



Titel: Automatisatie van coproculturen: implicaties voor kliniek en lab

Author: Anne Tamigniau

Supervisor: Katrien Lagrou

Search/methodology verified by: Pieter Vermeersch

Date: 19/05/2015

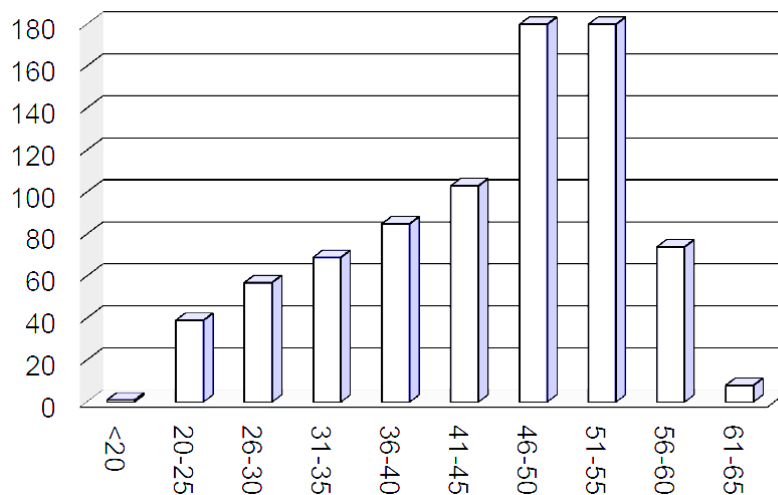
CLINICAL BOTTOM LINE

Automatisatie van microbiologie blijft een moeilijke keuze en is alles behalve evident. Microbiologie is een ingewikkelde discipline, met verschillende staalsoorten (biopten, respiratoire stalen, bloed, vreemde materialen...), verschillende containers (wisser, hemoculturen flessen, steriele potjes ...) en een aantal specifieke werkwijzen wat enting en incubatie betreft. Met een dergelijke toename van het aantal stalen dat we in het microbiologie laboratorium krijgen samen met een vermoedelijke gebrek aan personeel in de toekomst, zou de implementatie van een TLA – *Total Laboratory Automation* – een elegante oplossing zijn om de expertise van de MLTs te concentreren op de werktaken met een echte toegevoegde waarde zonder afbreuk te doen aan de kwaliteit van de resultaten, samen met een optimaal management van de workflow en de kostenbeheersing. Deze systemen kunnen ook helpen in de verbetering van de workflow, met hopelijk kortere TATs. Echter geven de firma's toe dat we nog in een heel vroege fase van de ontwikkeling van deze systemen zijn. Verdere verbeteringen zijn nog noodzakelijk en de firma's bieden voorlopig modulaire systemen aan, met een zekere flexibiliteit zodat het laboratorium nog de mogelijkheid heeft om het systeem aan te passen aan zijn eigen noden in de toekomst.

In het kader van deze CAT hebben we speciale aandacht besteed aan coproculturen en aan de mogelijkheid om deze stalen te automatiseren. Op basis van de beschikbare studies, lijkt de impact van automatisatie van coproculturen beperkt (3 % van onze routine stalen). Validatie van deze nieuwe methode zou arbeidsintensief zijn, met nog een aantal sneltesten voor de faeces die off-line zouden blijven. Bovendien kunnen faeces stalen niet rechtstreeks op een enttoestel ingezet worden, ze moeten eerst vloeibaar gemaakt en gehomogeniseerd worden. In het kader van het TLA project, zou dat misschien interessanter zijn op andere stalen eerst te automatiseren (bv genitale monsters) waarvoor geen pre-analytische behandeling nodig is. Ten slotte kunnen wij zeggen dat automatisatie van coproculturen wel mogelijk is, maar zijn potentiële meerwaarde moet voor elke laboratorium eerst beoordeeld worden.

Als we de literatuur over automatisatie van microbiologie overlopen, hebben we de indruk dat er meer en meer publicaties en congrespresentaties (review, abstract...) zijn over dit onderwerp. Ten opzichte van de andere disciplines van klinische biologie is er voorlopig echter een gedeeltelijke automatisatie in het laboratorium van microbiologie, bijvoorbeeld met systemen zoals Vitek®, BactAlert®, BD Phoenix® of Sirscan®. Conventionele methoden blijven de standaardpraktijk en zijn meestal tijdrovend en vereisen veel manuele handelingen, met meerdere stappen zoals enting, incubatie, uitzuivering, antibiogram inzetting... waardoor de resultaten van de cultuur vaak na meerdere dagen gekend worden¹⁻⁴. Nu zijn er een aantal redenen waarom automatisatie van bacteriologie wenselijk is.

Eerst en vooral is er nu een dergelijke toename van het aantal stalen dat we in het microbiologie laboratorium krijgen, vermoedelijk omwille van een aanzienlijke verhoging van de levensverwachting en een verhoogde aandacht voor preventie en beheersing van infecties⁵. Bovendien zullen een aantal MLT's binnen de 5 komende jaren met pensioen gaan. Met zo'n vermoedelijke personeelsreductie in de toekomst is het echt van belang om tijd vrij te maken voor taken met meer toegevoegde waarde⁶⁻⁹. In de publicatie van Greub wordt ongeveer 24 % van de arbeidsduur voor stalenreceptie en enting gebruikt, waardoor de implementatie van een enttoestel een potentiële belangrijke impact kan hebben¹⁰.



Figuur 1 - Leeftijd verdeling van Medische Laborante Technologen in België (Van Eldere - Unpublished data)

Het microbiologie laboratorium moet ook voldoen aan de eisen van de kliniek met nu kortere opnameduren in ziekenhuizen en beperkte financiële middelen⁵. Artsen verwachten dus snelle laboratoriumresultaten voor een

efficiënte patiënt management^{5,6}. Het laboratorium moet zeker ook voldoen aan de eisen van de accreditatie wat betreft traceerbaarheid, proces standaardisatie en kwaliteit management¹¹.

Automatisatie zou een potentiële oplossing aanbieden voor deze verschillende opgaven. Inderdaad, de implementatie van een TLA – *Total Laboratory Automation* – zou een elegante oplossing zijn om de expertise van de MLTs te concentreren op de werktaken met een echte toegevoegde waarde zonder afbreuk te doen aan de kwaliteit van de resultaten¹², samen met een optimaal management van de workflow en de kostenbeheersing^{2,3,13,14}. Het concept van automatisatie in microbiologie is echter niet recent. Het eerste automatische enttoestel, de *Autostreaker*[®], werd in 1978 ontwikkeld¹⁵. Sindsdien werden een aantal enttoestellen van verschillende firma's op de markt gebracht, met verschillende eigenschappen. De meest gekende automatische enters zijn waarschijnlijk de WASP (*Walk-Away-Specimen-Processor*, Copan[®]), de Inoqula (Becton Dickinson[®]), de Previ-Isola (bioMérieux[®]) ofwel de BD Innova (Becton Dickinson[®])^{10-12,16,17}. Deze eerste generatie toestellen waren beperkt tot enting van de stalen, maar de firma's hebben nu de toestellen verder uitgewerkt, met verschillende geïntegreerde modules (automatische enting, track, incubator, ...) voor een volledige automatisatie van het staalproces. Deze evolutie van TLA technologieën was mogelijk dankzij twee bepalende procesinnovaties: enerzijds, de implementatie van massaspectrometrietechniek aan de hand van de MALDI-TOF voor identificatie, en anderzijds de komst van de *Liquid Based Microbiology* (LBM) met e-swabs wissers^{13,18,19}. De staalpreparatie is inderdaad een kritische stap in het gebruik van een automatische enter, de stalen moeten eerst namelijk vloeibaar gemaakt en gehomogeniseerd worden. Door het op de markt komen van e-swab is het rechtstreeks mogelijk om de stalen te enten op een TLA, en een eventuele pre-analytische behandeling zou niet meer nodig zijn.

Er zijn nu een aantal publicaties voorhanden wat betreft deze systemen en hun gebruik in een routine setting, maar deze zijn meestal door mensen van de commerciële firma zelf gepubliceerd. Deze tonen een aantal voordelen van deze systemen aan. Met een TLA worden de platen automatisch gelabeld met een barcode en het hele proces van het staal kan via de middleware opgezocht worden. Er is dus een zekere traceerbaarheid. Er is ook wel een standaardisatie wat betreft entpatroon en een lagere kans voor verkeerde inoculatie of menselijke fouten, wat past bij de eisen van accreditatie^{3,6,11}. Deze systemen zijn ook veiliger voor de laborant zelf met een verminderd risico op infectie en contaminatie dankzij verschillende filters en de mogelijkheid van decappen van het staal door het systeem^{11,13}. Wat betreft het resultaat zelf zijn er verschillende studies die

aantoonden dat kolonies beter geïsoleerd worden met deze toestellen, met daarna minder uitzuiveringen nodig voor het antibiogram, waardoor resultaten waarschijnlijk vroeger gekend zijn^{6,20,21}. Met vlottere en efficiëntere onderzoeken kunnen artsen sneller tot de juiste diagnose en behandeling komen. Er zijn echter voorlopig nog geen studies beschikbaar die aantonen dat een eventuele antibiotica aanpassing op basis van vroegere gekende resultaten consequenties zou hebben op de finale outcome voor de patiënt zelf⁷.

Er zijn vele perspectieven met deze systemen. Zo kunnen stalen 24 uur per dag en 7 dagen per week in continu geënt worden^{6,13,22}, samen met Gramkleuring (aparte module voor het maken en gramkleuren van uitstrijken)^{23,24}, een automatische detectie van groei en verwijdering van de negatieve culturen²⁵. De automatische detectie van groei met “digital imaging” technieken² is ook een deel van de innovatie en zou waarschijnlijk de incubatieduur verkorten³, maar de implementatie van zo’n systeem zou een totale verandering in werkorganisatie vereisen²⁶. Het zou geen zin hebben om continu te enten en een vroege groei op te sporen als er niemand is om het cultuurresultaat verder uit te werken. De firma’s hebben dus een “remote-access” module toegevoegd, zodat mensen nog van thuis kunnen werken met bijvoorbeeld in de toekomst automatisch aanbrengen van kolonies op de draagplaatjes van MALDI-TOF MS (voorlopig nog in ontwikkeling) voor verdere identificatie wat in bepaalde dringende situaties interessant zou kunnen zijn^{7,22}. Deze “remote-access” is ook interessant in het kader van fusie van verschillende ziekenhuizen, met centralisatie van de stalenbehandelingen in het enige laboratorium. Het “perifere” laboratorium kan nog via de “remote-access” zijn eigen stalen en patiënten opvolgen. Deze geheugensystemen bieden ook de mogelijkheid om foto’s opnieuw op te roepen met een hele database, wat interessant zou zijn als leermodule voor nieuwe medewerkers of assistenten in opleiding^{3,6,11,22}.

In het UZ Leuven is er voorlopig een project voor automatisatie van microbiologie met een TLA. Momenteel is er nog geen toestel ingericht of besteld. In het kader van deze CAT hebben we speciale aandacht besteed aan coproculturen en aan de mogelijkheid om deze stalen te automatiseren.

QUESTIONS

Vraag 1: Zijn coproculturen automatiseerbaar? Wat zou dat vereisen?

Vraag 2: Zou automatisatie van coproculturen een meerwaarde hebben vanuit het laboratorium standpunt ten opzichte van de conventionele methoden in microbiologie?

Vraag 3: Zou automatisatie van varia een meerwaarde hebben vanuit het laboratorium standpunt ten opzichte van de conventionele methoden in microbiologie?

Vraag 4: Zou automatisatie van coproculturen een meerwaarde hebben vanuit het klinisch standpunt ten opzichte van de conventionele methoden in microbiologie?

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Laboratory automation", "Bacterial Infections", "Microbiological Techniques", "Specimen handling", "Bacteria/isolation and purification", "Bacteriology/instrumentation", "Bacteriological Techniques", "Feces"*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)*
- 3) *Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>, Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)*
- 4) *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; <http://www.ifcc.org/ifcc.asp>), American Diabetes Association (ADA; <http://www.diabetes.org/home.jsp>), National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC; <http://diabetes.niddk.nih.gov/>), Westgard QC (<http://www.westgard.com>), Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA; <http://www.cms.hhs.gov/clia/>)*
- 5) *UpToDate Online version 12.2 (2004)*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) *Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)*
40, 52, 53
- 2) *Reviews*
2, 8, 13, 22, 25
- 3) *Original Articles*
1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 26, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 43, 47, 50, 51, 57
- 4) *Reference Works, Handbooks and Databases*
44, 45, 48
- 5) *Posters, "grey literature", presentation*
9, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 39, 41, 42, 46, 49, 54, 55, 56

ABBREVIATIONS

CIN	Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin Agar
CPE	Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae
BGA	Brilliant Green Agar
EMB	Eosin Methylene Blue Agar
GN	Gram Negatief
HEK	Hektoen enteric agar
LBM	Liquid Based Microbiology
LIS	Laboratory Information System
LPI	Laboratory Productivity Index
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight
McC	MacConkey Agar
MLT	Medisch LaboratoriumTechnoloog
MRSA	Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
SS	Salmonella-Shigella Agar
TAT	Turn-around time
TLA	Total Laboratory Automation
TSB	Tryptic Soy Broth
VRE	Vancomycin Resistant Enterococci
XLD	Xylose Lysine Deoxycholate Agar

I. Introductie

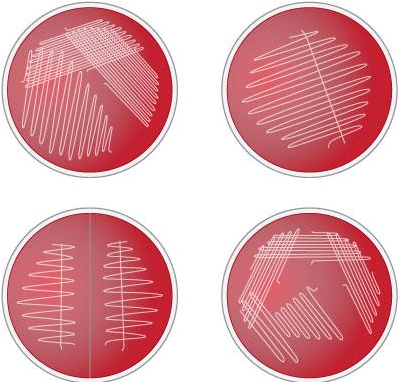
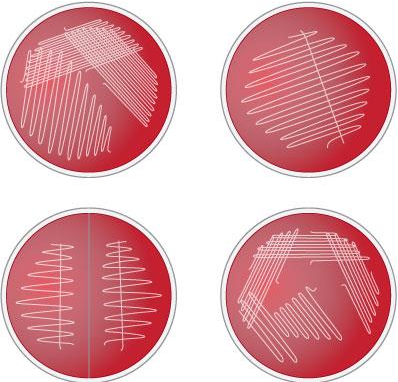
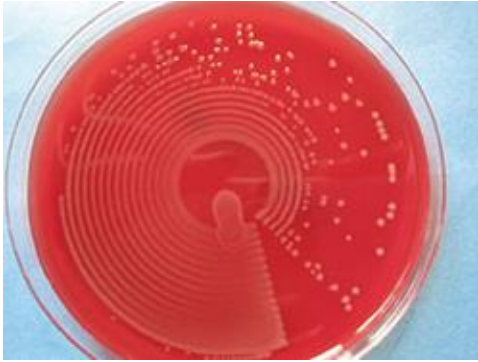
Automatisatie van microbiologie blijft een moeilijke keuze en is alles behalve evident. Microbiologie is een ingewikkelde discipline, met verschillende staalsoorten (biopten, respiratoire stalen, bloed, vreemde materialen...), verschillende containers (wisser, hemoculturen flessen, steriele potjes ...) en een aantal specifieke werkwijzen wat enting en incubatie betreft^{9,13,26-28}. Er zijn ook bepaalde stalen die waarschijnlijk nooit automatiseerbaar zullen worden (stalen van lage volumes, katheters, biopt, ...) en waarvoor dus conventionele methoden de standaardpraktijk zouden blijven^{6,10,11}. Waarschijnlijk is het belangrijkste argument wat de keuze voor of tegen automatisatie betreft echter de hoge kost voor het laboratorium. Kostenefficiëntie studies zijn echt nodig en moeten wel ook rekening houden met de onderhoudskosten, de eventuele verbouwingswerken en ook met de back-up organisatie²⁹. In de literatuur is het wel beschreven dat deze systemen, om rendabel te worden, voldoende gebruikt moeten worden met meestal overdag-en overnachtgebruik^{6,7,13}.

Sommige mensen vrezen ook dat hun ervaring met bijvoorbeeld biochemische testen of typische karakteristieken van bepaalde kiemen (geur, aspect...) met deze gesofisticeerde systemen verloren gaat²⁹.

De firma's geven toe dat we nog in een heel vroege fase van de ontwikkeling van deze systemen zijn. Verdere verbeteringen zijn nog noodzakelijk en de firma's bieden voorlopig modulaire systemen aan, met een zekere flexibiliteit zodat het laboratorium nog de mogelijkheid heeft om het systeem aan te passen aan zijn eigen noden in de toekomst^{3,13,30}.

II. Overzicht van de verschillende TLA op de markt

Tot voor kort waren er wel drie TLA op de markt of nog in ontwikkeling: BD Kiestra TLA (BD Kiestra BV, Drachten, Nederlands), FMLA - *Full Microbiology Laboratory Automation* - (bioMérieux Inc, La Balme, Frankrijk) en WASPLab (Copan Diagnostics, Murriet, CA). Sinds januari 2015 is er echter een overeenkomst tussen Copan® en Biomérieux® gesloten. Biomérieux® verwerft nu de distributierechten voor de Copan® producten wat automatisatie van microbiologie (WASP en WASPLab systemen) betreft. Informatie en eigenschappen van de verschillende systemen zijn terug te vinden in *Tabel 1*. Een snelle evolutie van deze systemen is te verwachten in de komende jaren.

	<i>Kiestra TLA</i>	<i>Copan WASP Lab</i>	<i>FMLA (nog in ontwikkeling)</i>
<i>Pre-analytische fase</i>			
Aanvaardbare staalsoorten	Vloeibare stalen (wissers) en semi automatische methode voor niet vloeibare stalen	Vloeibare stalen (wissers en steriele potjes)	Vloeibare stalen
Labeling	SorterA, BarcodA	✓	
Automatische decapper	✓	✓	No
Aparte module voor uitstrijken en gramkleuring	✓	✓	No
<i>Entingsfase</i>			
Entingsmodule	InoqulA	WASP	Previ Isola
Inoculatie	Pipet (5 tot 250 µL)	Entlus	Pipet (10 tot 18 µL)
Entingstechniek	Magnetische bead Tot 5 platen op hetzelfde moment geënt	Herbruikbare entlus(1-, 10- en 30-µL) (~ 15 000 – 30 000 geënte stalen/entlus)	Applicator
Entpatroon	Meerdere patronen 	Meerdere patronen 	Een patroon 
Biplate	Biplate en aanrijksbodem	Biplate en aanrijksbodem	Biplate
Aantal verschillende bodem (max)	12 tot 48	9	5
Aantal stalen aan boord (max)	288	72	114
Throughput	250-400 platen geënt/uur (120-150 platen geënt/uur op piekmomenten)	130 - 180 platen geënt/uur	180 platen geënt/uur

Failure rate	?	?	?
Mean time to failure	6.2 – 7.5 uur	?	?
Consumables (enten...)	Pipet tips (slechts een keer te gebruiken)		Applicator en pipetten tips (slechts een keer te gebruiken)
Footprint	160 in x 36 in	75 in x 43 in x 75 in	66.5 in x 58.7 in x 35.7 in
Aanrijking en suspensie voor ID en antibiogram			
Aanrijkbodem inoculatie	✓	✓	No
Suspensie voor ID en antibiogram klaar maken		✓	/
Antibiotica schijfjes afzetten	/	✓	/
Incubatie			
Track	✓	✓	✓
Geschakelde incubators	CO ₂ en non CO ₂ ReadA incubators (1150 platen/incubator)	CO ₂ en non CO ₂ incubators	CO ₂ en non CO ₂ incubators – Smart incubator System (SIS)
Veiligheid			
Filter	HEPA filter		HEPA filter
Extra veiligheidsmaatregelen	Automatische decapper	Automatische decapper	/
Middleware			
Middleware	✓	✓	Myla
Digital imaging analysis	✓	✓	✓
Automatische verwijdering van negatieve culturen	✓	✓	✓
Automatische aanbrenging van kolonies op MALDI	In ontwikkeling	In ontwikkeling	?
Mogelijkheid om foto's te heroproepen	✓	✓	✓

Tabel 1 - Technische kenmerken en specificaties van de verschillende TLA systemen^{5,11-13,16,17,30-32}

Vraag 1: Zijn coproculturen automatiseerbaar? Wat zou dat vereisen?

a. Pre-analytische fase en huidige praktijk

De voornaamste vereiste van automatisatie is dat de stalen vloeibaar en gehomogeniseerd moeten worden³³. Als stoelgang op een automatisch enttoestel ingezet werd, zou er heel waarschijnlijk een pipetering error gebeuren omdat de stalen echt vloeibaar moeten zijn³⁴. Er moet dus nagedacht worden over hoe de stalen afgenomen ofwel voorbereid zullen worden. Theoretisch zou het afnemen van rectale wissers voor het onderzoek van enteropathogenen de meest gemakkelijke oplossing zijn. Wissers kunnen namelijk rechtstreeks op het toestel ingezet worden zonder pre-analytische behandeling, maar deze keuze roep meerdere vragen op: zijn resultaten van faecesculturen met wissers vergelijkbaar met die van een standaard stoelgang? Zijn wissers een betrouwbare methode om enteropathogenen op te sporen? Is dat, voor de verschillende enteropathogenen even gevoelig als de gouden standaardmethode?

Hieronder worden twee interessante studies met een rechtstreekse vergelijking tussen resultaten met rectale swab en resultaten met “standaard” stoelgang besproken. In de studie van Rishmawi et al.³⁵ werden 198 gepaarde stalen (stoelgang *versus* BD Culture Swab Max[®]) van kinderen van 1 week tot 10 jaar oud geïncubeerd. Op de 198 stalen waren er 51 (26 %) stalen die positief uitkwamen voor enteropathogenen onderzoek. Beide methoden waren concordant voor 49 stalen en slechts 2 stalen waren discordant voor *Salmonella* species (een slechts teruggevonden met de BD Culture Swab Max[®] en de andere slechts teruggevonden met de stoelgang methode). Die twee waren alleen terug te vinden na aanrijking op Seleniet wat de indruk geeft dat het inoculum waarschijnlijk laag zou zijn. Kotton et al.³⁶ hebben ook een studie gepubliceerd over detectie van *Salmonella typhimurium* in stoelgang en in rectale swabs. In deze studie waren 155 gepaarde stalen (stoelgang *versus* Dacron swab in Cary-Blair medium) geïncubeerd met een berekende sensitiviteit van 64 % en specificiteit van 90 % van rectale swab ten opzichte van standaard stoelgangcultuur.

Het gebruik van rectale swab heeft wel een aantal voordelen, ze kunnen onder andere gemakkelijk op een enttoestel ingezet worden. Ze bieden ook een oplossing aan in enkele gevallen waarin stoelgang moeilijk kan afgenomen worden (zuigelingen bv). Anderzijds hebben deze swabs ook een aantal nadelen. Dat is zeker niet de meest comfortabel afname methode voor de patiënt en heeft ook een meerprijs ten opzichte van een steriel potje. Bovendien is de sensitiviteit voor detectie van enteropathogenen vermoedelijk lager, met ook een

aantal enteropathogenen, in het bijzonder *Campylobacter* en *Shigella*, die moeilijk via eswab op kamertemperatuur kunnen teruggevonden worden.³⁵⁻³⁹

Cultuur op een stoelgang blijft dus de gouden standaard⁴⁰, maar heeft wel een belangrijk nadeel, de stalen moeten namelijk eerst vloeibaar gemaakt worden. Er is dus een extra stap op gebied van voorbereiding vereist. In de meeste publicaties wordt een bepaalde hoeveelheid faeces in suspensie gebracht met fysiologische zoutoplossing (0,9 % of 0,45 % NaCl) en gehomogeniseerd a.d.h.v. de vortex, voor het staal ingezet wordt op het toestel^{34,41,42}.

Het is ook van belang om het entschema van coproculturen te herevalueren⁴³. Inderdaad is het aantal agarplaten dat wordt aangeboden aan de TLA een belangrijke parameter in de workflow. In onze huidige praktijk in UZ Leuven worden, voor een routine coprocultuur, twee vloeibare aanrijkingsbodems (Seleniet en Rappaport met overenting op de tweede dag op Xld en BGA) en 4 selectieve cultuurmedia (Cin, McC, Xld, Campylo) geënt. Cin, McC en Xld worden geënt met weinig faeces en er wordt een noot faeces in Seleniet gelegd. Voor *Campylobacter*-en Rappaport aanrijkingsbodems, wordt een suspensie van faeces in TSB (1 entoog materiaal in 1 mL TSB) voorbereid en daarna massief geënt met een wisser op *Campylobacter* agar en 1 druppel van deze suspensie wordt gebruikt voor de inoculatie van de Rappaport bodem.

UZ Leuven	Garcia	Cumitech
Seleniet	Bloedagar	Bloedagar
Rappaport	McC	McC of EMB
McC	HEK/XLD/Chromagar	HEK/XLD
XLD	Salmonella/SS	Aanrijking
Cin	Seleniet of GN Broth	<i>Campylobacter</i>
Campylo		

Tabel 2 – Entschema van UZ Leuven voor coproculturen en richtlijnen volgens Cumitech en Garcia^{44,45}

Vroeger werd er al een CAT voorgesteld door MA Dievoet in verband met optimalisatie van entbodems voor automatische inoculatie⁴⁶. Over 2013 en 2014 had ze de verschillende positieve coproculturen nagekeken samen met een bijzondere aandacht voor de bodems waarop de verschillende enteropathogenen gekweekt werden. Ze had ook de entschema van UZ Leuven voor coproculturen met de richtlijnen van Garcia en Cumitech vergeleken (*Tabel 2*). Op basis van haar studie worden een aantal suggesties gedaan. Zo heeft enting van een BGA geen meerwaarde ten opzichte van de XLD wat betreft de detectie van *Salmonella spp*⁴⁷.

Inderdaad werden de positieve coproculturen met Salmonella allemaal op XLD gekweekt hetzij op dag 1 of op dag 2 na overenting van de Seleniet aanrijkingsbodem. De BGA kan dus gemakkelijk afgeschaft worden samen met de vloeibare Rappaport bodem. Er was ook discussie over de CIN bodem maar zijn belang is nog niet totaal verklaard. Er waren een aantal *Aeromonas spp* (21 isolaten) en *Yersinia spp* (2 pathogene en 3 niet pathogene isolaten) die alleen op Cin waren gegroeid. De klinische relevantie van *Aeromonas spp* is echter niet duidelijk. Deze zijn niet altijd met diarree geassocieerd en kunnen wel een bewijs zijn van een tijdelijke kolonisatie. Dat is de reden waarom het meestal aangeraden wordt om alleen *Aeromonas spp* te rapporteren bij massieve groei of indien een hoog aantal kolonies^{44,48}.

Dankzij deze studie, kunnen we het aantal platen aangeboden aan de TLA al met de afschaf van de Rappaport en de BGA beperken.

Referentie	Aantal stalen (n)	Enting toestel	Entschema	Resultaten
Zimmerman et al., 2010 ⁴¹	Niet vermeld	Previ Isola	1g faeces in 1,5 mL 0,45% NaCl COL, XLD, Yersinia, Campylobacter, Seleniet	Zelfde gevoeligheid van beide methoden met een vergelijkbare detectie van enteropathogenen Geen cross contaminatie Vermindering van 46 % van hands-on-time Tijdwinst van ongeveer 5 minuten per 15 faeces stalen Gestandaardiseerde enting met betere isolatie van kolonies in 48 % van stalen en vergelijkbaar in andere 48 %
Chapin et al., 2012 ³⁴	26	Previ Isola	1g/1mL faeces in 1,8 mL of saline	Vergelijkbaar aantal kolonies ten opzichte van manuele enting maar wel met een extra stap van staalvoorbereiding
Bruno et al., 2011 ¹⁷	199	Previ Isola	Faeces stalen in Cary Blair transport medium	Gestandaardiseerde enting met betere isolatie van kolonies in 58 % van stalen, vergelijkbaar in 26 % en <u>slechter</u> in 17 % (slechter waarschijnlijk omwille van de viscositeit van een aantal stalen)
Rice et al., 2009 ¹²	51	Previ Isola	Niet vermeld	Tijdwinst van 8,35 uur per week voor de coproculturen werkpost
Funke et al., 2009 ⁹	385	Previ-Isola	Niet vermeld	Zelfde gevoeligheid van beide methoden voor Campylobacter Slechtere gevoeligheid van Previ Isola ten opzichte van manuele enting voor de detectie van Salmonella spp (86,4 % gedetecteerd versus 79,5 %)

Tabel 3 – Literatuur over automatisatie van coproculturen

Er zijn slechts enkele publicaties, meestal posters op congres, die resultaten aantonen wat betreft automatische enting van coproculturen. Deze vertonen meestal een vergelijkbare detectie van enteropathogenen met een betere isolatie van kolonies samen met een significante tijdswinst voor het laboratorium^{6,49} (Tabel 3). De

voorbereiding van het staal lijkt mij een kritische stap om een gelijkwaardige gevoeligheid vast te stellen. Een belangrijke opmerking zou zijn dat er alleen studies met Previ Isola enttoestel beschikbaar zijn en er is geen evaluatie van coproculturen op andere toestellen terug te vinden in de literatuur. Er is ook voorlopig nog geen studie beschikbaar over coproculturen op een TLA.

a. Post-analytische fase

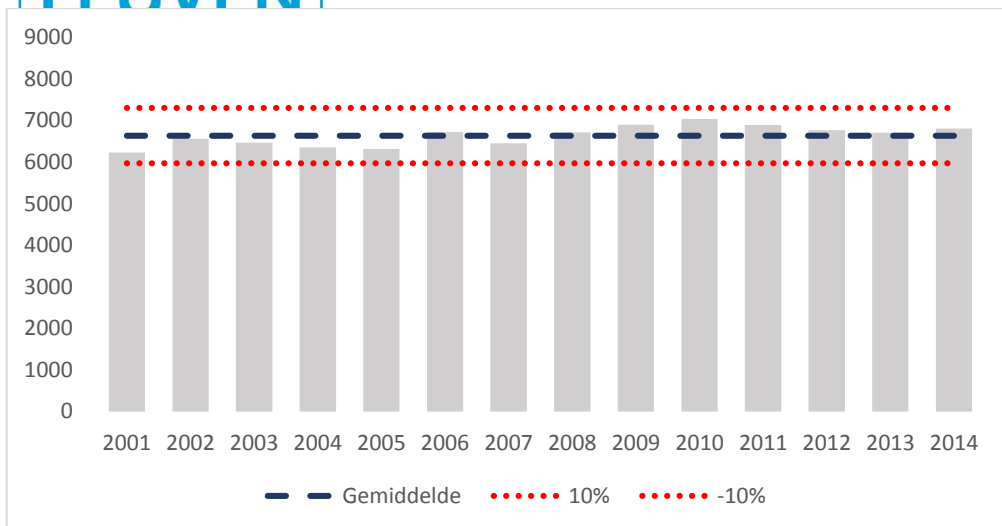
De verschillende TLA toestellen zijn gekoppeld met middleware die de mogelijkheid biedt om het hele staalproces op te volgen met een zekere traceerbaarheid, wat best past bij de eisen van accreditatie^{2,29,50}. Deze middleware kan ook communiceren met het LIS – *Laboratory Information System* – en kan, bij voorbeeld, de nodige informatie over de patiënt oproepen. Via de middleware worden de resultaten automatisch in het LIS doorgestuurd zonder risico op het ingeven van fouten bijvoorbeeld. De connectie tussen het huidige LIS en de middleware blijkt een kritische factor te zijn in de keuze van een TLA^{11,22,51}.

I. Potentiële impact voor het laboratorium

Vraag 2: Zou automatisatie van coproculturen een meerwaarde hebben vanuit het laboratorium standpunt ten opzichte van de conventionele methoden in microbiologie?

Coproculturen is een werkpost met een heel laag rendement. Van de 6806 stalen die in 2014 in het laboratorium voor “klassieke” faeces cultuur werden ontvangen, werden 221 stalen met enteropathogenen gekweekt (rendement van 3,25 %) ^{40,52,53}. Dagelijks krijgen we ongeveer 18 faeces stalen voor culturen. Volgens literatuur kunnen we, met een enttoestel, een tijdwinst van 5 minuten per 15 faeces stalen verwachten⁴¹. Met 18 faeces stalen per dag is de meerwaarde dus echt beperkt. Bovendien moet deze tijdwinst verder bevestigd worden met een vergelijkingsstudie tussen ons eigen huidige enschema en een potentiële TLA.

In de meeste laboratoria, is faeces cultuur onwaarschijnlijk de werkpost met de grootste bijdrage aan de workload. Van het totaal aantal toegekomen stalen in het microbiologie laboratorium voor cultuur per jaar, is er in slechts 3 % een aanvraag voor coprocultuur. Bovendien werd, over de laatste 10 jaren, geen significante toename in het aantal stalen gekregen in het laboratorium voor coproculturen weerhouden.



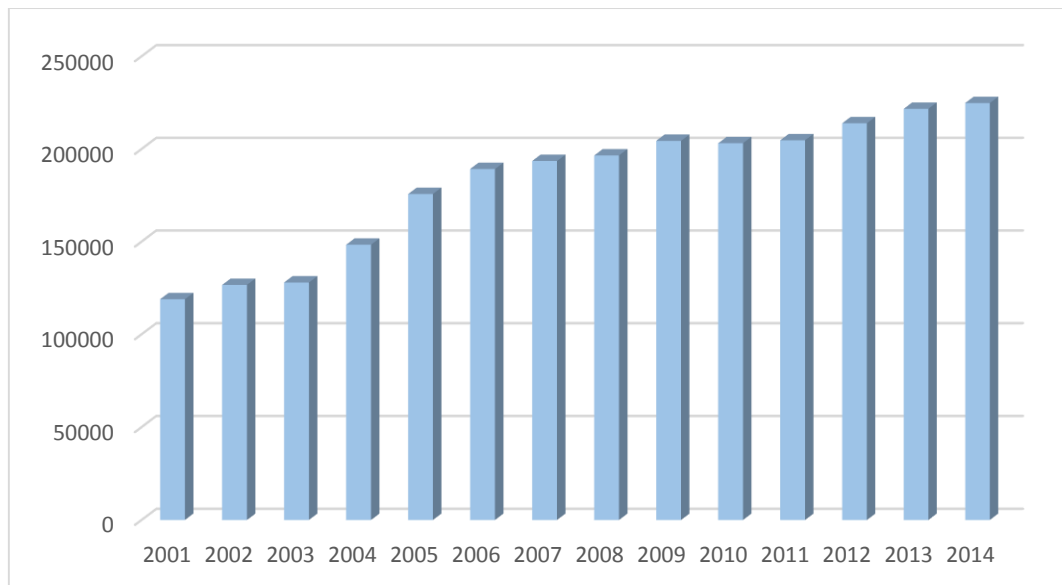
Figuur 2 – Evolutie van het aantal stalen gekregen per jaar in het microbiologie laboratorium voor coproculturen tussen 2001 en 2014

De impact op het workload lijkt mij dus beperkt. Automatisatie van coproculturen zou ook een validatie met een vergelijking van de resultaten met de TLA en met onze huidige praktijk vereisen. Met zo'n laag rendement van de coproculturen, is dat niet zo gemakkelijk om genoeg stalen te hebben voor een echte studie. Bovendien moeten we anderzijds het toestel valideren (carry over, reproduceerbaarheid, ...) maar we moeten ook kunnen aantonen dat het resultaat hetzelfde is als dat met een standaard praktijk. Bijvoorbeeld, gebruiken we voorlopig een TSB suspensie met faeces voor een massieve enting van de Campylobacter platen. Er zijn nog geen studies in de literatuur die een vergelijking met deze methode en een enttoestel toonden. Is dat even gevoelig? Dat moet verder bevestigd worden. Er zijn nog een aantal testen voor de faeces die off-line zouden blijven, met bijvoorbeeld de GDH antigenen en toxine voor de Clostridium, de Giardia sneltest, de parasieten... Misschien is automatisatie van coproculturen dus een arbeidsintensief project met vermoedelijk een zeer beperkte meerwaarde voor het laboratorium. Echter blijft het project van automatisatie interessant en veelbelovend, met waarschijnlijk een grotere impact op het workload op andere werkposten.

Vraag 3: Zou automatisatie van varia een meerwaarde hebben vanuit het laboratorium standpunt ten opzichte van de conventionele methoden in microbiologie?

De grootste impact van een TLA zou te verwachten zijn op andere werkposten. We hebben dus de statistieken van het laboratorium bekeken. Tussen 2001 en 2014 is er een geschatte toename van 89 % in het aantal stalen gekregen voor cultuur (faeces, urine, varia en respiratoire stalen) in het microbiologie laboratorium. In 2001

werden 118 945 stalen voor cultuur ontvangen terwijl er in 2014 224 789 aanvragen voor cultuur werden ingezonden.

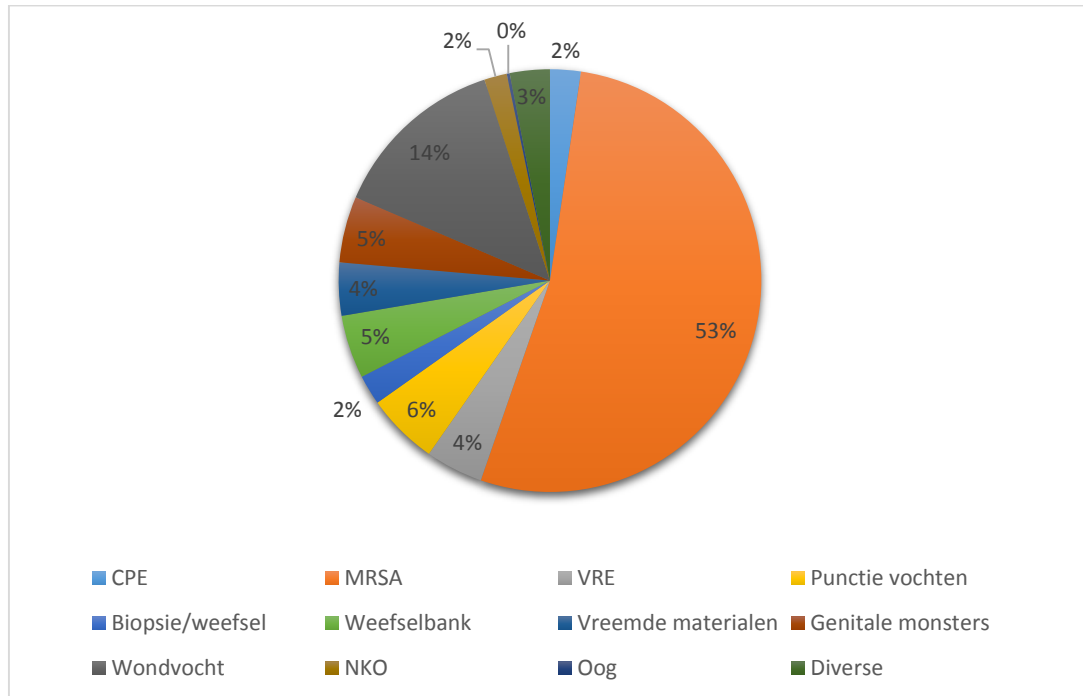


Figuur 3 – Evolutie van het aantal stalen gekregen per jaar op de dienst laboratorium geneeskunde voor cultuur (faeces, urine, respiratoire stalen en varia) tussen 2001 en 2014

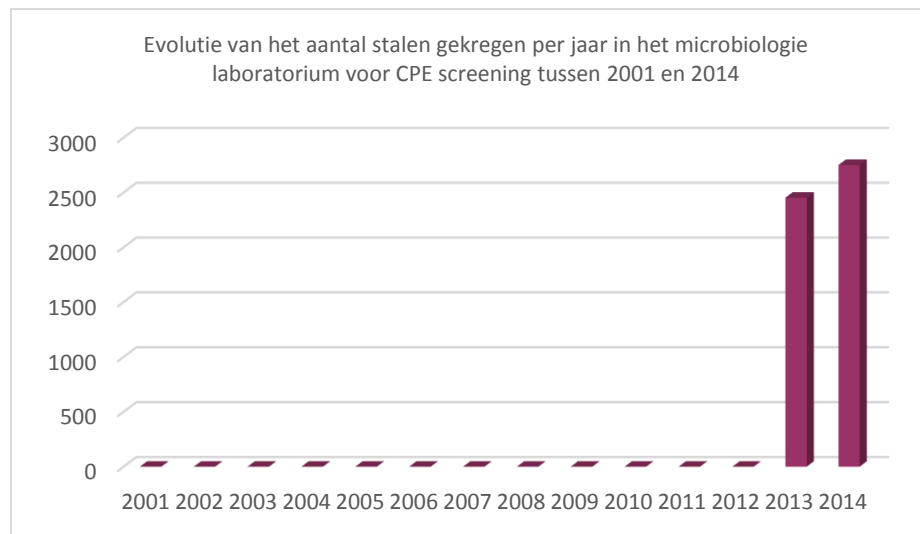
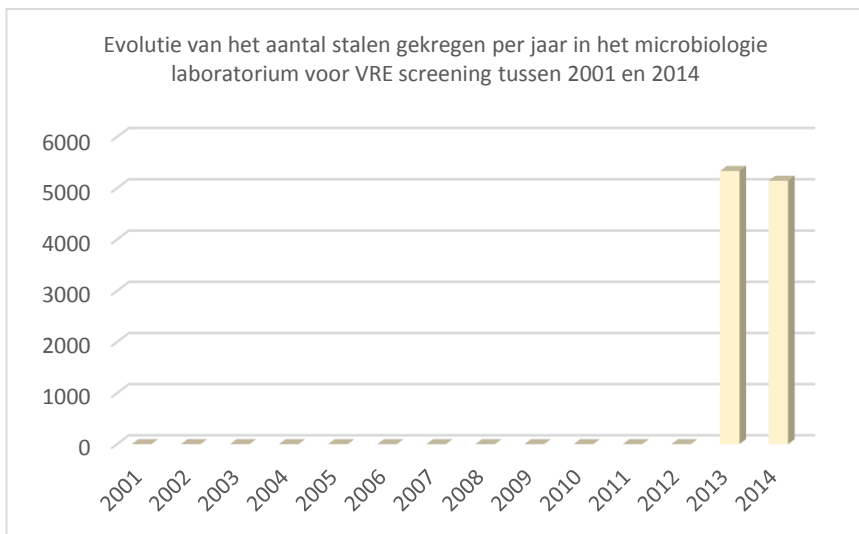
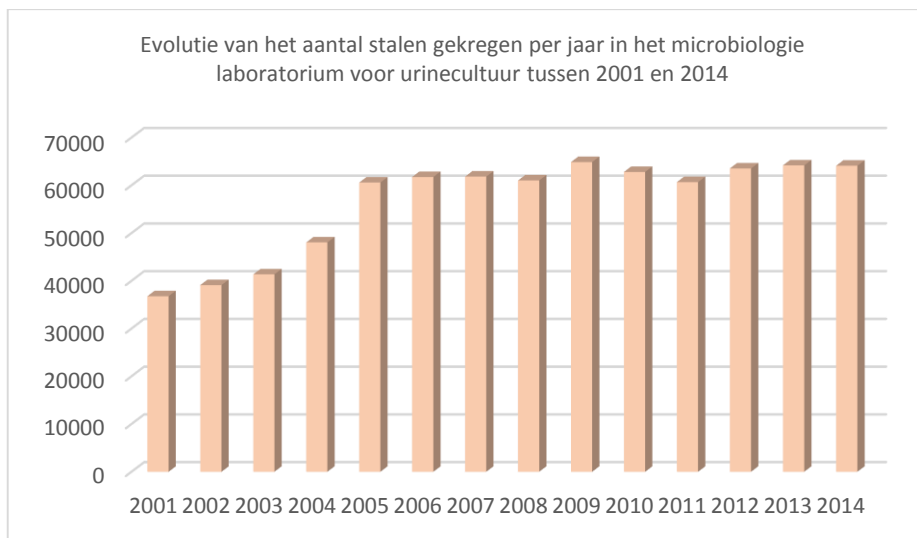
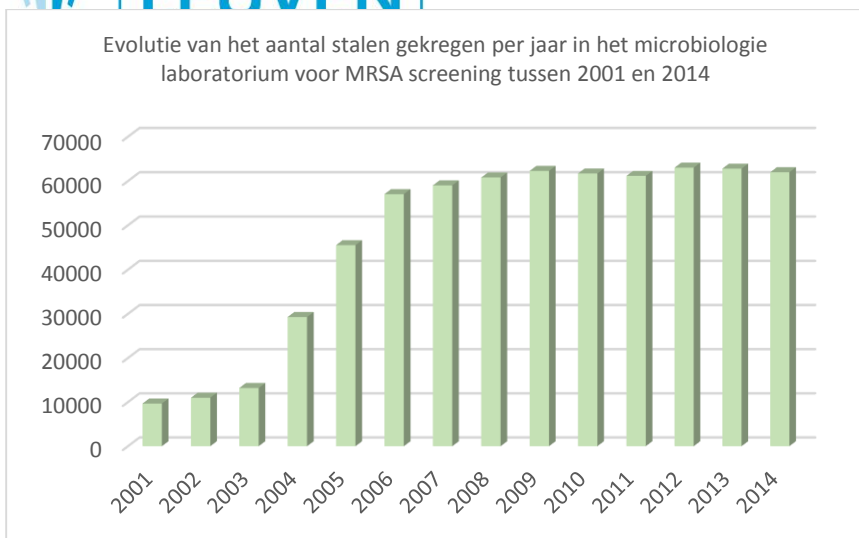
De stalen worden verdeeld tussen de verschillende werkposten van microbiologie, met het grootste aantal voor de varia werkpost (62,1 %), gevolgd door urine werkpost (28,5 %), respiratoire stalen (6,4 %) en ten slotte coproculturen (3 %). Varia werkpost bevat verschillende soorten stalen: MRSA screening, VRE screening, CPE screening, wondvocht, vagina, diverse vochten, katheters, biopten... 50 % van de varia stalen die in het laboratorium van microbiologie van UZ Leuven worden ontvangen, zijn beperkt tot surveillance kweken (MRSA, CPE, VRE), met tegenwoordig een verhoogde aandacht voor preventie en beheersing van infecties (*Figuur 4*).

Het grootste voordeel van de varia werkpost is dat er een aantal stalen zijn die op wissers zijn afgenomen (MRSA, CPE, VRE, vagina...) en die kunnen dus rechtstreeks op een TLA ingezet worden, zonder verdere pre-analytische behandeling. Urinestalen zijn ook gemakkelijk automatiseerbaar en vereisen ook geen speciale behandeling. Met urine, MRSA, CPE en VRE screening, zou dat al 60 % van ons werkvolume dat geautomatiseerd kunnen worden (*Figuur 5*). De genitale monsters (vagina, cervix, urethra) zijn ook gemakkelijk automatiseerbaar aangezien ze op wissers afgenomen worden. Over 2014 waren 5925 genitale monsters op de dienst laboratorium geneeskunde toegekomen (ongeveer 16 stalen per dag). Dat zou interessanter zijn om

deze stalen te automatiseren ten opzichte van de faeces stalen. Inderdaad, is er geen stap van voorbereiding vereist, geen extra aanrijkbodem ofwel geen offline sneltest.



Figuur 4 – Overzicht van de verschillende stalen gekregen op de varia werkpost tussen 01/01/2014 en 31/12/2014



Figuur 5 - Overzicht van de evolutie van het aantal stalen gekregen per jaar op de dienst laboratorium geneeskunde voor bepaalde analyses tussen 2001 en 2014

In de literatuur zijn er een aantal publicaties verschenen over de impact van automatisatie voor het laboratorium. Rice et al. toonden dat ze met slechts een automatische enting van urine, swabs en coproculturen, een tijdwinst van 8,35 uur/week hadden¹². Met de Kiestra TLA, verbeterde Bentley zijn TAT voor MRSA screening (van 30 u tot 22 u). Hij had ook een stijging van 4 % van zijn workload terwijl hij 5 minder MLTs had³¹. Met eenzelfde TLA, steeg het LPI – *Laboratory Productivity Index* – van Humphrey et al. van 24,7 tot 63,9 (stijging factor van 2,6)⁵⁴. In de poster van Van Straten et al, is er een stijging van 25 % in LPI beschreven, samen met een verlaging van 33 % in de overuren⁵⁵.

II. Potentiële impact voor de kliniek

Vraag 4: Zou automatisatie van coproculturen een meerwaarde hebben vanuit het klinisch standpunt ten opzichte van de conventionele methoden in microbiologie?

Faeces is niet de werkpost met de grootste impact voor de kliniek. Inderdaad is het bij diarree meestal aangeraden om symptomatisch te behandelen. Meestal is hydratatie samen met een aangepast dieet voldoende. Bij ernstige acute diarree of in aanwezigheid van een risicofactor kan een kortdurende antibioticatherapie nodig zijn, met bijvoorbeeld azithromycine of levofloxacin. We hebben alle dossiers van patiënten met positieve kweek van 1 januari 2014 tot 31 december 2014 nagekeken. Zelfs in geval van duidelijke resistentie voor de antibiotica die was opgestart, was er nooit een impact op de behandeling. Meestal had de patiënt ondertussen een gunstige evolutie en was antibiotica therapie al gestopt.

Toch zou de implementatie bij andere werkposten interessant zijn, met vermoedelijk vlottere en efficiëntere onderzoeken. Artsen zouden dus sneller tot de juiste diagnose of behandeling komen. Echter hebben we nog geen studie over een potentiële impact van een snellere TAT en TLA op het patiënt outcome⁷.

We moeten toch wel toegeven dat de impact van microbiologie op de kliniek soms beperkt is²⁹. Omwille van de traagheid van de conventionele methoden zijn resultaten meestal na meerdere dagen gekend. Ondertussen wordt al een antibioticatherapie opgestart op basis van de evidence-based guidelines⁷. Evenwel zijn er al een aantal publicaties die aantoonden dat de resultaten van het microbiologie laboratorium vaak niet gebruikt werden ofwel soms na meer dan 72 uur nadat ze gekend waren bekeken werden⁵⁶. Een TLA zou theoretisch de mogelijkheid bieden voor resultaten met kortere TAT, maar dat zou geen zin hebben als het geen impact op de kliniek heeft. Dat zou interessant zijn om het hele staalproces van het staal tot resultaten na te kijken, met speciale aandacht wat betreft de communicatie van resultaten met de kliniek.

III. Vooruitzichten

Deze CAT blijft een literatuur onderzoekswerk. In het kader van het automatisatie project zouden waarschijnlijk eerst de urine, MRSA, CPE en VRE stalen geautomatiseerd worden. In een tweede fase kan een praktische evaluatie gebeuren voor faeces stalen en respiratoire stalen⁵⁷. Deze praktische evaluatie met de speciale voorbereiding zou bevestigen of coproculturen echt automatiseerbaar kunnen zijn of niet, en of er een echte toegevoegde waarde voor het laboratorium kan zijn. Op basis van deze CAT, lijkt de impact voor het laboratorium echt beperkt met een minimale meerwaarde. Automatisatie van coproculturen zou een arbeidsintensieve validatie vereisen, evenals een voldoende aantal positieve stalen om de methode te valideren. Waarschijnlijk is automatisatie van andere werkposten (bv genitale monsters van de varia werkpost) interessanter en het zou ook een grotere impact op de behandeling van de patiënt hebben.

To do/ACTIONS

- 1) Praktische evaluatie

Attachment 1 - Query

Analytical Workstation (AWS)	Productname	Number of tests													
		2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001
Faeces	Clostridium difficile snelle PCR	597													
Faeces	Cryptosporidium imm. zonder aanrekening	55													
Faeces	Cryptosporidium immunologisch	22													
Faeces	Cryptosporidium kleuring	63	55	19	24	28	36	21	22	11	161	11		10	
Faeces	EHEC sneltest	77													
Faeces	Faeces kweek	6806	6707	6771	6894	7036	6903	6716	6451	6723	6315	6355	6466	6562	6229
Faeces	GDH Ag / Cl. difficile toxine A & B	5635	5119	5491	5625	5550									
Faeces	Gramkleuring (faeces)	6794	6686	6761	6876	7018	6894	6704	6444	6714	6309	6350	6436	6542	6207
Faeces	Parasieten opzoeken	1828	1780	1977	1969	2075	2046	1918	1724	1941	1807	1778	2111	2326	2327
Faeces	Typering Yersinia	588	487	387	335	281	188	240	218	223	212	239	255	117	
Hemoculturen	Hemocultuur	111942	105337	103931	99886	96731	99158	96782	91596	81969	82337	80706	78603	79798	70482
Antibiograms en id. (MAN)	Antibiogram (H. pylori)	15	27	11	9	7									
Antibiograms en id. (MAN)	Antibiogram (MIC gisten) gn aanrek.	254	226	154	117										
Antibiograms en id. (MAN)	Antibiogram (Nocardia)	0	1	0											
Antibiograms en id. (MAN)	Antibiogram (aerobe disk maxi)	4913	3011	2875	2639	2944	2747	3035	3108	3449	2484	2836	2858	2808	1563
Antibiograms en id. (MAN)	Antibiogram (aerobe disk mini)	8186	8829	8814	8228	7693	8125	7604	7283	6567	4706	4860	4788	4516	5219
Antibiograms en id. (MAN)	Antibiogram (anaerobe)	649	622	516	352	411	252	298	361	411	298	357	352	306	240
Antibiograms en id. (MAN)	Beta lactamase	17	6	30	26	249	671	629	609	641	654	671	705	700	900
Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie (anaeroben)	1216	1196	1185	1048	1244	892	974	1069	1130	867	933	831	804	752
Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie (gisten NIET Can albicans)	1378	1309	1335	1432	1511	1330	1217	922	1010	2097	1992	1937	2041	2005
Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie Candida albicans	3201	2828	2909	2537	2495	2666	2647	2515	2856	5283	4863	4915	5247	4929

Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie gekweekte fungus	226	116												
Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie gram negatieve staven	25689	23840	23351	23336	22720	22976	24462	23806	23152	23040	23606	21545	20330	17146
Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie overige	13691	13693	13070	12079	10772	10596	10423	10118	10149	9100	9166	8958	8493	7776
Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie schimmels	1295	1158	1361	1256	1231	1261	1232	1271	1202	1296	1288	1311	1135	1061
Antibiograms en id. (MAN)	Identificatie staphylococcen	17103	17403	17730	17673	16115	17125	16780	16884	16926	18151	18102	18567	19574	15446
Antibiograms en id. (MAN)	MIC bepaling	1593	1983	1867	1643	1466	1218	1078	837	848	678	780	764	526	554
Antibiograms en id. (MAN)	MIC bepaling (gisten en schimmels)	1412	1178	885	604	332	67	46	39	46	43	60			
Antibiograms en id. (MAN)	MRSA latex screening	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1	143
Vitek	Antibiogram (Vitek)	29717	29770	29852	29295	27986	29494	30281	29572	29194	30185	30384	28317	26870	12132
Referentiecentrum	Typering Pneumokok	1300	1841	1779	2019	2042	2134	1919	1763	1597	1690	1803	1858	595	
Mycobacterien	Antibiogram (Mycobacterien)	90	96	66	82	103	96	79	92	78	76	38	19	43	35
Mycobacterien	Auramine kleuring	3849	3940	4271	3732	4135	4265	4526	4523	4775	4616	4580	4150	3917	3902
Mycobacterien	Auramine kleuring op pos. cultuur	780	905	777	854	937	1067								
Mycobacterien	BK kweek	3979	4124	4378	3856	4391	4425	4646	4607	4533	4861	4531	3847	4193	4146
Mycobacterien	Gramkleuring op pos. cultuur	780	905	777	854	938	1066								
Mycobacterien	Identificatie (M. tuberculosis)	81	145	108	106	117	151	108	120	141	185	223	82	160	130
Mycobacterien	Identificatie (Mycob.andere dan M.tuber)	49	74	49	53	95	50	76	59	62	93	59	46	54	40
Respiratoire specimens	Gramkleuring (respiratoir specimen)	12531	12141	12779	12268	13136	13863	14148	13849	13352	13581	13521	16281	17735	14236
Respiratoire specimens	Kwantitatieve kweek endotrach. aspiraata	0	0	1	1	20	166	156	31	6	2	4		40	
Respiratoire specimens	Legionella	71	65	91	80	61	94	61	62	111	136	171	194	203	236
Respiratoire specimens	Respiratoir specimen cultuur (BAL)	1955	1961	2150	1904	1933	1814	1661	1398	1319	1380	1252	1330	1292	1235
Respiratoire specimens	Respiratoir specimen cultuur (sputum&ba)	12347	11723	12214	11980	12596	13399	13683	13662	13165	13379	13404	13866	13520	13404
Urineculturen	Urinecultuur	64106	64175	63525	60673	62790	64873	61027	61829	61736	60583	48049	41351	39099	36762
Urineculturen	Variacultuur (blaassondetip, prost. v.)	0	0	0	0	0	2	16	28	32	27	54	107	96	268

Bacteriologie andere	Acanthamoeba	28	30	23	37	20	14	26	26	37	27	31	26	22	25
Bacteriologie andere	Cryptococcus Ag detectie +/-	268	280	248	244	288	224	214	322	280	289	300	215	187	192
Bacteriologie andere	Dikke druppel	118	135	137	150	137	107	148	116	131	163	150	160	139	175
Bacteriologie andere	Fungifluor	503	263	15	23	35	45	11	0	0	0	0		1	0
Bacteriologie andere	Kweek van schimmels	18512	17950	16998	13256	11703	10653	10895	10747	11350	10801	11483	9273	8251	7134
Bacteriologie andere	Kweek van schimmels in urine	6	18	7	19	24	12	15	23	11	14	25	40	66	513
Bacteriologie andere	Legionella sneltest (urine)	3	8	8	9	8	19								
Bacteriologie andere	Malaria (sneltest)	107	125	133	147	126	110	120	113	126	141	131	148	147	156
Bacteriologie andere	Streptococcus pneumoniae Ag detectie	12													
Varia culturen	Anaerobe cultuur	5869	5673	5131	4685	3032	1750	606	105	99	85	120			
Varia culturen	CPE screening	2750	2452												
Varia culturen	Enterovirus snelle PCR (CSV) (gn. aanr.)	9													
Varia culturen	Gramkleuring (andere)	16589	15693	15983	13206	12042	11523	10882	10766	10406	10523	11084	13250	15440	11891
Varia culturen	MRSA PCR neus/keel/perineum	2184	1157	756	567	516	255								
Varia culturen	MRSA screening neus/keel/perineum	61975	62788	63012	61148	61696	62277	60793	59012	57031	45517	29271	13185	10981	9662
Varia culturen	Myc.tuberculosis/Rifampicine(snelle PCR)	22	20												
Varia culturen	Opzoeken van Helicobacter pylori	34	52	40	23	12									
Varia culturen	Opzoeken van Pseudomonas aeruginosa	4	6	5	10	6	3	13	16	4	0	20		33	6
Varia culturen	Opzoeken van Staf aureus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		442	1141
Varia culturen	VRE PCR kwalitatief	124													
Varia culturen	VRE screening	5142	5353												
Varia culturen	Variacultuur (EPS)	8	19	14	18	10	12	11	5	3	10	9	8	17	12
Varia culturen	Variacultuur (SAM/SDD)	2592	2753	2459	2549	3094	2709	2308	2299	1986	2337	2561	2727	2678	2190
Varia culturen	Variacultuur (ascites/peritoneaalvocht)	1277	883	1076	850	860	833	980	900	979	862	933	805	884	768
Varia culturen	Variacultuur (biopsie/weefsel)	2673	2594	2565	2313	2022	1785	1823	1811	2077	2009	1854	1852	1830	1635
Varia culturen	Variacultuur (blaassondetip)	54	52	84	97	88	85	95	102	133	170	222	239	216	140
Varia culturen	Variacultuur (bloedbaan-katheter tip)	2213	2045	2097	1925	1782	1843	1812	1911	1839	1953	2004	1879	2148	2554
Varia culturen	Variacultuur (celcultuurmedium)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	128	64	
Varia culturen	Variacultuur (cervix)	128	88	129	165	168	153	219	249	366	444	392	267	425	656

Varia culturen	Variacultuur (divers materiaal)	277	214	238	235	318	399	326	361	553	829	747	723	806	807
Varia culturen	Variacultuur (diverse punctievochten)	324	331	438	438	340	401	465	505	453	378	373	335	281	371
Varia culturen	Variacultuur (diversen)	943	585	663	773	1241	1583	2077	2247	2050	1626	1472	1671	2273	2632
Varia culturen	Variacultuur (drainagevocht)	0	0	1	0	3	3	1	3	2	5	11	19	17	3530
Varia culturen	Variacultuur (gewrichtsvocht)	1059	1101	1057	874	812	832	835	714	697	604	594	635	534	485
Varia culturen	Variacultuur (keel)	1235	1179	1227	1212	1311	1546	1102	1083	1134	1341	1344	1258	1367	1697
Varia culturen	Variacultuur (lumbaal vocht)	1402	1395	1415	1369	1394	1500	1420	1654	1470	1288	1409	1513	1363	1520
Varia culturen	Variacultuur (neus / nasofaryngaal asp.)	479	497	444	641	726	781	941	627	557	670	739	602	588	842
Varia culturen	Variacultuur (oog)	265	282	235	361	387	386	402	453	352	277	335	367	333	386
Varia culturen	Variacultuur (oor)	284	277	240	254	297	302	221	178	166	197	158	103	111	144
Varia culturen	Variacultuur (operatieveld)	5	4	12	22	16	19	10	14	32	40	66	94	142	127
Varia culturen	Variacultuur (pericardvocht)	53	46	36	43	43	44	49	51	52	50	46	27	56	53
Varia culturen	Variacultuur (pleuravocht)	1022	980	1117	1088	959	1000	925	1010	975	923	827	916	956	773
Varia culturen	Variacultuur (redon/draintip)	877	828	809	838	775	842	874	1104	1269	1092	1045	1095	1281	1279
Varia culturen	Variacultuur (redonvocht)	834	976	1209	1399	1446	1856	1980	1733	1478	1405	1374	1868	2228	1873
Varia culturen	Variacultuur (sinus)	33	43	44	39	50	39	33	38	55	103	84	115	97	109
Varia culturen	Variacultuur (sperma)	26	30	41	27	41	36	58	52	31	46	68	40	28	13
Varia culturen	Variacultuur (stuit)	3	7	15	14	6	11	8	15	13	14	13		0	
Varia culturen	Variacultuur (subcutaan deel katheter)	1320	1244	1194	1005	848	850	558	547	572	707	935	778	683	649
Varia culturen	Variacultuur (urethra)	29	21	36	55	80	58	70	42	42	43	47	41	45	55
Varia culturen	Variacultuur (vagina)	5742	5469	5342	5050	4635	4709	4480	4450	3760	2759	2724	2903	3041	3457
Varia culturen	Variacultuur (ventrikel vocht)	459	354	410	444	393	404	474	666	745	671	609	777	764	1011
Varia culturen	Variacultuur (weefselbank)	5665	5580	5032	4585	2888	1633	1271	1398	1126	1105	1258	1234	954	906
Varia culturen	Variacultuur (wondvocht / etter)	15836	15123	15261	15386	14864	15094	15229	13986	13608	13812	14268	13295	13337	8827

1. Dumitrescu O, Dauwalder O, Lina G. Present and future automation in bacteriology. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(5): 649-50.
2. Mulatero F, Bonnardel V, Micolaud C. The way forward for fast microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(5): 661-7.
3. Mutters NT. Laboratory automation in clinical microbiology: a quiet revolution. *Austin journal of infectious diseases* 2014; 1 (1): 2.
4. Burnham CA, Dunne WM, Jr., Greub G, Novak SM, Patel R. Automation in the clinical microbiology laboratory. *Clin Chem* 2013; 59(12): 1696-702.
5. Froment P, Marchandin H, Vande Perre P, Lamy B. Automated versus manual sample inoculations in routine clinical microbiology: a performance evaluation of the fully automated Inoqula instrument. *J Clin Microbiol* 2014; 52(3): 796-802.
6. Ledeboer NA, Dallas SD. The automated clinical microbiology laboratory: fact or fantasy? *J Clin Microbiol* 2014; 52(9): 3140-6.
7. Mutters NT, Hodiamont CJ, de Jong MD, Overmeijer HP, van den Boogaard M, Visser CE. Performance of Kiestra total laboratory automation combined with MS in clinical microbiology practice. *Ann Lab Med* 2014; 34(2): 111-7.
8. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M. What does the future hold for clinical microbiology? *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(2): 151-9.
9. Funke G, Kunert T, Barth B, Fulchiron C, Bossy G, Mulatero F. New automated solution for plate streaking: comparative evaluation of the PREVI Isola in a microbiology lab (P887). 19th ECCMID; 2009.
10. Greub G, Prod'hom G. Automation in clinical bacteriology: what system to choose? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(5): 655-60.
11. Bourbeau P. Total Lab Automation in microbiology: much closer than you might think. Annual Meeting of the SouthWestern Association of Clinical Microbiology; 2012.
12. Rice F, Baruch A, . Evaluation of bioMerieux's PREVI Isola, an automated microbiology specimen processor: Improving efficiency and quality of results (C-06-4). 109th Gen Meet Am Soc Microbiol; 2009.
13. Bourbeau PP, Ledeboer NA. Automation in clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2013; 51(6): 1658-65.
14. Collard J, Habib G, Djapo Tiani J, Van Helleputte L, Palumbo H. Optimized integration of new technologies (PREVI® Isola and Vitek® MS) in a microbiology laboratory using the Lean 6 Sigma methodology (P1649). 22nd ECCMID; 2012.
15. Tilton RC, Ryan RW. Evaluation of an automated agar plate streaker. *J Clin Microbiol* 1978; 7(3): 298-304.
16. Froment P, Laudat P, Carrière C, Marchandin H, Vande Perre P, Lamy B. Automated specimen inoculation: what characteristics for what quality and what impact on routine? Experience and comparative study between manual inoculation, Inoqula® (Kiestra) and Wasp/Wasp Lab (Copan/Siemens) (P1686). 23rd ECCMID; 2013
17. Bruno L, Janda W, Villareal R, Nguyen A. Evaluation of bioMerieux PREVI Isola automated plate streaker (P1252). 111th Gen Meet Am Soc Microbiol; 2011.
18. Grazioli V, Leuci A, Deflorio L. Liquid-based microbiology and automation: a new frontier in the management of bacteriology laboratory (P878). 19th ECCMID; 2009.

19. Fontana C, Favaro M, Favalli C. How liquid based microbiology can change the workflow in the microbiology laboratories (P1648). 22nd ECCMID; 2012.
20. Jones H. Evaluation of manual versus automated plate spreading techniques (P1645). 22nd ECCMID; 2012.
21. Jones G, Matthews R. An evaluation of an automated system for processing clinical swabs (C169). 108th Gen Meet Am Soc Microbiol; 2008.
22. Matthews S, Deutekom J. The future of diagnostic bacteriology. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(5): 651-4.
23. Steenbergen J, Stalpaert M. Comparison of manual and WASP-automation Gram smear preparation with specimens collected in Eswab (R2761). 23rd ECCMID; 2013.
24. De Montclos H, Verdier I. Performance of the PREVI colour Gram automated staining system (P889). 19th ECCMID; 2009.
25. Fournier PE, Drancourt M, Colson P, Rolain JM, La Scola B, Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11(8): 574-85.
26. Safwat N. Automation and beyond: improving efficiency in the pathway from collection to care. *MLO Med Lab Obs* 2013; 45(1): 18, 20-1.
27. Costello M. Automation in clinical microbiology – Who would of thought ? ISM; 2013.
28. Lina G. Full automation in bacteriology: Present and future ? 22nd ECCMID; 2012.
29. Croxatto A. Automation in bacteriology – Advantages and limitations of the different full lab automated systems for bacteriology. 24th ECCMID; 2014
30. Buchan BW, Ledebor NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(4): 783-822.
31. Bentley N. Automating the bacteriology laboratory (P1792). 21th ECCMID; 2011.
32. Novak SM, Marlowe EM. Automation in the clinical microbiology laboratory. *Clin Lab Med* 2013; 33(3): 567-88.
33. Khan K, Laughlin J. An investigation of suitability of liquid transport medium for recovery of enteric pathogens from faecal specimens (R2632). 22nd ECCMID; 2012
34. Chapin K, Andrea S, Andrade M, Tellier L. Solutions for implementation of the automated PREVI Isola plating instrument in the clinical laboratory (P733). 112th Gen Meet Am Soc Microbiol; 2012
35. Rishmawi N, Ghneim R, Kattan R, et al. Survival of fastidious and nonfastidious aerobic bacteria in three bacterial transport swab systems. *J Clin Microbiol* 2007; 45(4): 1278-83.
36. Kotton CN, Lankowski AJ, Hohmann EL. Comparison of rectal swabs with fecal cultures for detection of *Salmonella typhimurium* in adult volunteers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56(2): 123-6.
37. Mischnik A, Mieth M, Busch CJ, Hofer S, Zimmermann S. First evaluation of automated specimen inoculation for wound swab samples by use of the Previ Isola system compared to manual inoculation in a routine laboratory: finding a cost-effective and accurate approach. *J Clin Microbiol* 2012; 50(8): 2732-6.
38. Bonten MJ, Nathan C, Weinstein RA. Recovery of nosocomial fecal flora from frozen stool specimens and rectal swabs: comparison of preservatives for epidemiological studies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 27(4): 103-6.

39. Khan K, Laughlin J. An investigation of the suitability of liquid transport medium for recovery of enteric pathogens from faecal specimens. 22nd ECCMID. London; 2012.
40. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3): 331-51.
41. Zimmermann S, Trampe M. Comparative evaluation for automated plate streaking on stool sample using Previ Isola® (P1764). 20th ECCMID; 2010.
42. Knobloch J. Efficiency of an automated streaking system for bacteriological diagnostics (P1795). 21th ECCMID; 2011.
43. Le Guern R, Loiez C, Grandbastien B, Courcol R, Wallet F. Performance of stool cultures before and after a 3-day hospitalization: fewer cultures, better for patients and for money. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77(1): 5-7.
44. Gilligan PH, Janda J.M., Carmali M.A., Miller J.M. Cumitech 12A, Laboratory diagnosis of bacterial diarrhea.: Coordinating ed., F.S. Nolte. ASM Press, Washington, D.C.; 1992.
45. Garcia L., al. Clinical Microbiology Procedures Handbook; 2007.
46. van Dievoet M. Optimalisatie van entbodems voor automatische inoculatie CAT UZ Leuven; 2013-2014.
47. Kelly S, Cormican M, Parke L, Corbett-Feeney G, Flynn J. Cost-effective methods for isolation of *Salmonella enterica* in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10): 3369.
48. Verhaegen J, Lagrou K, Vandeven J, Pyckavet M. Medische microbiologie voor laboratoriumtechnologen, deel 2.; 2013.
49. Verhoef-Verhage E, van Boxel A, van de Wijdeven M. The PREVI Isola system for automated streaking of patient materials (P890). 19th ECCMID; 2009.
50. Nagar-Anthal K. Microbiology labs turn to automation... but is automation alone enough? *MLO Med Lab Obs* 2012; 44(6): 24.
51. Greub G. IT aspects and laboratory automation. ESCMID Conference on Diagnosing Infectious Diseases : Future and Innovation; 2011.
52. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350(1): 38-47.
53. Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001; 285(3): 313-9.
54. Humphrey G, Malone C, Gough H, Awadel-Kariem F. Experience with Kiestra's Total Lab Automation solution to meet the challenge of universal MRSA screening for Lister Hospital, a large UK district general hospital (P1793). 21th ECCMID; 2011.
55. Van Straten M, de Vries J, Keuren F, Diederens B, Mulder G, Veenendaal D. Changing traditional diagnostic medical bacteriology into a lean-automated workflow (P1762). 20th ECCMID; 2010.
56. Van Eldere J. Clinical microbiology in search of a future. Séminaire de pathologie infectieuse (UCL); 2002.
57. Nebbad-Lechani B, Emirian A, Maillebuau F, et al. New procedure to reduce the time and cost of broncho-pulmonary specimen management using the Previ Isola(R) automated inoculation system. *J Microbiol Methods* 2013; 95(3): 384-8.