette.

Det er fem laboratorier som utfører konvensjonelle biokjemiske tester og som ikke har tatt stilling til spørsmålet, men kanskje er det tatt høyde for dette ved utførelse av testene eller de er utført etter en Maldi TOF-identifikasjon med høy score.

**Tabell 608.2 Oversikt over dyrkningsmedier, veksttid og metoder for identifikasjon**

Lab nr	Blod	Brun/sjokolade	Laktose/Cled	Anaerobe uten ab	Mikroskopi Direkte eller Vekst	Konvensjonell metodikk	System for id	Biosafety	Svar	Endokarditt?	Kommentar på navn?	Tid til svar (midlertidig/endelig g)
1	IV	18t		48t			Maldi-TOF		Aggregatibacter aphrophilus	Nei	Nei	1/2d
2	IV 2d	1d	IV 2d	2d	Små gram neg staver	Kat neg, ox svak pos, sat pos, ONPG pos, X iv, V vekst, XV vekst	API NH: 7162 A.a. 99,3%		Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	2/7d
3	2d eller IV?	1d	IV 2d	2d	Små gram neg staver	Kat neg, ox neg, sat pos, X iv, V vekst, XV vekst	Vitek2 NH: A.segnis 50%, H.parainfluenta 50%		Sannsynlig Aggregatibacter aphrophilus**	Ja	Ja	1-2/3d
5	1d	1d	IV 7d	2d	Små gram neg staver	Sat pos	Maldi-TOF: 2,2	Ja	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	0/3d
6	3d	1d	IV	3d			Maldi-TOF		Aggregatibacter aphrophilus	Nei	Nei	1/3d
7	IV 2d	1d	IV 1d	IV 2d			Maldi-TOF		Aggregatibacter aphrophilus	Nei	Nei	1/2d
8	IV 2d	1d	IV 2d	2d	Gram variable staver		Maldi-TOF: 2,1	Nei	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	0-2/3
9	2d	2d	IV 1d	2d	Små gram neg staver		Maldi-TOF: 2,0	Ja	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	3/7d
10	IV 2d	1d	IV 2d	IV 2d	Gram neg staver		Maldi-TOF: 2,1		Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Nei	1/3d
11	IV 2d	1d		5d			Maldi-TOF: 2,2	Nei	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Tja	1/5d
12	IV 2d	2d			Små gram neg staver	Kat neg, ox pos	Maldi-TOF	Ja	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	0-2/3d
13		1d	IV 10d	2d	Små gram neg staver	Cefinase neg	Maldi-Tof: 2,1	Ja	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	0/3d
14	IV 2d	18-24t	IV 2d	2d	Små gram neg staver	Cefinase neg, ONPG pos	Mald-TOF: 2,3 Vitek-NH: A.aphrophilus/A.segnis	Ja	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	1/2d
15	IV 2d	1d	IV 2d	1d	Små gram neg staver		API NH: 7160 H.aphrophilus		Haemophilus aphrophilus**	Nei	Nei	0-2/2d
16	IV 2d	1d		1d	Små gram neg staver		Maldi-TOF: 2,1		Aggregatibacter aphrophilus	Nei	Nei	1/2d
17	IV 5d	IV 5d	IV 2d	IV 5d	Mulig elementer av små gram neg staver		Maldi-TOF fra mottatt materiale/blodkultur: No reliable peaks		Mulig elementer av gram negative staver?			0/?
18	IV 1d	1d	IV 1d	1d			Maldi-TOF		Aggregatibacter aphrophilus	Nei	Nei	
19	IV	1d	IV 2d	IV 2d			Maldi-TOF: 2,2	Nei	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	1/2d
20	IV 3d	20t	IV 3d	2d	Små gram neg staver	Kat neg, ox pos, penase neg	Maldi-TOF: 2,0		Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	0/3d
21	1d	1d	IV 3d	IV 3d	Liten gram neg stav		Maldi-TOF: >2		Aggregatibacter aphrophilus	Ja		0/3d
22	IV 2d	1d		2d	Små kokkoide gram neg staver	Sat pos, lukter ikke som HI	Maldi-TOF	Nei	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Nei	1/2d
23	1d	1d	IV 1d	2d	Små gram neg staver	Kat neg, ox pos, sat pos, kløverblad neg	Maldi-TOF: 2,3	Ja	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Nei	0/2d
24	IV 2d	1d	IV 2d	2d	Små gram neg staver		Maldi-TOF: 2,3	Nei*	Aggregatibacter aphrophilus	Ja	Ja	2-3/5-6d

Kat: katalase, ox: oxidase, sat: satellitt,

X-faktor: hemin, V-faktor: NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)

\*Men skriver at det skal jobbes i avtrekk inntil ID er bekreftet

\*\*Videresender for endelig ID

## Resistensbestemmelse

Viser til tabell 608.3 for resultat av resistensbestemmelsen for de mest aktuelle antibiotika og som er utført av et flertall av laboratoriene.

De fleste har utført MIC-bestemmelse og konkludert med sensitiv, ut ifra skjønn eller artsuavhengige brytningspunkt (der det finnes) for penicilliner, cefalosporiner, meropenem og ciprofloxacin. Tilnærmet alle som kun rapporterer med MIC-verdi gir terapi-anbefaling, og det er bra.

Kun fire laboratorier har testet for beta-laktamase (2 nitrocefin, 1 kløverblad og 1 penase) og alle har fått negativt resultat.

Når det gjelder gentamicin konkluderer et laboratorium med S og et annet med R, men her skal man rapportere at stammen er lavgradig resistent og at synergji med beta-laktam-antibiotika kan forventes.

## Terapi anbefaling

Noen henviser til mikrobiolog/infeksjonsmedisiner for å diskutere terapivalg, men fem laboratorier har gitt terapi anbefaling i svaret. Disse anbefalingene varierer mellom ampicillin i kombinasjon med gentamicin eller et 3. generasjons cefalosporin.

I ASM Manual of Clinical Microbiology 10th edition I kap 33 side 582 står det:

“Beta-lactamase production among members of the HACEK group is well documented, and beta-lactamase-producing isolates are ampicillin resistant; some isolates may be resistant to ampicillin due to mechanisms other than beta-lactamase production.”

”*Aggregatibacter* spp. are susceptible to cephalosporins, tetracyclines, and aminoglycosides. Resistance to ampicillin is not uncommon, but amoxicillin combined with a beta-lactam inhibitor has been effective.”

I henhold til referanse 5 bør HACEK-bakteriene behandles med bredspekteret cefalosporin eller et fluorokinolon. Dette gjelder altså HACEK-gruppen som helhet og baserer seg på en begrenset mengde data, som de selv bemerker.

For denne stammen ser det imidlertid ut til at begge regimer kan være effektive.

## Referanser

1. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. [Reclassification of \*Actinobacillus actinomycetemcomitans\*, \*Haemophilus aphrophilus\*, \*Haemophilus paraphrophilus\* and \*Haemophilus segnis\* as \*Aggregatibacter actinomycetemcomitans\* gen. nov., comb. nov., \*Aggregatibacter aphrophilus\* comb. nov. and \*Aggregatibacter segnis\* comb. nov., and emended description of \*Aggregatibacter aphrophilus\* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates.](#) Int J Syst Evol Microbiol. 2006 Sep;56(Pt 9):2135-46.
2. Sönksen UW, Christensen JJ, Nielsen L, Hesselbjerg A, Hansen DS, Bruun B. [Fastidious Gram-Negatives: Identification by the Vitek 2 Neisseria-Haemophilus Card and by Partial 16S rRNA Gene Sequencing Analysis.](#) Open Microbiol J. 2010 Dec 31;4:123-31
3. Niels Nørskov-Lauritsen. [Classification, Identification, and Clinical Significance of \*Haemophilus\* and \*Aggregatibacter\* Species with Host Specificity for Humans.](#) Clin Microbiol Rev. 2014 April; 27(2): 214–240
4. Yew HS, Chambers ST, Roberts SA, Holland DJ, Julian KA, Raymond NJ, Beardsley J, Read KM, Murdoch DR. [Association between HACEK bacteraemia and endocarditis.](#) J Med Microbiol. 2014 Jun;63(Pt 6):892-5.
5. Coburn B, Toye B, Rawte P, Jamieson FB, Farrell DJ, Patel SN. [Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms.](#) Antimicrob Agents Chemother. 2013 Apr;57(4):1989-91

Tabell 608.3. Resultat av resistensbestemmelse

Lab.nr.	Brytningspunkt	Beta-lactamase test	Ampicillin	Ampicillin mm/MIC	Cefotaxim	Cefotaxim mm/MIC	Ceftriaxon	Ceftriaxon mm/MIC	Cefuroxim	Cefuroxim mm/MIC	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin mm/MIC	Gentamicin	Gentamicin mm/MIC	Meropenem	Meropenem mm/MIC	Penicillin	Penicillin mm/MIC	Tetracyklin	Tetracyklin mm/MIC	Trim-sulfa	Trim-sulfa mm/MIC
1	?		S	0,094	S	0,012	S	<0,016			S	0,008	?	0,5	S	0,064	S	0,125				
2	?		S	23	S			0,008	S	32					S		?	23	?	31		35
3	Vurd		S	0,25	S	0,50	S	0,125			S	0,016	R	2			S	0,25				
5	-		-	0,25	-	1	-	0,25			-	0,032	-	2			-	0,5				
6	-			0,25		0,032						0,016				0,064		0,25				
7	HI		S								S	44					-	25	S	42	S	34
8	AU		S	0,25	S	0,016	S	<0,016			S	0,016	-	1			S	0,25				
9	?		S	0,25			S	0,004			-	0,004	-	1					S	1		
10	-		-	0,125	-	0,008			-	0,125	-	0,016					-	0,25				
11	AU		S	0,125	I	2	S	0,5			R	>32	-	16	S	0,125			-	1,0		
12	-		-	0,25	-	0,016	-	0,008			-	0,016	-	1	-	0,125	-	0,25			-	0,002
13	Vurd		S	0,125	S	0,016	S	<0,016			S	0,008	-	1								
14	Vurd	Cefin neg	S	0,25	S	0,12	S	0,003			S	36/0,008	-	1	S	0,064	-	0,25	S	32/0,5	-	34
15	-	Cefin neg	S	0,125	S	0,016			S	0,125	S	0,008			S	0,064	S	21	S	0,25	S	0,016
16	PK/PD		S	0,125	S	1					S	0,002	S	1			I	0,5				
18	AU		S	0,125	S	0,016					S	0,016										
19	AU		S	0,25	S	0,008	S	0,004	S	0,125	S	0,032	-	1			S	0,25				
20	-	Pen neg	-	0,125	-	0,016	-	0,002			-	0,008	-	1			-	0,25	-	0,25		
21	-		-	0,25	-	0,016					-	0,016			-	0,032	-	0,25				
22	Litt				S	30	S	0,004			S	0,004			S	0,032	-	0,25				
23	PK/PD	Kløv neg					S	<0,016			S	0,016	-	1			I	0,5				
24	-		-	0,19	S	0,015	-	0,004			-	0,016	-	1			-	0,25				

Cefin; cefinase (nitrocefina) test, Pen; penase test, Kløv; kløverblass test

Vurd; S-I-R etter skjønsmessig vurdering

HI; Heamophilus influens

AU; artsuavhengige

PK/PD; farmakokinetiske/farmakodynamiske

Litt; vurdering i henhold til litteratur (ref 5).

# PRØVE 609

## I. Resultater.

Resultatene for prøve 609 fremgår av tabell 609.1.

TABELL 609.1 PRØVE 609: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON					
PASIENT	Gutt, 3 år	INNELIGGENDE		POLIKLINISK	X
MATERIALE	Faeces	ØNSKET UNDERSØKELSE		Bakt.us	
KLINIKK	Barnehagebarn, smitteoppsporing. Søster innlagt sykehus med HUS. Tarmpatogene E.coli?				
MIKROBER	<i>E.coli O:145 (eae positiv, shigatoxin negativ)</i>				
LAB. NR.	LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER			KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN	
Lab. 1	(Svar først når det foreligger svar fra FHI)			Prøven sendes til Folkehelsinstituttet. OBS avvikende funn, mulig EHEC, prøven sendes til referanselab. for videre analyse.	
Lab. 2	EHEC-toksin (hurtigtest): ikke påvist Dyrkning tarmpatogene E.coli, EHEC: Ingen vekst Dyrkning tarmpatogene bakterier: Ingen vekst av Salmonella, Shigella, Yersinia eller Campylobacter. På grunn av kliniske opplysninger (HUS) og sterk mistanke om EHEC-infeksjon/utbrot og negativ hurtigtest, sendes stammen regional laboratorium for PCR undersøkelse.				
Lab. 3	Prøven videresendes til annet mikrobiologisk lab. da undersøkelsen ikke utføres her. Se egen svarrapport.				
Lab. 4	EPEC Nominativt meldepliktig Prøven er sendt referanselaboratorium				
Lab. 5	Vekst av E.coli. Isolatet videresendes referanselaboratorium for videre undersøkelser med tanke på EHEC.				
Lab. 6	Sendes samarbeidende lab.				
Lab. 7	Vekst av E. coli. Prøve sendt referanselaboratorium for nærmere us av patogene E. coli.				
Lab. 8	Salmonella, Shigella, Yersinia og Campylobacter ikke påvist.  Prøven er videresendt UNN for analysering av EHEC. Svar kommer senere.			I påvente av bedre diagnostikk sendes alle prøver som skal undersøkes mtp EHEC videre til UNN.	
Lab. 9	<b>Enteropatogen dyrkning:</b> negativ <b>Enterohemoragisk E. coli dyrkning:</b> Påvist mulig EPEC stamme eller EHEC stamme som har mistet shiga toxin-gener (EHEC-LST). Isolatet er videresendt til Referanselaboratorium for verifisering! Endelig svar ettersendes. Shigatoxin-test etter anriking av fæces i buljong: negativ				

Lab. 10	<p>Campylobacter dyrkning – Ingen vekst.  Dyrkning salmonella/shigella – Ingen vekst.  Yersinia dyrkning – Ingen vekst.  EHEC dyrkning – Vekst av Escherichia coli.</p> <p>Intimingen er påvist. Shigatoxin 1 og 2 er ikke påvist.  Stammen kan være en EHEC som har tapt sine toksingener. Det kan også være en enteropatogen E. coli (EPEC) av usikker klinisk betydning. Stammen er sendt til referanselaboratorium for nærmere karakterisering.</p> <p>Nominativt meldepliktig. Fyll ut og send in skjema. Konferer telefonsamtale.</p>	<p>Vi har meldt funnet nominativt før endelig svar fra referanselaboratorium, da både EHEC og EPEC er meldepliktige. Grunnet kliniske opplysninger ville funnet blitt ringt rekvirent og smittevernoverlege.</p>
Lab. 11	<p>Shigatoksigen (Stx1) PCR: negativ  Shigatoksigen (Stx2) PCR: negativ  Intimin-gen (eae) PCR: positiv  Enteropatogen <i>E.coli</i> (EPEC) påvist i renkultur. Agglutineres av serogruppe O145.  Kan representere EHEC som har mistet sine shigatoksiner. Funnet må relateres til påvist serotype hos indeks-pasient.  Gir infeksjon som ikke skal antibiotikabehandles. Sendt referanselab. for videre analyse.</p>	
Lab. 12	<p>Det er påvist EPEC (enteropatogene <i>E. coli</i>).  EPEC kan være diarefremkallende. EPEC er en selvbegrensende infeksjon. For retningslinjer, se kap. 19 i Smittevernboka på <a href="http://www.FHI.no">www.FHI.no</a>.</p>	<p>Prøven er <u>ikke</u> undersøkt for andre tarmpatogene bakterier.</p>
Lab. 13	<p>Påviste gener: eae(intimin).  Ikke påvist tradisjonell enterohemorragisk <i>E. coli</i> (EHEC). Imidlertid kan det ikke utelukkes at det foreligger en variant av EHEC som har mistet sine toxingener (EHEC-LST). Isolatet er videresendt Folkehelseinstituttet for nærmere undersøkelser.</p>	
Lab. 14	<p>Prøven er videresendt annet laboratorium for analysering mtp tarmpatogene <i>E. coli</i>.  Salmonella/ shigella dyrkning: ikke påvist  Campylobacter dyrkning: ikke påvist  Yersinia dyrkning: ikke påvist</p>	
Lab. 15	<p>*Prøven er videresendt referanselab. for us. på tarmpatogene <i>E.Coli</i> – besvart 10/11-15.  Ingen vekst av Salmonella spp, Shigella spp, Campylobacter spp. og Yersinia spp.</p>	
Lab. 16	<p><b>Enterohemorragisk/Enteropatogen <i>E.coli</i> dyrkning</b>  Vekst av <i>Escherichia coli</i>  Enterohemorragisk <i>E.coli</i> (EHEC) kan ikke sikkert utelukkes med våre analyser. Stammen er derfor sendt referanselaboratorium for videre undersøkelse.  <b>Enterohemorragisk <i>E.coli</i> (EHEC) PCR</b>  Inkonklusiv. Se dyrkningssvar.  <b>Enteropatogen <i>E.coli</i> (EPEC) PCR</b>  Inkonklusiv. Se dyrkningssvar.</p>	

Lab. 17	<p>Mulig funn av EHEC-LST. Funn av intimin-gen (eaeA). Isolatet kan være EHEC som har mistet sine toxingener. Isolatet sendes referanselaboratorium for nærmere identifisering.</p> <p><i>Shigella</i> ikke påvist  <i>Salmonella</i> ikke påvist  <i>Campylobacter</i> ikke påvist  <i>Yersinia</i> ikke påvist  EIEC ikke påvist.</p>	
Lab. 18	<p>Ingen vekst av <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Yersinia</i> eller <i>Campylobacter</i>.  Vi utfører ikke undersøkelse med tanke på EHEC</p>	
Lab. 19	<p>Funn av <i>E.coli</i>. Mulig EHEC-LST (Enterohaemmoragisk <i>E.coli</i> som har mistet toksingener), sendes referanselaboratorium for tilleggsundersøkelser.</p>	
Lab. 20	<p>Enteropatogen <i>E.coli</i> (EPEC) er påvist.  Behandles vanligvis IKKE m/Antibiotika.  Usikker klinisk betydning.  <b>NOMINATIV MELDEPLIKTIG.</b>  Stammen er sendt Nasjonalt folkehelseinstitutt for videre undersøkelser.  For informasjon vedrørende oppfølging, indikasjon for kontrollprøver og tiltak knyttet til spesielle smittefaregrupper henvises det til "Smittervern boka", Folkehelseinstituttet 2009.  Denne finnes også tilgjengelig som E-bok på <a href="http://www.fhi.no">www.fhi.no</a>.  Vi gjør oppmerksom på at det finnes spesielle retningslinjer for diarefremkallende <i>E.coli</i>, <i>Salmonella typhi</i>, <i>paratyphi</i> og <i>Shigella dysenteria</i> serogruppe 1.  EPEC kan være assosiert til diare, men kan også representere bærerskap.  Enkelte EPEC (atypiske) kan representere EHEC hvor toksingenerne ikke lenger kan påvises. Derfor er vurdering av klinisk bilde med tanke på blodig diare og hemolytisk uremisk sykdom (HUS) hos pasienten eller i pasientens omgangskrets viktig.  For ytterligere informasjon henvises det til Folkehelseinstituttets hjemmesider: <a href="http://www.fhi.no">www.fhi.no</a>.</p>	
Lab. 21	<p>Prøve sendt annen lab. innen avdelingen</p>	
Lab. 22	<p>Ingen vekst av <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia enterocolitica</i>, <i>Aeromonas</i> eller <i>Plesiomonas</i>.  Prøven er videresendt til referanselaboratorium til undersøkelse for tarmpatogene <i>E. coli</i></p>	

Lab. 23	<p>Dyrkning tarmpatogene bakterier: Ingen vekst av Salmonella, Shigella, Yersinia eller Campylobacter</p> <p>Identifikasjon: Escherichia coli</p> <p>Mikroben kan være enten atypisk enteropatogene Escherichia coli (aEPEC) eller enterohaemorrhagiske Escherichia coli som har mistet toksingenet (EHEC-LST).</p> <p>Da vi ikke kjenner serotypen til mikroben funnet her, eller til isolat fra indeksskasus, kan vi ikke sikkert fastslå om mikroben er en aEPEC eller en HEC-LST. Mikroben er en aEPEC dersom isolatet fra indeksskasus hører til serotype O157 eller O103.</p> <p>Stammen videresendes til vår referanse laboratoriet for tilleggsundersøkelser/sammenligning med isolatet fra indeksskasus. Tilleggssvar vil bli sendt når resultat foreligger.</p> <p>Funnet er nominativt meldepliktig til MSIS. Meldeskjema er integrert i de fleste elektroniske journalsystem og er også tilgjengelig via <a href="http://www.helse-bergen.no/msis">www.helse-bergen.no/msis</a>.</p>	
Lab. 24	<p>Vekst av Escherichia coli. Serogruppe O145.</p> <p>PCR-undersøkelse: Intimin(eae)gen påvist. Shigatoxin 1 gen ikke påvist. Shigatoxin2 gen ikke påvist.</p> <p>Funnet kan være forenelig med EHEC som har mistet genene som koder for shigatoxin.</p> <p>Stammen ville blitt sendt Folkehelseinstituttet til nærmere undersøkelse.</p> <p>Kontrollprøver anbefales som ved funn av EHEC etter Folkehelseinstituttets retningslinjer.</p> <p>(<a href="http://www.fhi.no/publikasjoner-og-haandboker/smittevernbooka">http://www.fhi.no/publikasjoner-og-haandboker/smittevernbooka</a>).</p> <p>Shigatoxin 1 direkte i prøvematerialet: Ikke påvist</p> <p>Shigatoxin 2 direkte i prøvematerialet: Ikke påvist.</p> <p>Meldt til MSIS.</p>	

## II. Kommentarer til prøve 609: 3 år gammel gutt. Barnehagebarn, smitteoppsporing. Søster innlagt sykehus med HUS. Tarmpatogene E.coli?

### BAKGRUNN

Enteropatogen E. coli (EPEC) er en av flere varianter av tarmbakterien E. coli som kan gi diare. Atypisk E. coli (aEPEC) er en eae-positiv E. coli som ut fra en totalvurdering av klinikk, mikrobiologiske funn og manglende epidemiologisk tilknytning til EHEC tilfelle, samt manglende funn av bfp, kan sannsynliggjøre en «SANN» aEPEC. I en norsk studie ble aEPEC funnet hos 10% av friske barn < 5år. (1). I de senere år er det blitt klart at aEPEC kan representere shigatoksinproduserende eller enterohemorragiske E. coli (EHEC) som har tapt sine shigatoksin-gener (stx1 og/eller stx2) (EHEC-LST). Det er i utbruddssammenheng påvist stx-negative E. coli isolat med identisk genotype med epidemiologisk relaterte EHEC (2).

Hovedårsaken til utsendelsen av en eae-positiv E.coli-stamme denne gangen var å aktualisere problemstillingen Enterohemorragisk E.coli som har mistet sine shigatoksingener (EHEC-LST) eller atypisk EPEC. Ved å sannsynliggjøre at stammen er en EHEC-LST, vil det blant annet ha konsekvenser for oppfølging av barnehagebarn.



Uansett skal barn som har et husstandsmedlem som har fått påvist EHEC-infeksjon eller diareassosiert HUS, (uavhengig av symptomer) holdes borte fra barnehagen til det foreligger 3 negative avføringsprøver fra barnet. Ved påvisning av aEPEC der det på grunnlag av både kliniske vurderinger og bakterie-karakteristika sannsynliggjøres at bakterien er en EHEC som har tappt toksingenene (EHEC-LST), BØR det vurderes å følge smitteverntiltakene for EHEC. Den aktuelle problemstillingen med funn av eae-positiv E.coli (uten at aktuell serotype hos indekspasient er oppgitt), vil det være viktig å få undersøkt serotype og andre relevante tilleggundersøkelser ved referanselaboratoriet.

Den aktuelle stammen er innsendt referanselaboratoriet i forbindelse med smitteoppsporing rundt en HUS-pasient. Indekspasienten hadde en E. coli O145 STX 2a+/eae+ i avføring. Flere av prøvene fra nærkontakter var bærere av E.coli O:145 eae +, med lik MLVA-profil som indekspasient.

Utsendt E. coli O145-stamme var tilsatt prøvematerialet i rikelig mengde. Stammen er eae-gen positiv, mens STX gen-negativ. Åtte laboratorier undersøker ikke fæcesprøver med hensyn på tarmpatogene E. coli, og videresender prøven. Av de 16 laboratoriene som undersøker prøven med hensyn på tarmpatogene E. coli er det ingen som har hatt problemer med å påvise den aktuelle E. coli-stammen.

Tarmpatogen E.coli-diagnostikk er kompleks. Basis for god diagnostikk bygger på gode kliniske opplysninger. Det gjelder både kliniske opplysninger til primærlaboratoriet og til referanselaboratoriet. En våken klinisk mikrobiolog vil raskt etterlyse eventuelt mikrobiologisk funn hos søster innlagt i sykehus med HUS-diagnose. Det er flere laboratorier som påpeker dette i sine besvarelser, og det er meget bra! Spesielt for laboratorier som utfører serotype-undersøkelse for å påvise O-type, ville det vært relevant å få opplysning om O serotype fra indekspasient.

Tabell 609.2 gir en oversikt over utførte undersøkelser og resultat av disse. I tillegg viser tabellen om stammen ville vært sendt til referanselaboratoriet. Ti av 24 deltagende laboratorier besvarer prøven med EHEC-LST/EPEC. 4 laboratorier besvarer prøven henholdsvis som E. coli (3 lab) eller EPEC (1 lab), og at prøven videresendes for videre karakterisering. En avdeling reserverer seg og vil først besvare prøven når endelig svar fra referanselaboratoriet foreligger. Totalt sett må dette vurderes som bra.

Ett laboratorium (lab. nr 12) besvarer prøven med funn av EPEC med henvisning til FHI sine hjemmesider og kapittel 19 i Smittevern boken. Laboratoriet gir ingen informasjon om at en slik eae-positiv E.coli-stamme funnet i smitteoppsporing rundt et tilfelle med SVÆRT alvorlig klinikk, skal sendes til referanselaboratoriet. Laboratorium nr. 12 ville kanskje fått en henvendelse fra fastlege/smittevernlege om dette (EPEC) er en «ufarlig bakteriestamme», eller om det kan være samme stamme som søsteren har.

Problemstillingen rundt «eae alene» hos E. coli er utfordrende. En mer dyptgående forståelse av hvorledes E. coli-bakterier kan tape og motta STX-gener, kan leses i publikasjonen til Helge Karch og medarbeidere. Referanse 3.

11 av 24 laboratorier undersøker prøven med hensyn på Salmonella, Shigella, Yersinia og Campylobacter. Heldigvis er alle disse undersøkelsene negative. En kan stille spørsmål om indikasjonsstilling for disse undersøkelsene når prøven var sendt ut med problemstillingen: smitteoppsporing rundt et HUS tilfelle. Det finnes ikke noe fasitsvar på dette spørsmålet.

De avdelingene som har undersøkt prøvematerialet på andre tarmpatogene agens enn E.coli har vært lojal mot oppdragsgiver. Ønsket undersøkelse: Tarmpatogene bakterier.

I tabell 609.2 under kolonnen E. coli species ID, er det oppført tester laboratoriene utfører for identifikasjon av bakterien. Opplysningene fra innsendere er noe mangelfulle, og det er ikke helt entydig hvilke kriterier som vektlegges. Biokjemi alene? Eventuelt kombinert med MALDI-TOF/PCR, MALDI-TOF alene eller andre tilleggskriterier? E.coli-diagnostikk i faeces er ikke alltid «rett frem». Denne gangen har alle 16 laboratorier kommet frem til E. coli.

I påvisning av enteropatogen E. coli benytter 10 laboratorier sorbitolskål og 4 laboratorier et kromogent medium i diagnostikken. 11 avdelinger benytter i dag PCR-basert E. coli-diagnostikk på faecesprøver, mens 6 avdelinger benytter en kombinert buljong og STX-toxintest.

11 av 24 laboratorier utfører ulike varianter av E. coli agglutinasjon i serotyping. Fem laboratorier med riktig resultat O145. I tillegg er det 3 laboratorier som får positivt resultat i polyvalent SIFIN III hvor O145 inngår. For disse laboratoriene vil et slikt testresultat ha betydning hvis det er samsvarende med bakteriestammen isolert fra indekspasient. På siste faeces-strategimøte ble nytten av serotype-bestemmelse diskutert. Her er det ulike synspunkt. Avdelinger med erfaring fra serotyping av E. coli argumenterte for praktisk nytte av denne type diagnostikk.

## REFERANSER

1. Afset JE, Bevanger L, Romundstad P, Bergh K. Association of atypical enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) with prolonged diarrhoea. *J. Med. Microbiol* 2004;53:1137-44.
2. Schimmer B, Nygard K, Eriksen HM, Lassen J, Lindstedt BA, Brandal LT, Kapperud G, Aavitsland P. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Norway caused by stx2-positive Escherichia coli O103:H25 traced to cured mutton sausages. *BMC Infect Dis.* 2008 Apr.3;8:41.
3. Mellmann A, Bielaszewska M, Karch H. Intrahost genome alterations in Enterohemorrhagic Escherichia coli. *Gastroenterology* 2009;136;1925-1938.

**Tabell 609.2 Utførte undersøkelser ved funn av mulig patogen E.coli**

Lab	Funn 1	E. coli sp.ID	Selektivt medium	PCR eae/STX	Buljong-STX toxin us	Agglutinerings	Res.	FHI	MSIS
1	E.coli		Sorbitol		Negativ	SIFIN E.coli III POSITIV	Nei	ja	
2	E.coli sendes regionalt laboratorium	3 rør	Sorbitol		Negativ	O 157 / O 103 neg	Nei	ja	
3	Videresendes								
4	EPEC	PCR?		Ja			Nei	ja	Ja
5	E.coli . Sendes FHI	3rør	Sorbitol		Negativ	O 145 +	Ja, svares ikke ut	Ja	
6	Videresendes								
7	E.coli Sendes FHI	Maldi	Sorbitol		Negativ	Anti E.coli III:positiv	Ja	ja	
8	Videresendes								
9	EPEC/EHEC-LST	Maldi	Chrom-agar		Negativ	Anti E.coli III: positiv	nei	ja	
10	EPEC/EHEC-LST	PCR		eae+ /STX -			nei	ja	Ja
11	EPEC/EHEC-LST	Maldi	Sorbitol Chrom-agar	eae+ /STX -		O 145 +	Nei	Ja	
12	EPEC		Chrom-agar	eae+ /STX -			Nei		
13	Mulig EHEC-LST	PCR	Chrom-agar	eae+ /STX -			Nei	ja	
14	Videresendes								
15	Videresendes								
16	E.coli, EHEC kan ikke utelukkes	Maldi	Sorbitol	eae+ /STX -		O 157 -	nei	ja	
17	Mulig EHEC-LST	3 rør	Sorbitol	eae+		O 145+	Nei	ja	
18	Ikke undersøkt								
19	Mulig EHEC-LST	Maldi	Sorbitol	eae+/STX-		AntiEcoliIII+O 145+	Nei	Ja	
20	EPEC, EHEC-LST	3 rør	Sorbitol	eae+/STX-			Nei	Ja	Ja
21	Videresendes								
22	Videresendes								
23	aEPEC, EHEC-LST	MALDI PCR		eae+/STX-		O 103-157- O	Nei	ja	ja
24	E.coli O 145 Forenlig med EHEC-LST	3 rør	Sorbitol	eae+/STX-	Negativ	O 145+	Nei	Ja	Ja

**Folkehelseinstituttet**  
**Divisjon for smittevern**  
**Postboks 4404 Nydalen**  
**0403 OSLO**  
**Telefon: 21 07 70 00**  
**E-post: [bakt.ringtest@fhi.no](mailto:bakt.ringtest@fhi.no)**  
**[www.fhi.no](http://www.fhi.no)**