

EXPERTISE, DIENSTVERLENING EN KLANTENRELATIES  
KWALITEIT VAN MEDISCHE LABORATORIA

COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE  
COMITE VAN EXPERTEN

EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR  
ANALYSEN KLINISCHE BIOLOGIE

**DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT**  
**MICRO/SERO/PARA**  
**ENQUETE 2013/1**

**Microbiologie**

*Candida tropicalis*

*Escherichia coli*

Huidcommensalen (*S. epidermidis*)

*Staphylococcus aureus*

Zuurvast uitstrijkje: positief

Zuurvast uitstrijkje: negatief

**Parasitologie**

*Wuchereria bancrofti*

**Serologie**

HBV

HCV

RSV-Ag

**WIV-2013/1/Micro/Sero/Para/90**

Expertise, dienstverlening en klantenrelaties  
Kwaliteit van medische laboratoria  
J. Wytsmanstraat, 14  
1050 Brussel | België

<b>COMITE VAN EXPERTEN</b>
----------------------------

WIV (secretariaat)	TEL: 02/642.55.22	FAX: 02/642.56.45
Enquêtecöördinator: Dr. VERNELEN K.	TEL: 02/642.55.29 e-mail: <a href="mailto:kris.vernelen@wiv-isp.be">kris.vernelen@wiv-isp.be</a>	
Vervanger enquêtecöördinator: Dr. CHINA B.	TEL: 02/642.53.85 e-mail: <a href="mailto:bernard.china@wiv-isp.be">bernard.china@wiv-isp.be</a>	

Experten:

Apr. BOEL An	TEL: 053/72.47.85 e-mail: <a href="mailto:an.boel@olvz-aalst.be">an.boel@olvz-aalst.be</a>	FAX: 053/72.45.88
Dr. CLAEYS Geert	TEL: 09/332.36.45 e-mail: <a href="mailto:geert.claeys@ugent.be">geert.claeys@ugent.be</a>	FAX: 09/332.49.85
Dr. DE BEENHOUWER Hans	TEL: 053/72.42.72 e-mail: <a href="mailto:hans.de.beenhouwer@olvz-aalst.be">hans.de.beenhouwer@olvz-aalst.be</a>	FAX: 053/72.45.88
Dr. DE GHELDRE Yves	TEL: 02/340.41.34 e-mail: <a href="mailto:yves.degheldre@chirec.be">yves.degheldre@chirec.be</a>	FAX: 02/340.41.79
Dr. DEDISTE Anne	TEL: 02/535.45.42 e-mail: <a href="mailto:anne_dediste@stpierre-bru.be">anne_dediste@stpierre-bru.be</a>	FAX: /
Dr. DELFORGE Marie-Luce	TEL: 02/555.34.53 e-mail: <a href="mailto:marie-luce.delforge@erasme.ulb.ac.be">marie-luce.delforge@erasme.ulb.ac.be</a>	FAX: 02/555.64.59
Dr. LAGROU Katrien	TEL: 016/34.70.98 e-mail: <a href="mailto:katrien.lagrou@uz.kuleuven.ac.be">katrien.lagrou@uz.kuleuven.ac.be</a>	FAX: 016/34.79.31
Dr. MAGERMAN Koen	TEL: 011/30.97.40 e-mail: <a href="mailto:koen.magerman@jessazh.be">koen.magerman@jessazh.be</a>	FAX: 011/30.97.50
Dr. NAESSENS Anne	TEL: 02/477.50.02 e-mail: <a href="mailto:anne.naessens@uzbrussel.be">anne.naessens@uzbrussel.be</a>	FAX: 02/477.50.15
Dr. PADALKO Elizaveta	TEL: 09/332.21.08 e-mail: <a href="mailto:elizaveta.padalko@uzgent.be">elizaveta.padalko@uzgent.be</a>	FAX: 09/332.49.85
Dr. REYNDERS Marijke	TEL: 050/45.39.27 e-mail: <a href="mailto:marijke.reynders@azsintjan.be">marijke.reynders@azsintjan.be</a>	FAX: 050/45.26.19
Dr. VAN ESBROECK Marjan	TEL: 03/247.64.37 e-mail: <a href="mailto:mvesbroeck@itg.be">mvesbroeck@itg.be</a>	FAX: 03/247.64.40
Dr. VERROKEN Alexia	TEL: 02/764.67.32 e-mail: <a href="mailto:alexia.verroken@uclouvain.be">alexia.verroken@uclouvain.be</a>	FAX: 02/764.69.33
Dr. WOESTYN Sophie	TEL: 056/85.58.85 e-mail: <a href="mailto:sophie.woestyn@skynet.be">sophie.woestyn@skynet.be</a>	FAX: 056/85.58.86

Expertenvergadering: 28/03/2013

**Toestemming verspreiding rapport:** door Kris Vernelen (Enquêtecöördinator) op 25/03/2014



Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:

[http://www.wiv-isp.be/QML/activities/external\\_quality/rapports/\\_nl/rapports\\_annee.htm](http://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports_annee.htm)

## Inhoudstafel

---

I.	Algemene bemerkingen	4
II.	Identificaties	5
	2.1 M/4829 <i>E. coli</i>	5
	2.2 M/ 7164 <i>C. tropicalis</i>	6
	2.3 M/11687 <i>S. aureus</i>	8
	2.4 M/12065 Huidcommensalen	11
III.	Resultaten van de identificaties	13
	3.1 M/4829 <i>E. coli</i>	13
	3.2 M/ 7164 <i>C. tropicalis</i>	14
	3.3 M/11687 <i>S. aureus</i>	15
	3.4 M/12065 Huidcommensalen	16
	3.5 M/11963 en M/12129Zuurvaste uitstrijkjes	17
IV.	Antibiogram	19
	4.1 M/4829 <i>E. coli</i>	19
	4.2 M/11687 <i>S. aureus</i>	27
V.	Parasitologie	37
	5.1 De monsters	37
	5.2 Resultaten voor staal P/5702	38
VI.	Serologie	44
	6.1 HBV	44
	6.1.1 De stalen	44
	6.1.2 De deelnemers	45
	6.1.3 Gebruikte reagentia	47
	6.1.4 Resultaten	50
	6.1.4.1. Staal S/5625	50
	6.1.4.2. Staal IS/6631	53
	6.2 HCV	54
	6.2.1 De stalen	54
	6.2.2 De deelnemers	54
	6.2.3 Gebruikte reagentia	55
	6.2.4 Resultaten	56
	6.2.4.1. Staal S/5625	56
	6.2.4.2. Staal IS/6631	56
	6.3 Interpretatie S/5625 en IS/6631	57
	6.4 Commentaar hepatitis	64
	6.4.1 Hepatitis B virus	64
	6.4.1.1. Staal S/5625	64
	6.4.1.2. Staal IS/6631	68
	6.4.2 Hepatitis C virus	70
	6.4.2.1. Staal S/5625	70
	6.4.2.2. Staal IS/6631	70
	6.5 RSV-Ag	73
	6.5.1 De stalen	73
	6.5.2 De deelnemers	73
	6.5.3 Gebruikte reagentia	73
	6.5.4 Resultaten	74
	6.5.4.1. Staal S/5625	74
	6.5.4.2. Staal IS/6631	74
	6.5.5 Commentaar	75

## I. Algemene bemerkingen

---

Voor de 1<sup>e</sup> evaluatie van het jaar 2013 (enquête 2013/1) werd volgend materiaal verzonden op 14 januari 2013.

**1.1. 4 gelyofiliseerde monsters** voor identificatie en **twee uitstrijkjes** voor zuurvaste kleuring.

Voor 2 monsters werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd.

**1.2. Twee bloeditstrijkjes** voor parasitologisch onderzoek.

**1.3. Twee plasmamonsters** voor de serologie van **HBV** en **HCV** en 2 **stalen** voor de bepaling van het **RSV-Ag**.

### AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg:

1.	Voor identificatie en antibiogram:	163
2.	Voor de zuurvaste kleuring:	105
2.	Voor parasitologie:	172
3.	Voor de serologie:	
	HBV :	165
	HCV :	161
	RSV:	133

Alle stalen gebruikt in de EKE zijn voorafgaandelijk goedgekeurd door de leden van de onderscheiden expertencomités.

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

U kan de overzichten van alle stalen die in de verschillende enquêtes verzonden werden terugvinden op onze website op volgende pagina's:

Bacteriologie:

[https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external\\_quality/nl/microbiologie.htm](https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/nl/microbiologie.htm)

en vervolgens klikt u onder "Codes" op "Overzicht verstuurde kiemen"

Parasitologie:

[https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external\\_quality/nl/parasitologie.htm](https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/nl/parasitologie.htm)

en vervolgens klikt u onder "Codes" op "Overzicht verstuurde parasieten"

Infectieuze serologie:

[https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external\\_quality/nl/inf\\_serologie.htm](https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/nl/inf_serologie.htm)

en vervolgens klikt u op "Lijst van de geëvalueerde parameters"

## II. Identificaties

---

### **2.1 Cultuur M/4829** *Escherichia coli*

Wij verwijzen naar de rapporten van voorgaande enquêtes; de laatste 4 waren: 2012/1 (M/11407), 2011/2 (M/11025), 2009/1 (M/5646), 2008/2 (M/8114).

## **2.2 Cultuur M/7164 Candida tropicalis** (hemocultuur)

De identificatie van de opgestuurde *Candida tropicalis* stam stelde weinig problemen; 94,5% van de laboratoria gaven de correcte species identificatie op. Drie laboratoria antwoordden 'Candida non-albicans' wat aanvaard werd als correct antwoord aangezien deze laboratoria aangaven dat dergelijke stammen in routine worden doorgestuurd voor identificatie. Het antwoord 'Candida species' welke door twee laboratoria werd gegeven kan niet aanvaard worden. Een gist die uit een hemocultuur wordt geïsoleerd moet op species niveau geïdentificeerd worden. Het *Candida* species, dat betrokken is in een infectie, is in belangrijke mate voorspellend voor de gevoeligheid aan antifungale middelen en kan gebruikt worden bij de therapiekeuze in afwachting van de resultaten van een gevoeligheidsbepaling.

Louter op basis van het macroscopisch aspect kon *Rhodotorula rubra* worden uitgesloten als correcte identificatie aangezien deze gist een roze kleur heeft. Microscopisch vormt *Candida tropicalis* pseudohyfen en soms ook echte hyfen. De gist vormt blastoconidia (gistcellen die door knopvorming ontstaan) die alleen liggen of in kleine groepen langs de lange slanke pseudohyfen. Louter of basis van het microscopisch aspect kan een gist niet betrouwbaar worden geïdentificeerd. Er zijn verschillende commerciële systemen beschikbaar waarbij identificatie gebaseerd is op biochemische testen. Daarnaast neemt ook het belang van MALDI-TOF massaspectrometrie toe voor de identificatie van gisten in klinische laboratoria.

Het belang van *Candida tropicalis* als verwekker van invasieve ziekte is geografisch sterk verschillend. In België was het aandeel van dit species in twee surveillanciestudies van fungemieën maximum 7%<sup>1, 2</sup>. *C. tropicalis* is nauw verwant met *Candida albicans* en deelt verschillende pathogeniciteitskenmerken met dit species. *C. tropicalis* is vooral virulent in de neutropene gastheer bij wie de gist vaak hematogeen uitzaait naar verschillende organen<sup>3</sup>.

Primaire resistentie aan fluconazole is zeldzaam en bedraagt niet meer dan 5%. De recente (2012) ESCMID richtlijnen voor de diagnose en de behandeling van *Candida* aandoeningen raden echter een gevoeligheidsbepaling aan voor alle *Candida* isolaten die worden gekweekt uit bloed of een andere diepe locatie.

Katrien Lagrou, 18 maart 2013

## Referenties

---

1. Swinne D, Nolard N, VAN Rooij P, Detandt M. Bloodstream yeast infections: a 15-month survey. *Epidemiol Infect.* 2009 Jul;137(7):1037-40
2. Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, De Rijdt T, Maertens J, Van Wijngaerden E. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Aug;26(8):541-7.
3. Chai LY, Denning DW, Warn P. *Candida tropicalis* in human disease. *Crit Rev Microbiol.* 2010 Nov;36(4):282-98.
4. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:9-18.

### **2.3 Cultuur M/11687 *Staphylococcus aureus***

Aantal deelnemers = 163

Alle laboratoria hebben de stam, die het karakteristieke fenotypische profiel vertoonde, correct geïdentificeerd.

Het antibiogram werd uitgevoerd met verschillende technieken (automaten, diffusie, MIC-bepaling, ...) met voor sommige antibiotica tegenstrijdige resultaten tussen de laboratoria.

De correcte bepaling van de gevoeligheid voor oxacilline is onontbeerlijk om de clinicus te leiden in de therapiekeuze en voor het toepassen van de richtlijnen voor controle en preventie van MRSA door het ziekenhuishygiëne-team (BICS online).

De resistentie tegen oxacilline is te wijten aan een verworven « Penicillin Binding Protein », PBP2a, met een zwakke affiniteit voor beta-lactams. De synthese van het PBP2a wordt gecodeerd door het *mec* gen waarvan drie allotypes (*mecA*, *mecB* en *mecC*) beschreven zijn. Deze genen werden vastgesteld bij verschillende *Staphylococcus* species (*mecA* en *mecC*) en bij *Micrococcus* (*mecB*). Het *mec* gen is gelokaliseerd op een bijkomend fragment van het chromosoom van de stafylokok dat Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*) genoemd wordt en een variabele grootte vertoont tussen 21 en 67 kb. De SCC*mec* cassette is geïntegreerd in één enkele kopie die zich steeds op dezelfde positie op het chromosoom van *S. aureus* bevindt. Momenteel zijn er elf SCC*mec* types beschreven voor deze species.

Het verwerven van het PBP2a leidt tot een kruisresistentie tegen alle beta-lactams met uitzondering van de nieuwe anti-MRSA cefalosporines (ceftaroline, ceftobiprole). Het niveau van fenotypische expressie van de resistentie is variabel. De resistentie kan op een homogene wijze tot expressie gebracht worden, d.w.z. de volledige populatie brengt de resistentie tot expressie, of op een heterogene wijze, waarbij slechts een deel van de populatie (1 bacterie op  $10^4$  tot  $10^7$ ) deze tot expressie brengt. De detectie van de hetero-resistente stammen kan problemen stellen voor de laboratoria.

Volgens de testen die uitgevoerd werden door het referentielaboratorium, vertoonde de stam gebruikt in de EQC een hetero-resistentie tegen oxacilline (MIC = 2-4 mg/l). Deze resistentie werd bevestigd door de aanwezigheid van het *mecA* gen, dat via PCR aangetoond werd.

Slechts 130 (79.8%) laboratoria hebben de low level resistentie correct aangetoond en gerapporteerd. 23 laboratoria hebben geantwoord dat de stam gevoelig was (very major error), vier laboratoria bekwamen discordante resultaten met de verschillende technieken die ze gebruikten maar twee onder hen hebben de stam correct als « MRSA » geïnterpreteerd.

Met betrekking tot de andere geteste antibiotica, heeft de meerderheid (>99%) van de laboratoria correct de resistentie tegen de chinolonen en de gevoeligheid voor gentamicine geantwoord. Resistentie tegen chinolonen is zeer frequent (> 90%) bij MRSA-stammen, meer bepaald bij stammen van nosocomiale oorsprong. Bij *S. aureus* die gevoelig zijn aan methicilline (MSSA) is de resistentie tegen chinolonen daarentegen zeldzaam ( $\pm$  5%). MRSA stammen die resistent zijn tegen gentamicine zijn zeldzaam geworden in België (<1%). Resistentie tegen gentamicine leidt bij *S. aureus* tot een co-resistentie tegen alle aminoglycosiden.



Enkele laboratoria (n = 2) hebben resistentie tegen vancomycine gerapporteerd (major error). De resistentie tegen glycopeptiden en meer bepaald tegen vancomycine is uitzonderlijk (<1%) en moet bevestigd worden door een referentielaboratorium.

De detectie van stammen met een low level resistentie of van heterogene stammen is vaak moeilijk. De verschillende Europese en Amerikaanse verenigingen voor microbiologie bevelen het gebruik van cefoxitine aan wegens zijn uitstekende gevoeligheid en specificiteit voor de bepaling van de gevoeligheid voor oxacilline. Indien echter een atypisch resistentieprofiel of tegenstrijdige fenotypische resultaten bekomen worden, is het aangewezen om de aanwezigheid van het PBP2a (door agglutinatie of door immunochromatografie) of het *mec* gen via PCR op te sporen.

De stammen waarvan de resistentie gecodeerd wordt door het *mecC* gen vertonen gewoonlijk een low level resistentie tegen cefoxitine en oxacilline. De klassieke PCR testen met het *mecA* als target zijn negatief maar de aanwezigheid van het PBP2a kan toch vastgesteld worden na inductie met een cefoxitine-schijfje. Met uitzondering van de beta-lactams, vertonen de *mecC* stammen geen co-resistentie tegen andere antibiotica-klassen in tegenstelling tot de *mecA*-MRSA. De stammen die drager zijn van het *mecC* gen worden zelden geïsoleerd in België (<1%).

De bevestiging en de typering kunnen uitgevoerd worden door het referentielaboratorium Stafylokokken – MRSA die de microbiologische surveillance van deze infecties in België uitvoert.

Olivier Denis, Ariane Deplano, Magali Dodémont, Claire Nonhoff, Sandrine Roisin, Stien Vandendriessche. Referentiecentrum voor Stafylokokken en MRSA.

## Referenties

---

1. Maes N, Magdalena J, Rottiers S, De Gheldre Y, Struelens MJ. (2002). Evaluation of a triplex PCR assay to discriminate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative Staphylococci and determine methicillin resistance from blood cultures. J Clin Microbiol. 40:1514-7.
2. Nonhoff C, Roisin S, Hallin M, Denis O. Evaluation of Clearview Exact PBP2a, a new immunochromatographic assay, for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LL-MRSA). J Clin Microbiol. 2012 50:3359-60.
3. Roisin S, Nonhoff C, Denis O, Struelens MJ. (2008). Evaluation of new Vitek 2 card and disk diffusion method for determining susceptibility of *Staphylococcus aureus* to oxacillin. J Clin Microbiol. 46:2525-8.
4. Vandendriessche S, Hallin M, Catry B, Jans B, Deplano A, Nonhoff C, Roisin S, De Mendonça R, Struelens MJ, Denis O. Previous healthcare exposure is the main antecedent for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on hospital admission in Belgium. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 31:2283-92.

### Online referenties

#### **Belgian Infection Control Society**

<http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be/> (06 June 2013, date last accessed)

#### **EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**

<http://www.eucast.org/> (06 June 2013, date last accessed)

## 2.4 Cultuur M/12065 Huidcommensalen

De cultuur M/12065 was vergezeld van een relatief gedetailleerde beschrijving:

“Staal afkomstig van een oppervlakkig chronisch ulcus onderbeen bij een patiënt met vaatpathologie onder ciprofloxacine-behandeling sedert 2 weken; Gramkleuring: Epitheelcellen +, Gram Pos kokken in tetraden +. Identificatie tot op het speciesniveau is vereist.”

Het staal bevatte een vrij resistente *S.epidermidis*. Bedoeling van deze rondzending was de laboratoria duidelijk maken dat klinische inlichtingen wel degelijk het antwoord kunnen of moeten beïnvloeden.

Eerst en vooral dient benadrukt te worden dat een wondkweek enkel dan moet worden afgenomen indien er klinisch een vermoeden van infectie is. Het dient afgeraden te worden om wondkweken af te nemen louter om uit te maken of er een infectie zou kunnen aanwezig zijn.

Wonden worden zeer snel (binnen het uur) gekoloniseerd door kiemen die zich op de huid bevinden [zowel door residente flora (permanente bewoners van de huid) als transiënte flora (tijdelijke bewoners, ook kiemen uit de omgeving)]. Antibiotherapie heeft invloed op deze flora en het is dan ook te verwachten dat na een (middel)lange episode van antibioticagebruik er wondkolonisatie zal optreden met kiemen die resistent zijn aan de gebruikte medicatie.

Richtlijnen rond afname, kweek en interpretatie van wonden zijn schaars.

Aandacht dient te worden gegeven aan het type wonde (diep, oppervlakkig, post-operatief, bijtwonde,...) en de wijze van prelevatie (biopt, aspiratie, wisser, ...). Het preleveren van wonden met behulp van wissers is sowieso steeds een suboptimale methode. Vaak is de wonde niet gereinigd vóór de staalname, is de wisser niet uit de diepte of is er onvoldoende materiaal gepreleveerd.

Ook de Gram kleuring speelt een belangrijke rol bij de interpretatie (aanwezigheid van epitheelcellen, polynucleairen, organismen, ...).

Bij de kweek zullen natuurlijk de klassieke pathogenen (Beta-hemolytische streptokokken, *S.aureus*, *S.lugdunensis* ...) worden opgespoord. Wanneer we de “Garcia” raadplegen komen huidstafylokokken niet in de tabel van “microorganisms usually considered significant” voor.

De wijze van rapporteren van resultaten is belangrijk om verkeerde conclusies te vermijden: Een staal van een oppervlakkige wonde, zonder polynucleairen met aardig wat epitheelcellen en met enkel huidstafylokokken in de kweek dient niet doorgedreven geïdentificeerd te worden en verdient zeker geen antibiogram. Om nogmaals de Garcia te citeren: “...practitioners often consider the report from the lab as definitive proof of infection. Providing inappropriate identifications and susceptibility results can prompt unnecessary treatment”

In conclusie: voor dit staal verdient het de voorkeur om een antwoord te genereren zoals “aanwezigheid van huidflora” of “huidstafylokokken aanwezig”.

Hans De Beenhouwer

## Referenties:

- 1. Clinical microbiology procedures handbook. third ed**  
Lynne S. Garcia HD editors. Washington, D.C.: ASM Press; 2010
- 2. Wound microbiology and associated approaches to wound management.** Bowler P et al.  
Clinical Microbiology Review 2001; 14: 224-269
- 3. Improving the Clinical Utility of Microbiology Data: An update**  
Joan Barenfanger. Clinical Microbiology Newsletter - 1 January 2003 (Vol. 25, Issue 1, Pages 1-8)
- 4. Quality assurances: Decreasing clinically irrelevant testing from clinical microbiology laboratories, part I**  
Joan Barenfanger. Clinical Microbiology Newsletter - 1 February 2006 (Vol. 28, Issue 3, Pages 17-24)
- 5. Quality assurances: Decreasing clinically irrelevant testing from clinical microbiology laboratories, part II**  
Joan Barenfanger. Clinical Microbiology Newsletter - 15 February 2006 (Vol. 28, Issue 4, Pages 25-29)
- 6. Managing microbiology specimen workups: Top 10 list of Do's and Don'ts**  
Mary K. York Clinical Microbiology Newsletter - 1 June 2006 (Vol. 28, Issue 11, Pages 81-87)

### III. Resultaten van de identificaties

---

164 laboratoria hebben een antwoord ingestuurd. Dit betreft 163 Belgische en Luxemburgse laboratoria en één firmalaboratorium. De resultaten van dit laatste werden niet in de verwerking opgenomen.

De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

#### **3.1. Cultuur M/4829 *Escherichia coli* (urine)**

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “25-jarige patiënte met sinds één week cystitisklachten. Rechtstreeks onderzoek van het midstream urinestaal toont WBC 1500/ $\mu$ L en >100 000 kiemen/ $\mu$ L. Identificatie tot op het speciesniveau is vereist.”

*Escherichia coli* 163 100%

Overzicht van de antwoorden op de vraag of dit staal in routine doorgestuurd zou worden:

---

<b><i>Antwoord</i></b>	<b><i>N labo's</i></b>
Wordt niet doorgestuurd	159
Geen antwoord op de vraag	4
<b><i>Totaal</i></b>	<b>163</b>

---

### **3.2. Cultuur M/7164** *Candida tropicalis* (hemocultuur)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: "Hemocultuur afkomstig van een hematologische patiënt. Identificatie tot op het speciesniveau is vereist."

<u><i>Candida tropicalis</i></u>	154	94.5%
<u><i>Candida non-albicans</i></u> <sup>1</sup>	3	1.8%
<i>Candida</i> species	2	
<i>Candida famata</i>	1	
<i>Rhodotorula rubra</i>	1	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	
Niet van toepassing: er worden geen hemoculturen uitgevoerd in het labo	1	

<sup>1</sup> Antwoorden aanvaard aangezien deze laboratoria in routine het staal zouden doorsturen voor verdere identificatie.

Overzicht van de antwoorden op de vraag of dit staal in routine doorgestuurd zou worden:

<b>Antwoord</b>	<b>N labo's</b>
Epidemiologische redenen en confirmatie van identificatie en/of antibiogram	1
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>1</sup>	33
Bepaling van het species <sup>2</sup>	1
Wordt niet doorgestuurd	120
Geen antwoord op de vraag	8
<b>Totaal</b>	<b>163</b>

<sup>1</sup> Acht laboratoria gaven aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft.

<sup>2</sup> Antwoord verstrekt door een laboratorium dat *Candida non-albicans* antwoordde

### **3.3. Cultuur M/11687 *Staphylococcus aureus* (urine)**

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: "Bejaarde dame opgenomen voor heupkop fractuur na val in rusthuis. Plast spontaan na verwijderen sonde. Nu dysurie. Midstream urinestaal: WBC: 1100/ $\mu$ L, RBC: <25/ $\mu$ L; >100 000 kiemen/ $\mu$ L. Identificatie tot op het speciesniveau is vereist."

*Staphylococcus aureus* 163 100%

Overzicht van de antwoorden op de vraag of dit staal in routine doorgestuurd zou worden:

<b>Antwoord</b>	<b>N labo's</b>
Epidemiologische redenen en confirmatie van identificatie en/of antibiogram en andere niet-gepreciseerde reden	1
Epidemiologische redenen en confirmatie van identificatie en/of antibiogram	1
Epidemiologische redenen	3
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>1</sup>	19
Reden van doorstuur niet vermeld	1
Wordt niet doorgestuurd	135
Geen antwoord op de vraag	3
<b>Totaal</b>	<b>163</b>

<sup>1</sup> Negen laboratoria gaven aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft (drie onder hen verwijzen expliciet naar de oxacilline-resistentie van de stam).

### **3.4. Cultuur M/12065** Huidcommensalen (chronisch ulcus)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: "Staal afkomstig van een oppervlakkig chronisch ulcus onderbeen bij een patiënt met vaatpathologie onder ciprofloxacine-behandeling sedert 2 weken; Gramkleuring: Epitheelcellen +, Gram Pos kokken in tetraden +. Identificatie tot op het speciesniveau is vereist."

<u>Afwezigheid van pathogenen/commensale huidflora</u>	34	20.9%
<u>Afwezigheid van pathogenen/commensale huidflora met opmerking dat een <i>S. epidermidis</i>/CNS aanwezig is</u>	17	10.4%
<u>Coagulase negatieve stafylokok met opmerking dat deze kiem als contaminant van de huidflora beschouwd dient te worden</u>	1	0.6%
<u><i>S. epidermidis</i> met opmerking dat deze kiem behoort tot de huidflora en/of als niet pathogeen beschouwd dient te worden of dat contact met de clinicus noodzakelijk is om de pathogeniciteit te bespreken</u>	23	14.1%
<i>S. epidermidis</i>	79	
<i>S. epidermidis</i> MRSE	6	
<i>S. epidermidis</i> ciprofloxacine-resistent	1	
<i>S. epidermidis</i> + 1 colonie MRSA (contaminatie)	1	
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1	

Overzicht van de antwoorden op de vraag of dit staal in routine doorgestuurd zou worden:

<b>Antwoord</b>	<b>N labo's</b>
Epidemiologische redenen	1
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>1</sup>	2
Wordt niet doorgestuurd	137
Geen antwoord op de vraag	23
<b>Totaal</b>	<b>163</b>

<sup>1</sup> Eén laboratorium gaf aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft



### **3.5 Zuurvaste uitstrijkjes M/11963 en M/12129**

105 laboratoria hebben aan deze enquête deelgenomen

#### **3.5.1. Gebruikte kleuringen voor de zuurvaste uitstrijkjes**

<b>Gebruikte kleurtechniek</b>	<b>N labos</b>
Fluorescentie: Auramine	42
Zuurvast: koude Ziehl-Neelsen (Kinyoun)	35
Zuurvast: Ziehl-Neelsen	23
Zuurvast: Tan-Tiam-Hok	2
Fluorescentie: Acridine	1
Fluorescentie: Auramine + Zuurvast: Ziehl-Neelsen <sup>1</sup>	1
Fluorescentie: Auramine + Zuurvast: koude Ziehl-Neelsen (Kinyoun) <sup>1</sup>	1
<b>Totaal</b>	<b>105</b>

<sup>1</sup> Twee laboratoria hebben het gebruik van 2 technieken vermeld

#### **3.5.2. Resultaten voor staal M/11963 Negatief**

<u>Negatief</u>	101	96.2%
Positief 1+	3	
Positief 3+	1	

Eén van de 3 “positief 1+” resultaten en het “positief 3+” resultaat zijn mogelijk te wijten aan een staalverwisseling: deze beide laboratoria hebben immers “negatief” geantwoord voor staal M/12129

De beide andere positieve resultaten werden met verschillende technieken bekomen (Kinyoun en auramine)

Drie laboratoria gaven de opmerking dat de stalen van een mindere kwaliteit waren waardoor zij het resultaat onder voorbehoud zouden antwoorden of PCR voor mycobacteriën en de afname van controlestalen zouden aanraden.

#### **3.5.3. Resultaten voor staal M/12129 Positief**

<u>Positief 1+</u>	39	37.1%
<u>Positief 2+</u>	30	28.6%
<u>Positief 3+</u>	23	21.9%
Negatief	11	
Niet afleesbaar (staal te dik of fluo-oranje achtergrond)	2	

Twee van de negatieve resultaten zijn mogelijk te wijten aan een staalverwisseling (cfr. supra).

De andere negatieve resultaten werden bekomen met de auramine-kleuring (6 labo's), de Kinyoun-kleuring (2 labo's) en met de combinatie van de auramine en de Ziehl-Neelsen kleuring (1 labo). De beide laboratoria die antwoordden dat het staal niet af te lezen was, gebruikten eveneens de auramine-kleuring.

Dertien laboratoria gaven de opmerking dat de stalen van een mindere kwaliteit waren (te dik; uitstrijkjes waren heterogeen waarbij op sommige velden nagenoeg geen bacillen voorkwamen en ze op andere velden gegroepeerd lagen; slecht aankleuren van de zuurvaste staven) waardoor zij het resultaat onder voorbehoud zouden antwoorden of PCR voor mycobacteriën en de afname van controlestalen zouden aanraden

## IV Antibioqram

Een algemeen overzicht van de resultaten wordt gegeven bij het begin van de bespreking. In de verdere verwerking worden de resultaten geanalyseerd naargelang de methode. Het type antibiogram werd opgesteld op basis van de resultaten van de verschillende experten.

### **4.1 M/4829** *Escherichia coli*

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid met meer dan 1 methode; meestal kwamen deze resultaten overeen; waar dit niet het geval was, werd er geopteerd om in onderstaande tabel het meest resistente resultaat weer te geven, tenzij de laboratoria anders aangaven. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor meer dan één chinolone.

**Tabel 4.1.1.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Verwachte resultaat</b>	<b>Totaal</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>	<b>*</b>
Ampicilline	S	159	159	-	-	-
Amoxicilline <sup>1</sup>	S	2	2	-	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	S	163	163	-	-	-
Cefuroxime	S	158	158	-	-	-
Ceftazidime	S	156	155	-	-	1 <sup>2</sup>
Cefotaxime <sup>3</sup>	S	1	1	-	-	-
Piperacilline-tazobactam	S	143	145	-	-	1 <sup>4</sup>
Gentamicine	S	151	150	-	-	1 <sup>5</sup>
Amikacine <sup>6</sup>	S	3	3	-	-	-
Nitrofurantoïne	S	161	161	-	-	-
Chinolone						
Ciprofloxacin	S	125	125	-	-	-
Levofloxacin	S	22	22	-	-	-
Moxifloxacin	S	1	1	-	-	-
Norfloxacin	S	21	21	-	-	-
Ofloxacin	S	3	3	-	-	-
Chinolone <sup>7</sup>	S	8	8	-	-	-

<sup>1</sup> Twee laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amoxicilline i.p.v. voor ampicilline.

<sup>2</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC ( $\leq 1$  mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor ceftazidime.

<sup>3</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor cefotaxime i.p.v. voor ceftazidime.

<sup>4</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC ( $\leq 4$  mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor piperacilline-tazobactam.

<sup>5</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC ( $\leq 1$  mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor gentamicine.

<sup>6</sup> Drie laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine i.p.v. gentamicine.

<sup>7</sup> Acht laboratoria vermeldden de naam van het gebruikte fluorochinolone niet.

Wij willen er op aandringen dat u de naam van de gebruikte chinolone zou vermelden: dit komt de verwerking van de resultaten ten goede.

Het in de tabellen 4.1.2 tot en met 4.1.11 weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

Niet alle deelnemers vermeldden de gebruikte methode of lading. Voor zover deze aangegeven werd door de deelnemers, hebben wij voor de schijfjesmethode met de papieren schijfjes of Neosensitabs schijfjes mediaan, minimum en maximum diameter bepaald. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading of vermeldden de lading niet; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen.

De resultaten van de laboratoria die de diameter van de papieren schijfjes manueel afgelezen hebben, vindt u in tabel 4.1.2. De resultaten van de laboratoria die Osiris, Adagio of Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabellen 4.1.3., 4.1.4, 4.1.5 . De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze methoden.

**Tabel 4.1.2.** Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Lading (µg/schijfje)</i>	<i>Mediane diameter</i>	<i>Grenswaarden diameter</i>	<i>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</i>		
					<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline <sup>1</sup>	14 (16)	10	26	17 – 32	16	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur <sup>1</sup>	14 (15)	20 + 10	27	22 – 35	15	-	-
Cefuroxime <sup>2</sup>	12 (14)	30	28	23 – 35	14	-	-
Ceftazidime <sup>2</sup>	13 (15)	30	34	29 – 42	15	-	-
Piperacilline-tazobactam <sup>1</sup>	10 (12)	100 + 10	32.5	30 – 38	12	-	-
Gentamicine <sup>1</sup>	13 (14)	10	26	19 – 33	14	-	-
Nitrofurantoïne <sup>2</sup>	11 (15)	300	25	20 – 30	15	-	-
Chinolone							
Ciprofloxacin	8 (8)	5	38	33 – 44	8	-	-
Levofloxacin <sup>1</sup>	1 (2)	5	34	-	2	-	-
Norfloxacin	5 (5)	10	30	24 – 36	5	-	-
Ofloxacin	1 (1)	5	35	-	1	-	-

<sup>1</sup> Tevens antwoordde één laboratorium voor al deze antibiotica een diameter ≥30 mm.

<sup>2</sup> Tevens antwoordden twee laboratoria voor al deze antibiotica een diameter ≥30 mm.

**Tabel 4.1.3.** Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers</b>	<b>Resultaat</b>		
		<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	3	3	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	3	3	-	-
Cefuroxime	2	2	-	-
Ceftazidime	1	1	-	-
Cefotaxime	1	1	-	-
Piperacilline-tazobactam	2	2	-	-
Gentamicine	1	1	-	-
Amikacine	1	1	-	-
Nitrofurantoïne	3	3	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	3	3	-	-
Moxifloxacin	1	1	-	-
Ofloxacin	1	1	-	-

**Tabel 4.1.4.** Resultaten bekomen met de Adagio voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers</b>	<b>Resultaat</b>		
		<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	2	2	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	3	3	-	-
Cefuroxime	3	3	-	-
Ceftazidime	3	3	-	-
Piperacilline-tazobactam	3	3	-	-
Gentamicine	1	1	-	-
Amikacine	1	1	-	-
Nitrofurantoïne	3	3	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	2	2	-	-
Levofloxacin	1	1	-	-

**Tabel 4.1.5.** Resultaten bekomen met de Sirscan met de papieren schijfjes voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers</b>	<b>Resultaat</b>		
		<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	5	5	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	5	5	-	-
Cefuroxime	5	5	-	-
Ceftazidime	5	5	-	-
Piperacilline-tazobactam	4	4	-	-
Gentamicine	5	5	-	-
Nitrofurantoïne	5	5	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	2	2	-	-
Levofloxacin	1	1	-	-
Norfloxacin	1	1	-	-
Ofloxacin	1	1	-	-

Zoals in voorgaande rapporten vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes de schijfjes met klassieke Neosensitabs ladingen ("old") en met de nieuwe ladingen ladingen ("new") afzonderlijk. U vindt de resultaten in tabellen 4.1.6. a en b. Voor de oude ladingen zijn de berekeningen van mediaan, minimum en maximum echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze methode. De resultaten van de laboratoria die de Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de nieuwe schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.1.7 (er is geen enkel labo dat de diameter van de oude schijfjes met de Sirscan afgelezen heeft).

**Tabel 4.1.6.a.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers</b>	<b>Resultaat</b>		
		<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	1	1	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	1	1	-	-
Cefuroxime	1	1	-	-
Ceftazidime	1	1	-	-
Piperacilline-tazobactam	2	2	-	-
Gentamicine	2	2	-	-
Nitrofurantoïne	1	1	-	-
Chinolone Ciprofloxacin	1	1	-	-

**Tabel 4.1.6.b.** Bekomen resultaten met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</b>	<b>Lading (µg/schijfje)</b>	<b>Mediane diameter</b>	<b>Grenswaarden diameter</b>	<b>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</b>		
					<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	11 (12)	10	26	21 – 31	12	-	-
Amoxicilline	1 (1)	30	30	-	1	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	14 (14)	20 + 10	26.5	21 – 30	14	-	-
Cefuroxime	12 (13)	30	29.5	26 – 30	13	-	-
Ceftazidime	7 (12)	30	36	26 – 42	12	-	-
Piperacilline-tazobactam	7 (12)	100 + 10	30	26 – 38	12	-	-
Gentamicine	8 (9)	10	27	21 – 29	9	-	-
Nitrofurantoïne	7 (13)	300	30	24 – 34	13	-	-
Chinolone Ciprofloxacin	9 (10)	5	36	34 – 40	10	-	-
Levofloxacin	1 (1)	5	40	-	1	-	-
Norfloxacin	2 (2)	10	34	32 – 36	2	-	-

**Tabel 4.1.7** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</b>	<b>Lading (<math>\mu\text{g/schijfje}</math>)</b>	<b>Mediane diameter</b>	<b>Grenswaarden diameter</b>	<b>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</b>		
					<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	8 (8)	10	24	21 – 43	8	-	-
Amoxicilline	1 (1)	30	39	-	1	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	9 (9)	20 + 10	27	23 – 37	9	-	-
Cefuroxime	9 (9)	30	31	24 – 42	9	-	-
Ceftazidime	5 (7)	30	37	31 – 44	7	-	-
Piperacilline-tazobactam	6 (8)	100 + 10	33	29 – 40	8	-	-
Gentamicine	5 (5)	10	27	26 – 32	5	-	-
Amikacine	1 (1)	30	29	-	1	-	-
Nitrofurantoïne	6 (9)	300	28	26 – 43	9	-	-
Chinolone							
Ciprofloxacine	7 (7)	5	39	35 – 45	7	-	-
Levofloxacine	1 (1)	5	31	-	1	-	-
Chinolone	1 (1)	5	35	-	1	-	-

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

**Tabel 4.1.8** Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal laboratoria</b>	<b>Resultaat</b>	<b>MIC-waarde (mg/L)</b>
Ampicilline	2	2 x S	1 mg/L; 1.5 mg/L
Amoxicilline-clavulaanzuur	2	2 x S	2 x 2 mg/L
Cefuroxime	1	1 x S	1 mg/L
Ceftazidime	2	2 x S	0.047 mg/L; 0.064 mg/L
Piperacilline-tazobactam	3	3 x S	0.19 mg/L; 0.25 mg/L; 0.5 mg/L
Gentamicine	2	2 x S	0.047 mg/L; 0.064 mg/L
Chinolone			
Ciprofloxacine	2	2 x S	0.003 mg/L; 0.06 mg/L

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.1.9.

**Tabel 4.1.9** Résultats obtenus avec Vitek pour l'échantillon M/4829 (*Escherichia coli*).

Antibioticum	Vitek 2					Vitek 2 compact					
	Finaal resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	Finaal resultaat				Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	S	I	R			S	I	R	*		
Ampicilline	59	-	-	≤2	53 (59)	37	-	-	-	≤2	33 (37)
Amoxicilline	1	-	-	≤2	1 (1)	-	-	-	-	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	60	-	-	≤2	46 (60)	38	-	-	-	≤2	30 (38)
Cefuroxime	60	-	-	4	59 (60)	37	-	-	-	4	36 (37)
Ceftazidime	60	-	-	≤1	59 (60)	37	-	-	1 <sup>1</sup>	≤1	37 (38)
Piperacilline-tazobactam	53	-	-	≤4	52 (53)	31	-	-	1 <sup>2</sup>	≤4	31 (32)
Gentamicine	60	-	-	≤1	59 (60)	36	-	-	1 <sup>3</sup>	≤1	36 (37)
Nitrofurantoïne	59	-	-	≤16	56 (59)	38	-	-	-	≤16	37 (38)
Chinolone											
Ciprofloxacin	45	-	-	≤0.25	45 (45)	32	-	-	-	≤0.25	31 (32)
Levofloxacin	10	-	-	≤0.12	8 (10)	7	-	-	-	≤0.12	7 (7)
Norfloxacin	9	-	-	≤0.5	9 (9)	3	-	-	-	≤0.5	3 (3)
Chinolone	4	-	-	≤0.25	4 (4)	1	-	-	-	≤0.25	1 (1)

<sup>1</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC (≤1 mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor ceftazidime

<sup>2</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC (≤4 mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor piperacilline-tazobactam.

<sup>3</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC (≤1 mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor gentamicine.

In de meeste gevallen is de 'meest vermelde MIC waarde' de enige die vermeld werd door de deelnemers; een aantal laboratoria vermeldden immers de gevonden MIC waarde niet. In enkele gevallen werden ook andere waarden gerapporteerd :

- voor ampicilline vonden 2 laboratoria een MIC van 4 mg/L en 3 laboratoria een MIC van 8 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 2 laboratoria een MIC ≤4 mg/L en 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L
- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 13 laboratoria een MIC van 4 mg/L met Vitek 2 en 7 laboratoria een MIC van 4 mg/L met Vitek 2 compact
- voor nitrofurantoïne vonden 2 laboratoria een MIC van 32 mg/L met Vitek 2
- voor levofloxacin vond 1 laboratorium een MIC ≤0.25 mg/L met Vitek 2



De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.1.10.

**Tabel 4.1.10** Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/4829 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	3	3	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	3	3	-	-
Cefuroxime	2	2	-	-
Ceftazidime	3	3	-	-
Piperacilline-tazobactam	3	3	-	-
Gentamicine	3	3	-	-
Nitrofurantoinë	3	3	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	3	3	-	-
Levofloxacin	1	1	-	-
Norfloxacin	1	1	-	-

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.1.11.

**Tabel 4.1.11** Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/4829 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Resultaat</i>			<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/l)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</i>
	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>		
Ampicilline	17	-	-	≤2	17 (17)
Amoxicilline-clavulaanzuur	17	-	-	4/2	10 (17)
Cefuroxime	17	-	-	≤2	17 (17)
Ceftazidime	16	-	-	≤1	16 (16)
Piperacilline-tazobactam	17	-	-	≤4/4	17 (17)
Gentamicine	17	-	-	≤1	17 (17)
Nitrofurantoinë	17	-	-	≤16	17 (17)
Chinolone					
Ciprofloxacin	14	-	-	≤0.125	14 (14)
Norfloxacin	1	-	-	≤0.5	1 (1)
Chinolone	2	-	-	≤0.125 en ≤0.5	1 en 1 (2)

In de meeste gevallen is de 'meest vermeldde MIC waarde' de enige die vermeld werd door de deelnemers; een aantal laboratoria vermeldden immers de gevonden MIC waarde niet. Voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 7 laboratoria een MIC ≤2/2.

We moeten verder nog vermelden dat:

- twee laboratoria de Microscan gebruikt hebben: beiden testen de gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, ceftazidime, piperacilline-tazobactam, gentamicine en nitrofurantoïne; één van beide testte ciprofloxacin, het andere levofloxacin; alle resultaten waren “gevoelig”
- één laboratorium de Micronaut gebruikt heeft voor het testen van de gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, ceftazidime, piperacilline-tazobactam, gentamicine, nitrofurantoïne en ciprofloxacin; alle resultaten waren “gevoelig”

#### 4.2 M/11687 *Staphylococcus aureus*

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid met meer dan 1 methode; meestal kwamen deze resultaten overeen; waar dit niet het geval was, werd er geopteerd om het meest resistente resultaat weer te geven, uitgezonderd voor vancomycine, waar de het resultaat van de MIC-bepaling weerhouden werd voor tabel 1.

Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor meer dan één chinolone.

98 laboratoria vermelden expliciet de aanwezigheid van een MRSA; een aantal onder hen gaven nog een verdere precisering:

- PBP2a + en aanwezigheid van *mecA* gen: 2 labo's
- PBP2a + en chromogene media +: 4 labo's
- PBP2a + en cefoxitinescreen +: 1 labo
- PBP2a + en  $\beta$ -lactamase +: 1 labo
- PBP2a +: 4 labo's
- aanwezigheid van *mecA* gen: 6 labo's
- discrepantie *resultaten* Vitek 2 compact en Rosco diffusietesten, MRSA screenplaat +, PBP2a invalid: 1 labo
- 2 types de MRSA: 2 labo's
- MRSA; VISA?: 1 labo
- MRSA; doorstuur naar referentiecentrum: 2 labo's
- MRSA op screenplaat (maar dit labo antwoordt oxacilline en cefoxitine finaal als "S"): 1 labo
- Heterogene populatie: MRSA en MSSA: 5 labo's

<b>Antibioticum</b>	<b>Verwachte resultaat</b>	<b>Totaal</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>	<b>*</b>
Penicilline	R	157	7	1	143	-
Ampiciline <sup>1</sup>	R	1	-	-	1	-
Oxacilline	R	144	14	-	130	-
Cefoxitine	R	139	14	-	125	-
Gentamicine	S	151	147	-	3	1 <sup>2</sup>
Amikacine <sup>3</sup>	S	3	3	-	-	-
Vancomycine	S	157	154 <sup>4</sup>	-	1	2 <sup>5</sup>
Nitrofurantoïne	S	129	125	2	1	1 <sup>6</sup>
Chinolone						
Ciprofloxacin	R	54	-	-	54	-
Levofloxacin	R	92	-	-	92	-
Moxifloxacin	R	21	-	2	19	-
Norfloxacin	R	5	-	-	5	-
Ofloxacin	R	8	-	-	8	-
Chinolone <sup>7</sup>	R	4	-	-	4	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ampicilline i.p.v. voor penicilline.

<sup>2</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC ( $\leq 1$  mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor gentamicine.

<sup>3</sup> Drie laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine i.p.v. gentamicine.

<sup>4</sup> Eén laboratorium voorzag zijn antwoord "S" voor vancomycine van de opmerking: "Vancomycine wordt gerapporteerd met een commentaar dat enkel hoog niveau resistentie gedetecteerd wordt, indien gewenst MIC-bepaling."

<sup>5</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Voor vancomycine 30  $\mu$ g, moet een zone  $\geq 7$  mm geconfirmeerd worden met een MIC-bepaling (die wij niet uitvoeren)." Een ander laboratorium gaf als finaal antwoord "MIC 1"

<sup>6</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de diameter (15 mm) maar vermeldde dat nitrofurantoïne voor *S. aureus* niet gerapporteerd wordt in routine bij gebrek aan breekpunten EUCAST 2013.

<sup>7</sup> Vier laboratoria vermeldden de naam van het gebruikte fluorochinolone niet.

Wij willen er op aandringen dat u de naam van de gebruikte chinolone en/of cefalosporine zou vermelden: dit komt de verwerking van de resultaten ten goede.

Het in de tabellen 4.2.2 tot en met 4.2.13 weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

Niet alle deelnemers vermeldden de gebruikte methode of lading. Voor zover deze aangegeven werd door de deelnemers, hebben wij voor de schijfjesmethode met de papieren schijfjes of Neosensitabs schijfjes mediaan, minimum en maximum diameter bepaald. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading of vermeldden de lading niet; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen.

De resultaten van de laboratoria die de diameter van de papieren schijfjes manueel afgelezen hebben, vindt u in tabel 4.2.2. De resultaten van de laboratoria die Osiris, Adagio of Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabellen 4.2.3., 4.2.4, 4.2.5 . De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze methoden.

**Tabel 4.2.2** Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</b>	<b>Lading (<math>\mu\text{g/schijfje}</math>)</b>	<b>Mediane diameter</b>	<b>Grenswaarden diameter</b>	<b>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</b>			
					<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>	<b>*</b>
Penicilline	12 (14)	6 <sup>1</sup>	29.5	25 – 34	2	-	12	-
Oxacilline	10 (11)	1	16.5	13 – 21	1	-	10	-
Cefoxitine	29 (31)	30	20	11 – 27	2	-	29	-
Gentamicine	15 (15)	10	21	18 – 27	15	-	-	-
Vancomycine	10 (11)	30	18.5	15 – 21	10	-	-	1 <sup>2</sup>
Nitrofurantoïne	11 (13)	300	20	17 – 24	13	-	-	-
Chinolone								
Ciprofloxacin	6 (6)	5	6.5	6 – 9	-	-	6	-
Levofloxacin	3 (3)	5	6	6 – 7	-	-	3	-
Moxifloxacin	1 (1)	5	11	-	-	-	1	-
Norfloxacin	2 (3) <sup>3</sup>	10	6	6 – 7	-	-	3	-
Ofloxacin	3 (3)	5	6	6 – 6	-	-	3	-

<sup>1</sup> 6  $\mu\text{g}$  = 10 u

<sup>2</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Voor vancomycine 30  $\mu\text{g}$ , moet een zone  $\geq 7$  mm geconfirmeerd worden met een MIC-bepaling (die wij niet uitvoeren)."

<sup>3</sup> Tevens antwoordde één laboratorium een diameter van "0".

**Tabel 4.2.3** Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	2	-	-	2
Oxacilline	1	-	-	1
Cefoxitine	4	-	-	4
Gentamicine	1	1	-	-
Amikacine	1	1	-	-
Nitrofurantöïne	3	3	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	3	-	-	3
Moxifloxacin	1	-	-	1
Ofloxacin	1	-	-	1

**Tabel 4.2.4** Resultaten bekomen met de Adagio voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	1	-	-	1
Ampicilline	1	-	-	1
Oxacilline	2	-	-	2
Cefoxitine	3	-	-	3
Gentamicine	1	1	-	-
Amikacine	1	1	-	-
Vancomycine	1	1	-	-
Nitrofurantöïne	3	3	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	2	-	-	2
Levofloxacin	1	-	-	1

**Tabel 4.2.5** Resultaten bekomen met de Sirscan met de papieren schijfjes voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>			
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Penicilline	4	-	-	4	-
Cefoxitine	5	-	-	5	-
Gentamicine	5	5	5	-	-
Vancomycine	1	1	-	-	-
Nitrofurantöïne	4	3	-	-	1 <sup>1</sup>
Chinolone					
Ciprofloxacin	2	-	-	2	-
Levofloxacin	1	-	-	1	-
Ofloxacin	2	-	-	2	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de diameter (15 mm) maar vermeldde dat nitrofurantöïne voor *S. aureus* niet gerapporteerd wordt in routine bij gebrek aan breekpunten EUCAST 2013.

Zoals in voorgaande rapporten vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes de schijfjes met klassieke Neosensitabs ladingen ("old") en met de nieuwe ladingen ladingen ("new") afzonderlijk. U vindt de resultaten in tabellen 4.2.6. a en b. Voor de oude ladingen zijn de berekeningen van mediaan, minimum en maximum echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze kiem. De resultaten van de laboratoria die de Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de nieuwe schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.2.7 (er is geen enkel labo dat de diameter van de oude schijfjes met de Sirscan afgelezen heeft).

**Tabel 4.2.6.a.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

Antibioticum	Aantal gebruikers	Resultaat		
		S	I	R
Penicilline	5	-	1	4
Oxacilline	4	1	-	3
Cefoxitine	6	-	-	6
Gentamicine	3	2	-	1
Amikacine	3	1	-	2
Nitrofurantöïne	1	1	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	1	-	-	1
Levofloxacin	1	-	-	1

**Tabel 4.2.6.b.** Bekomen resultaten met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading ( $\mu\text{g/schijfje}$ )	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	3 (9) <sup>1</sup>	6 <sup>2</sup>	30	26 – 35	1	-	8	-
Oxacilline	9 (12) <sup>3</sup>	1	15	9 – 20	2	-	10	-
Cefoxitine	16 (17) <sup>4</sup>	30	20.5	14 – 24	4	-	13	-
Gentamicine	10 (11)	10	22	19 – 25	11	-	-	-
Vancomycine	- (7) <sup>5</sup>	-	-	-	6	-	-	1 <sup>6</sup>
Nitrofurantöïne	7 (12)	300	21.5	20 – 27	11	-	1	-
Chinolone								
Ciprofloxacin	5 (8)	5	10	9 – 10	-	-	5	-
Levofloxacin	4 (4)	5	9	9 – 9	-	-	4	-
Moxifloxacin	2 (2)	5	15	15 – 15	-	-	2	-
Norfloxacin	- (2) <sup>7</sup>	10	-	-	-	-	2	-

<sup>1</sup> Eén labo vermeldt 2 types kolonies met verschillende diameters vastgesteld te hebben: 14 mm (R) en 32 mm (S); finaal resultaat: R

<sup>2</sup> 6  $\mu\text{g}$  = 10 u

<sup>3</sup> Eén labo vermeldt 2 types kolonies met verschillende diameters vastgesteld te hebben: 12 mm (I) en 20 mm (S); finaal resultaat: R. Een ander laboratorium vermeldt een diameter van 21 mm maar met doorgroei.

<sup>4</sup> Eén labo vermeldt 3 types kolonies met verschillende diameters vastgesteld te hebben: 12 mm (R), 18 mm (R) en 22 mm (S); finaal resultaat: R.

<sup>5</sup> De laboratoria hebben verschillende ladingen gebruikt.

<sup>6</sup> Eén labo verwijst voor het finale resultaat naar de MIC-bepaling die het uitvoerde (S).

<sup>7</sup> Eén laboratorium vermeldde een diameter <9 mm

**Tabel 4.2.7.** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</b>	<b>Lading (<math>\mu\text{g/schijfje}</math>)</b>	<b>Mediane diameter</b>	<b>Grenswaarden diameter</b>	<b>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</b>		
					<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Penicilline	5 (7)	6 <sup>1</sup>	29	27 – 34	-	-	7
Oxacilline	4 (5)	1	15	13 – 16	-	-	5
Cefoxitine	8 (8)	30	20.5	14 – 23	-	-	8
Gentamicine	5 (5)	10	22	18 – 27	4	-	1
Amikacine	1 (1)	30	22	-	1	-	-
Vancomycine	5 (6)	30	18	14 – 20	6 <sup>2</sup>	-	-
Nitrofurantoïne	6 (6)	300	22	20 – 23	8	-	-
Chinolone							
Ciprofloxacine	7 (7)	5	9	6 – 10	-	-	9
Levofloxacine	1 (1)	5	9	-	-	-	1
Ofloxacine	1 (1)	5	9	-	-	-	1

<sup>1</sup> 6  $\mu\text{g}$  = 10 u

<sup>2</sup> Eén laboratorium voorzag zijn antwoord “S” voor vancomycine van de opmerking: “Vancomycine wordt gerapporteerd met een commentaar dat enkel hoog niveau resistentie gedetecteerd wordt, indien gewenst MIC-bepaling.”

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

**Tabel 4.2.8.** Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal laboratoria</b>	<b>Resultaat</b>	<b>MIC-waarde (mg/L)</b>
Penicilline	3	3 x S	0.125 mg/L; 0.19 mg/L; 0.5 mg/L
Oxacilline	4	4 x R	0.5 mg/L; 1 mg/L; 2 mg/L; 96 mg/L
Cefoxitine	2	2 x R	8 mg/L; 12 mg/L
Gentamicine	2	2 x S	2 x 0.38 mg/L
Vancomycine	11	11 x S	1 x 0.016 mg/L; 4 x 1 mg/L; 5 x 1.5 mg/L; 1 x niet vermeld
Chinolone			
Ciprofloxacine	1	1 x R	32 mg/L
Moxifloxacine	1	1 x R	3 mg/L

De resultaten die met de MICE-test bekomen werden, zijn samengevat in onderstaande tabel 4.2.9.

**Tabel 4.2.9.** Resultaten bekomen MIC-waarden met de MICE-test voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal laboratoria</i>	<i>Resultaat</i>	<i>MIC-waarde (mg/L)</i>
Oxacilline	1	1 x R	0.25 mg/L
Vancomycine	4	4 x S	4 x 2 mg/L

Eén laboratorium gebruikte de MIC test Strip voor de bepaling van de gevoeligheid van vancomycine (0.75 mg/L; interpretatie: S).

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.2.10.

**Tabel 4.2.10** Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Vitek 2</i>					<i>Vitek 2 compact</i>					
	<i>Finaal resultaat</i>			<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/L)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Finaal resultaat</i>				<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/L)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i> *			<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>		
Penicilline	2	-	58	0.25	31 (60)	2	-	34	-	0.25	13 (36)
Oxacilline	5	-	56	2	26 (61)	7	-	28	-	2	15 (35)
Cefoxitine	3	-	41	‡	(44)	7	-	15	-	‡	(22)
Gentamicine	60	-	-	≤0.5	59 (60)	36	-	-	1 <sup>1</sup>	≤0.5	36 (37)
Vancomycine	60	-	-	1	40 (60)	37	-	-	1 <sup>2</sup>	1	21 (37)
Nitrofurantoïne	50	-	-	32	43 (50)	18	2	-	-	32	15 (20)
Chinolone											
Ciprofloxacin	-	-	6	≥8	6 (6)	-	-	3	-	≥8	3 (3)
Levofloxacin	-	-	49	≥8	48 (49)	-	-	33	-	≥8	32 (33)
Moxifloxacin	-	2	11	4	13 (13)	-	-	4	-	4	4 (4)
Chinolone	-	-	1	≥8	1 (1)	-	-	1	-	≥8	1 (1)

‡ De Vitek geeft geen kwantitatief resultaat voor cefoxitine maar het antwoord van de cefoxitinescreening wordt als negatief of positief vermeld (voor de "eenvoudigheid" hebben wij "negatief" als "S" en "positief" als "R" vermeld).

<sup>1</sup> Eén laboratorium antwoordde wel de MIC (≤1 mg/L) en het ruwe resultaat (S) maar niet het finale resultaat voor gentamicine.

<sup>2</sup> Eén laboratorium gaf als finaal antwoord "MIC 1".



In de meeste gevallen is de 'meest vermelde MIC waarde' de enige die vermeld werd door de deelnemers; een aantal laboratoria vermeldden immers de gevonden MIC waarde niet. In enkele gevallen werden ook andere waarden gerapporteerd:

- voor penicilline vond 1 laboratorium een MIC van 0.06 mg/L, 13 laboratoria een MIC van 0.12 mg/L en 13 laboratoria een MIC  $\geq 0.5$  mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact bekwamen 11 laboratoria een MIC van 0.12 mg/L en 10 laboratoria een MIC  $\geq 0.5$  mg/L; daarnaast stelden twee labo's 2 types kolonies vast: het ene bekwam MIC-waarden van 0.12 en 0.25 mg/L met Vitek 2 en het andere MIC-waarden van 0.25 en  $\geq 0.5$  mg/L met Vitek 2 compact
- voor oxacilline vond 1 laboratorium een MIC  $\leq 0.2$  mg/L, 2 laboratoria een MIC van 0.5 mg/L, 5 laboratoria een MIC van 1 mg/L en 25 laboratoria een MIC  $\geq 4$  mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact bekwamen 7 laboratoria een MIC van 1 mg/L en 10 laboratoria een MIC  $\geq 4$  mg/L; daarnaast stelden twee labo's 2 types kolonies vast: beiden bekwamen MIC-waarden van 2 en  $\geq 4$  mg/L met respectievelijk en Vitek 2 en Vitek 2 compact
- voor vancomycine vonden 18 laboratoria een MIC  $\leq 0.5$  mg/L en 2 laboratoria een MIC van 2 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact bekwamen 15 laboratoria een MIC  $\leq 0.5$  mg/L; daarnaast stelde één labo's 2 types kolonies vast met MIC-waarden van  $\leq 0.5$  en 1 mg/L met Vitek 2 compact
- voor nitrofurantoïne vonden 6 laboratoria een MIC  $\geq 0.5$  mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact bekwamen 3 laboratoria een MIC  $\geq 0.5$  mg/L en 2 laboratoria een MIC van 64 mg/L

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.2.11.

**Tabel 4.2.11** Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers</b>	<b>Resultaat</b>		
		<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Penicilline	3	-	-	3
Oxacilline	3	-	-	3
Cefoxitine	2	1	-	1
Gentamicine	3	3	-	-
Vancomycine	3	3	-	-
Nitrofurantoïne	4	4	-	-
Chinolone				
Levofloxacin	2	-	-	2
Moxifloxacin	1	-	-	1
Ofloxacin	1	-	-	1

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.2.12.

**Tabel 4.2.12** Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/11687 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Resultaat</i>			<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/l)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>		
Penicilline	-	-	16	≥0.25	16 (16)
Oxacilline	-	-	17	1	11 (17)
Cefoxitine	-	-	14	8	14 (15)
Gentamicine	16	-	1	≤1	16 (17)
Vancomycine	17	-	-	1	16 (17)
Nitrofurantoïne	17	-	-	≤16	16 (17)
Chinolone					
Ciprofloxacine	-	-	15	≤2	15 (15)
Chinolone	-	-	2	>1 en >2	1 en 1 (2)

In de meeste gevallen is de 'meest vermeldde MIC waarde' de enige die vermeld werd door de deelnemers; een aantal laboratoria vermeldden immers de gevonden MIC waarde niet. In enkele gevallen werden ook andere waarden gerapporteerd :

- voor oxacilline vonden 5 laboratoria een MIC van 2 mg/L en 1 laboratorium een MIC van 128 mg/L
- voor cefoxitine vond 1 laboratorium een MIC van 4 mg/L
- voor gentamicine vond 1 laboratorium een MIC van 2 mg/L
- voor vancomycine vond 1 laboratorium een MIC ≤0.5 mg/L
- voor nitrofurantoïne vond 1 laboratorium een MIC van 32 mg/L

We moeten verder nog vermelden dat:

- twee laboratoria de Microscan gebruikt hebben: beiden bekwamen een resultaat "R" voor penicilline, oxacilline, cefoxitine en levofloxacine; en een resultaat "S" voor gentamicine, vancomycine en nitrofurantoïne
- één laboratorium de Micronaut gebruikt heeft: het bekwam een resultaat "R" voor penicilline, oxacilline, cefoxitine en ciprofloxacine; en een resultaat "S" voor gentamicine en vancomycine
- zeven laboratoria selectieve bodems voor MRSA gebruikt hebben (3 MRSA chromid (bioMérieux), 3 MRSA select (BioRad) en 1 Oxascreen (BD)); al deze bodems vertoonden groei van de kiem
- één laboratorium de Vancoscreenagar gebruikt heeft (zonder groei)
- één laboratorium penicilline "R" verklaarde op basis van het resistente resultaat voor oxacilline

Zoals verwacht mocht worden bij deze kiem, hebben een aantal laboratoria het ruw resultaat gewijzigd, al dan niet op basis van expert regels. Sommige laboratoria brachten hierbij de resultaten van andere technieken in rekening:

- Penicilline:
  - o S→R
    - § Papieren schijfjes: 6 labo's (waarvan 3 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Osiris: 1 labo
    - § Adagio: 1 labo (mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Sirscan (papieren schijfjes): 1 labo
    - § Neosensitabs klassiek: 1 labo (mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Neosensitabs nieuwe ladingen: 4 labo's (waarvan 3 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Sirscan (Neosensitabs nieuwe ladingen): 4 labo's (waarvan 1 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Vitek 2: 11 labo's (waarvan 3 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Phoenix: 1 labo
  - o S→I
    - § Neosensitabs klassiek: 1 labo
- Ampicilline:
  - o S→R
    - § Adagio: 1 labo
- Vancomycine
  - o S→R
    - § Papieren schijfjes: 7 labo's (waarvan 5 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Adagio: 2 labo's (waarvan 1 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Neosensitabs klassiek: 2 labo's (mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Neosensitabs nieuwe ladingen: 3 labo's
    - § Sirscan (Neosensitabs nieuwe ladingen): 4 labo's
    - § E-test: 3 labo's (waarvan 1 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § MICE: 1 labo (mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Vitek 2: 21 labo's (waarvan 5 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Vitek 2 compact: 12 labo's (waarvan 5 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Phoenix: 13 labo's
    - § Microscan: 1 labo
    - § Micronaut: 1 labo
- Cefoxitine
  - o S→R
    - § Papieren schijfjes: 8 labo's (waarvan 4 mede op basis van resultaten van andere technieken)
    - § Osiris: 1 labo
    - § Neosensitabs klassiek: 1 labo
    - § Neosensitabs nieuwe ladingen: 3 labo's
    - § Sirscan (Neosensitabs nieuwe ladingen): 1 labo

- § Vitek 2: 3 labo's (mede op basis van resultaten van andere technieken)
- § Vitek 2 compact: 2 labo's
- § Phoenix: 1 labo
- Moxifloxacin
  - o I→R
    - § Vitek 2: 1 labo

### **5.1 De monsters**

Ter gelegenheid van deze enquête werden 2 bloeduitstrijkjes verzonden.  
172 laboratoria namen deel aan de enquête.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 74.9%. Wij zouden willen vragen om zoveel mogelijk van deze antwoordmogelijkheid gebruik te maken. Bovendien een snellere verwerking, biedt de toolkit tevens het voordeel dat een aantal fouten vermeden kunnen worden: schrijffouten, gebruik van oudere codes, encodagefouten,...

De stalen waren vergezeld van volgende klinische informatie:

P/5702

Een Kaap-Verdische vrouw ondergaat een arbeidsgeneeskundig onderzoek wanneer zij solliciteert om in een kantine te werken; hierbij wordt een eosinofilie vastgesteld; om die reden wordt een perifeer bloeduitstrijkje gemaakt.

P/7360

Een 45-jarige patiënt keert terug van een reis naar Nigeria. Hij heeft geen profylaxe genomen. Enkele dagen na zijn terugkeer vertoont hij hoge koorts.

Staal P/5702 bevatte microfilaria van *Wuchereria bancrofti*.

Staal P/7360 bevatte trofozoïeten van *Plasmodium falciparum*.

Dit resultaat werd ook via PCR bevestigd.

Aangezien dit staal bij vele laboratoria echter problemen opleverde met de kleuring, werd de evaluatie van de resultaten van dit staal geschrapt. Het betrof hier een ouder staal, dat reeds gefixeerd was: deze factoren hebben wellicht bijgedragen tot de problemen.

Enkele laboratoria hebben ons desondanks hun resultaten hiervan bezorgd (met als antwoorden *Plasmodium falciparum* of *Plasmodium species*).

Wij willen herhalen dat u, ingeval van twijfel of beschadiging van een staal, in de loop van een enquête steeds een 2<sup>e</sup> staal mag vragen.

## **5.2 Resultaten voor staal P/5702**

De 172 laboratoria leverden 175 antwoorden in. Twee laboratoria antwoordden “Afwezigheid van parasieten”, 162 laboratoria antwoordden één parasiet, vijf laboratoria antwoordden “microfilaria” zonder of met gedeeltelijke precisering van het species en 3 laboratoria antwoordden 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

**Tabel 5.2.1.** Resultaten voor staal P/5702

<b>Resultaat</b>	<b>Aantal</b>
<i>Wuchereria bancrofti</i>	125 (73.1%)
<i>Wuchereria bancrofti</i> of <i>Loa loa</i>	2
<i>Loa loa</i>	32
<i>Mansonella ozzardi</i>	5
<i>Mansonella perstans</i>	2
<i>Onchocerca volvulus</i>	2
<i>Plasmodium falciparum</i>	2
Doorstuur naar ITG/gespecialiseerd labo voor bepaling identificatie	3
Afwezigheid van parasieten	2
<b>Totaal</b>	<b>175</b>

Zoals blijkt uit de tabel hebben enkele laboratoria geen onderscheid gemaakt tussen *W. bancrofti* en *L. loa* en hebben andere labo's “microfilaria” vermeld zonder precisering van het species. Andere laboratoria vermelden wel een identificatie maar gaven in een opmerking aan dat een differentiaal diagnose mogelijk is: *W. bancrofti* (dd: *L. loa*), *L. loa* (dd: *W. bancrofti*), *M. perstans* (dd: *L. loa*). Al deze laboratoria zouden het staal in routine versturen naar het referentiecentrum voor bepaling van de identificatie. Ook vele andere laboratoria vermeldden dat zij het staal in routine naar het referentiecentrum zouden versturen voor bevestiging van de identificatie.

Enkele laboratoria vermeldden dat de nachtelijke periodiciteit in dit geval tegen *W. bancrofti* pleit (een arbeidsgeneeskundig onderzoek wordt vermoedelijk eerder overdag geprikt).

Één laboratorium vermeldde dat bijkomende onderzoeken als serologie en PCR nuttig zouden kunnen zijn.

De beide laboratoria die *P. falciparum* antwoordden, hebben mogelijk beide stalen omgewisseld.

De combinaties van de parasieten die door de laboratoria geantwoord werden, vindt u in onderstaande tabellen.

**Tabel 5.2.2.** Laboratoria die één parasiet geantwoord hebben voor staal P/5702

<b>Resultaat</b>	<b>Aantal</b>
<i>Wuchereria bancrofti</i>	123
<i>Loa loa</i>	31
<i>Mansonella ozzardi</i>	3
<i>Onchocerca volvulus</i>	2
<i>Plasmodium falciparum</i>	2
<i>Mansonella perstans</i>	1
<b>Totaal</b>	<b>162</b>

**Tabel 5.2.3.** Combinatie van 2 parasieten geantwoord voor staal P/5702

<b>Combinatie van parasieten</b>	<b>Aantal</b>
<i>Wuchereria bancrofti</i> + <i>Mansonella perstans</i>	1
<i>Wuchereria bancrofti</i> + <i>Mansonella ozzardi</i>	1
<i>Loa loa</i> + <i>Mansonella ozzardi</i>	1
<b>Totaal</b>	<b>3</b>

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Wuchereria bancrofti* worden in tabel 5.2.4. weergegeven.

**Tabel 5.2.4.** Evolutiestadia voor *Wuchereria bancrofti* voor staal P/5702

<b>Evolutiestadium</b>	<b>Aantal</b>
Microfilaria	119
Larve	3
Volwassene vorm	2
Vegetatieve vorm	1
<b>Totaal</b>	<b>125</b>

De mediaan van het aantal parasieten waargenomen per plaatje bedraagt 6 (de antwoorden variëren van 1 tot 15 parasieten/plaatje).

## Commentaar

Van de 171 deelnemende laboratoria gaven 125 (73.1%) het juiste antwoord. De belangrijkste vergissing gebeurde met *Loa loa*. Het evolutiestadium (microfilarieën of larven) werd correct geantwoord door 122/125 (97.6%) van de laboratoria die *W. bancrofti* geantwoord hebben.

Volwassen filaria of draadwormen leven bij de mens, die de enige eindgastheer is van de parasiet en dus het natuurlijke reservoir voor infectie, in de intracellulaire ruimten van de verschillende weefsels. Draadwormen zijn dun in vergelijking met hun lengte, vandaar hun naam.

De larven of microfilaria komen in de bloedbaan terecht. Wanneer ze door de juiste bloedzuigende vectoren worden opgenomen, dringen de larven doorheen de darmwand, veranderen van vorm en kapselen zich in. Na enkele dagen gebeurt een nieuwe metamorfose waarbij metacyclische larven gevormd worden die infectieus zijn voor de mens. Bij een bloedmaaltijd worden de infectieuze larven achtergelaten op de huid naast de steekwonde. Vervolgens kruipen ze zelf in de wonde of worden ze er door het krabben aan de jeukende steek door de mens zelf in gewreven.

Infecties met *Wuchereria bancrofti* zijn het meest verspreid. Ze zijn beschreven in alle tropische en subtropische gebieden waaronder bepaalde van de Kaapverdische eilanden (1). De infectie komt niet voor in zeer droge gebieden.

Na de steek door de vector gaan de larven van *W. bancrofti* naar het lymfestelsel, vervellen twee keer en groeien uit tot volwassen wormen. Deze laatste leven vooral in de lymfebanen en lymfeknopen van de onderste ledematen, ter hoogte van de liesplooï en de geslachtsorganen. Volwassen vrouwtjes kunnen tot 50.000 microfilarieën per dag produceren waarvan de meesten hun weg vinden naar de bloedbaan. Volwassen wormen leven 4-6 jaar, soms zelfs 15 jaar en langer. Microfilaria overleven verschillende maanden en circuleren in de bloedbaan waarbij ze de gelegenheid afwachten opgepikt te worden door de vector.

*W. bancrofti* vertoont een uitgesproken nachtelijke periodiciteit, wat wil zeggen dat de microfilariae vooral 's nachts (22u-3u) terug gevonden kunnen worden in de bloedbaan omdat ze zich overdag terugtrekken in de capillairen van het longweefsel.

De nocturne periodiciteit is een biologische aanpassing aan de nachtelijke bijtgewoonten van de primaire vectoren *Anopheles* in rurale gebieden en *Culex quinquefasciatus* in meer stedelijke gebieden (2,3). Aanwezigheid in het perifere bloed tijdens de uren waarin de vector actief is, verhoogt de kans op transmissie van de parasiet. De variant van *W. bancrofti* met nachtelijke periodiciteit is waarschijnlijk het verst geëvolueerd, kan een grote variatie aan muggen als vector gebruiken voor zijn transmissie, en dit zowel in landelijke als stedelijke gebieden, en is verantwoordelijk voor het merendeel van de infecties wereldwijd.

Naast het klassieke type met nocturne periodiciteit komen bij *W. bancrofti* twee subperiodische of niet-periodische varianten voor die 24 uur per dag aanwezig zijn in het perifere bloed met piekdensiteiten in de late namiddag en vroege avond. Deze subperiodische types hebben een veel beperktere geografische verspreiding. Eén variant komt vooral voor in het zuiden van Azië, de andere in eilandengroepen in het zuidwesten van de Stille Oceaan en de Indische Oceaan. Hun aanwezigheid is sterk gecorreleerd aan de bijtgewoonten van de primaire vectoren van de genera *Aedes* (voornaamste vector van het dengue- en gelekoortsvirus) en *Ochlerotatus*, die meestal een diurne activiteit vertonen.



Naast het voorkomen van varianten kunnen ook fysiologische processen het circadiaanse ritme van de microfilairen beïnvloeden. Zo kan een diurne periodiciteit ontstaan bij de microfilaria van een gastheer die overdag slaapt en 's nachts actief is.

Tot slot kunnen de microfilaria ook uit de capillairen van de longen gejaagd worden door diethyl-carbamazine (DEC), een provocatietest die omwille van het risico op allergische reacties slechts in welbepaalde omstandigheden toegepast wordt.

De laboratoriumdiagnose van infecties met *W. bancrofti* berust op het aantonen van microfilairen in het perifere bloed. De larven zijn 240-300 µm lang en 7.5-10 µm breed en vertonen een schede die moeilijk of niet kleurt met Giemsa. De kernen zijn apart te onderscheiden en de eerste en laatste kernen zijn ovaal. De staart is puntig, meestal omgeplooid (niet bij deze EQC om wille van fixatie van het staal) en het uiteinde van de staart bevat geen kernen. Er is een korte lege kopvlek (zie fotos 1-2). Het onderscheid met andere microfilariae die een schede hebben, wordt gemaakt door de aanwezigheid van (sub)terminale nuclei in de staart bij *B. malayi* en *B. timori* en het aankleuren van de schede van *B. timori* met Giemsa en de dicht opeen liggende kernen en de aanwezigheid van kernen tot op einde van de staart bij *Loa loa*.

Serologie is vooral nuttig in de stadia waarin nog geen of weinig microfilaria kunnen aangetroffen worden, respectievelijk in de vroege en chronische fase van de ziekte óf wanneer een patiënt behandeld geweest is. Serologische testen maken geen onderscheid tussen actieve en oude infecties en vertonen veel kruisreacties, niet alleen binnen de groep van de filariën maar ook met andere wormen. Hun uitsluitende vermogen is bijgevolg groter dan hun aantonende waarde. Voor sommige filaria waaronder *W. bancrofti* bestaat een antigeendetector waarvan de performantie onafhankelijk is van de periodiciteit. In België zijn antigeentesten niet verkrijgbaar bij gebrek aan CE-label.

Bij deze Kaapverdise dame betrof de microfilariëmie een toevallige vondst. Hoewel asymptomatische of subklinische microfilariëmie vaak voorkomt, hebben alle patiënten in meerdere of minder mate subklinische afwijkingen, waaronder gedilateerde en vervormde lymfevaten die met beeldvorming aan het licht kunnen worden gebracht.

Lymfatische filariose staat op de lijst van uit te roeien ziekten. Door jaarlijkse massabehandelingen wordt het aantal microfilaria in het perifere bloed van de patiënten gereduceerd en verkleint de kans op transmissie van de parasiet. De middelen die daarvoor gebruikt worden hangen af van het bestaan van co-endemiciteit met *Onchocerca* in de betreffende regio (4,5).

M. Van Esbroeck, ITG

Foto 1

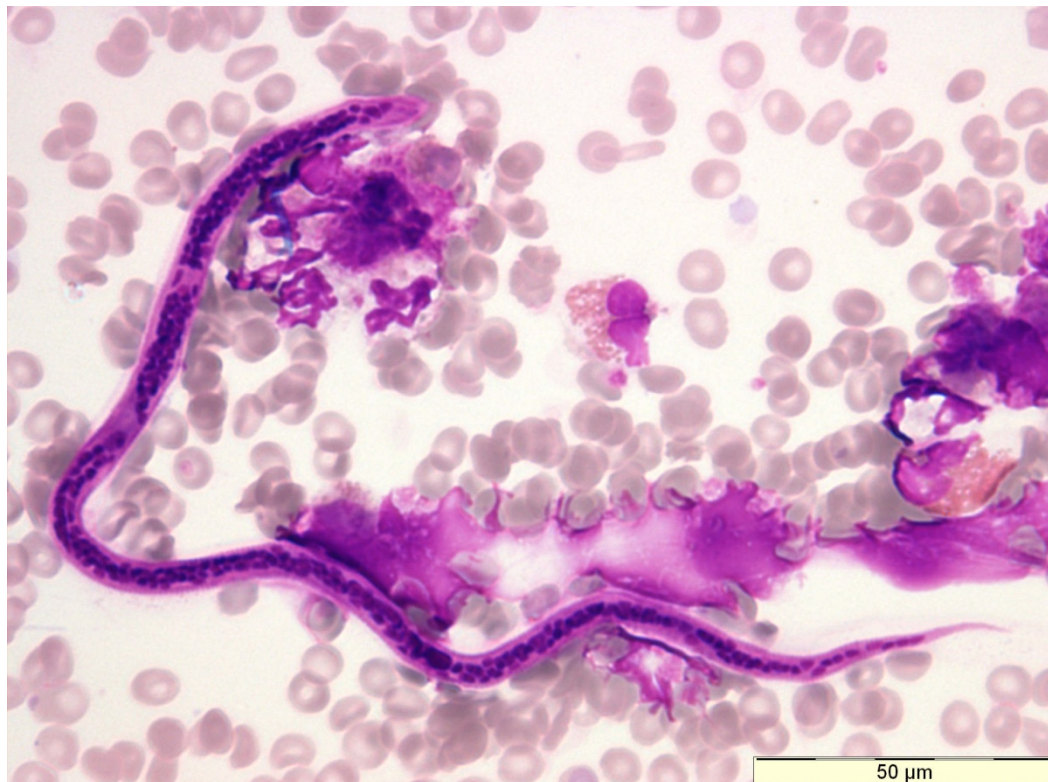
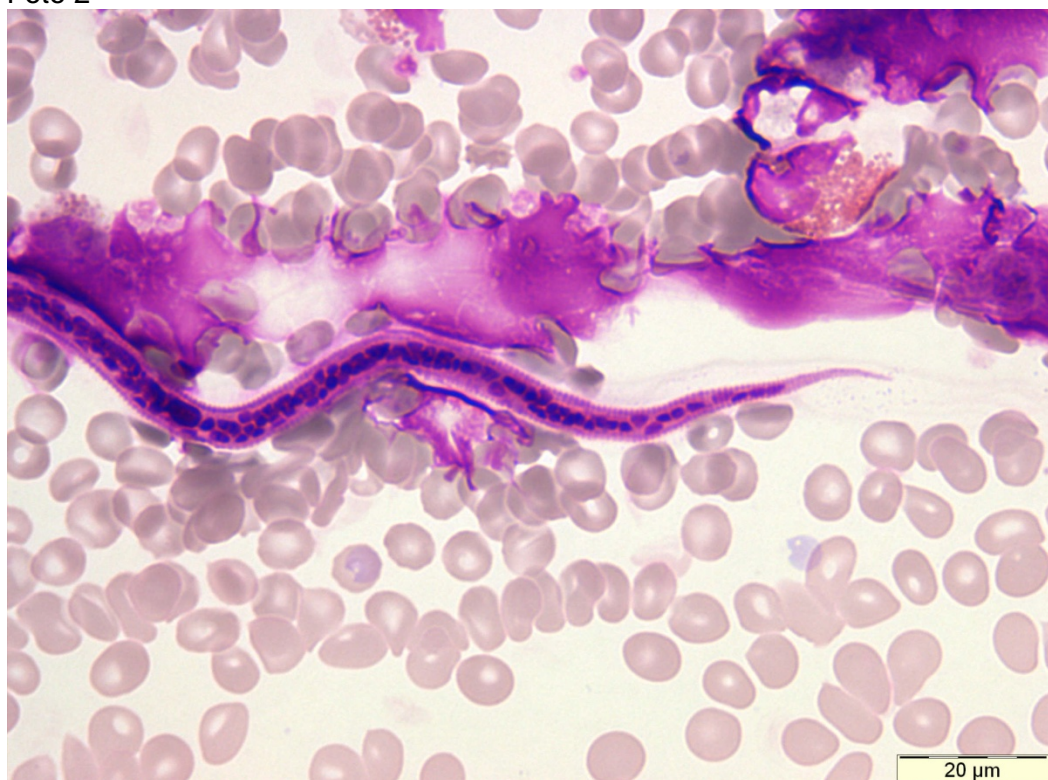


Foto 2



## Referenties

---

1. Alves J, Gomes B, Rodrigues R, Silva J, Arez AP, Pinto J, Sousa CA. 2010. Mosquito fauna on the Cape Verde Islands (West Africa): an update on species distribution and a new finding. *J Vector Ecol.* 35 (2): 307-12.
2. Manguin S, Bangs MJ, Pothikasikorn J, Chareonviriyaphap T. 2010. Review on global co-transmission of human *Plasmodium* species and *Wuchereria bancrofti* by *Anopheles* mosquitoes. *Infect Genet Evol.* 10 (2):159-77.
3. Simonsen PE, Mwakitalu ME. 2013. Urban lymphatic filariasis. *Parasitol Res.* 112 (1): 35-44.
4. Hoerauf A, K. Pfarr, S. Mand, A. Y. Debrah and S. Specht. 2011. Filariasis in Africa—treatment challenges and prospects. *Clin Microbiol Infection.* 17 (7): 977–985.
5. Molyneux DH. Tropical lymphedemas--control and prevention. 2012. *N Engl J Med.* 366 (13): 1169-71.

## **6.1 Hepatitis B**

### **6.1.1. De stalen**

Er werden 2 stalen rondgestuurd: staal S/5625 was een gelyofiliseerd en staal IS/6631 was "klaar-voor-gebruik".

Beide stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:  
"Screening tijdens de zwangerschap"

Op beide stalen dienden zowel de HBV als HCV serologie uitgevoerd te worden. Voor de interpretatie werd gevraagd de beide parameters (HBV en HCV) samen te beoordelen.

De verwachte resultaten voor HBV waren:

S/5625:

HBV: HBsAg positief  
HBsAs negatief  
HBcAs positief  
HBeAg negatief  
HBeAs positief

IS/6631:

HBV: HBsAg negatief  
HBsAs negatief  
HBcAs negatief  
(HBeAg negatief)  
(HBeAs negatief)

### **6.1.2. De deelnemers**

165 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria hebben de hepatitis B serologie uitgevoerd. 118 (71.5%) onder hen hebben hun resultaat doorgestuurd via elektronische weg (toolkit).

Voor staal S/5625 voerden de 165 laboratoria 723 testen uit die als volgt verdeeld waren:

- HBs Ag : 174 testen
- HBs Ag confirmatie: 17 testen
- anti-HBs As: 160 testen
- anti-HBc totale As: 159 testen
- IgM anti-HBc: 4 testen
- HBe Ag: 106 testen
- anti-HBe As: 103 testen

3 laboratoria voerden 1 test uit, 4 laboratoria 2 testen, 44 laboratoria 3 testen, 10 laboratoria 4 testen, 87 laboratoria 5 testen, 14 laboratoria 6 testen en 3 laboratoria 7 testen.

Voor staal IS/6631 voerden de 165 laboratoria 666 testen uit die als volgt verdeeld waren:

- HBs Ag: 171 testen
- anti-HBs As: 160 testen
- anti-HBc totale As: 159 testen
- IgM anti-HBc: 2 testen
- HBe Ag: 88 testen
- anti-HBe As: 86 testen

4 laboratoria voerden 1 test uit, 3 laboratoria 2 testen, 67 laboratoria 3 testen, 5 laboratoria 4 testen, 82 laboratoria 5 testen, 3 laboratoria 6 testen en 1 laboratorium 7 testen.

De combinaties per laboratorium worden in volgende tabel weergegeven.

**Tabel 6.1.1.** Combinatie van parameters van de hepatitis B serologie

<i>Uitgevoerde parameters</i>		<i>S/5625</i>	<i>IS/6631</i>
1 test	HBs Ag	3	4
2 testen	HBs Ag + HBs As	2	2
	HBs Ag + HBc As	1	1
	HBs Ag + HBs Ag conf.	1	-
3 testen	HBs Ag + HBs As + HBc As	43	65
	HBs Ag + HBs As + HBc IgM	1	2
4 testen	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag	4	3
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe As	1	1
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBs Ag conf.	3	-
	HBs Ag + HBs As + HBc IgM + HBs Ag conf.	1	-
	2 HBs Ag + HBs As + HBc As	1	1
5 testen	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As	85	81
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBc IgM + HBs Ag conf.	1	-
	2 HBs Ag + HBs As + 2 HBc As	1	1
6 testen	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As + HBc IgM	1	-
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As + HBs Ag conf.	9	-
	2 HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As	4	3
7 testen	2 HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As + HBs Ag conf.	2	-
	2 HBs Ag + HBs As + 2 HBc As + HBe Ag + HBe As	1	1
<b>Totaal</b>		<b>165</b>	<b>165</b>

### 6.1.3. Gebruikte reagentia

Tabellen 6.1.2. tot en met 6.1.8. geven in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden voor de verschillende parameters. Niet alle laboratoria bepaalden alle parameters.

**Tabel 6.1.2.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van HBs Ag

<b>Fabrikant</b>	<b>Reagens</b>	<b>S/5625</b>	<b>IS/6631</b>
Abbott	Architect HBsAg Qualitative	43	44
	AxSYM HBsAg (V2)	4	4
	Prism HBsAg	2	2
	Architect HBsAg Qualitative II	1	1
Beckman (verdelers Analis)	Unicel Dxl HBsAg V3	10	10
	Access HBsAg	4	4
bioMérieux	VIDAS HBs Ag Ultra	18	15
Diasorin	LIAISON XL Murex HBsAg Quant	8	7
	LIAISON HBsAg	5	5
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg	11	11
Roche	Cobas HBsAg II	25	24
	Modular HBsAg II	13	13
	Elecsys HBsAg II	6	7
	Cobas HBsAg	3	3
	Modular HBsAg	2	2
Siemens	ADVIA Centaur HBsAg	13	13
	Immulin HBs Ag	5	5
	Enzygnost HBsAg 6.0	1	1
<b>Totaal</b>		<b>174</b>	<b>171</b>

**Tabel 6.1.3.** Reagentia gebruikt voor de HBs Ag confirmatie

<b>Fabrikant</b>	<b>Reagens</b>	<b>S/5625</b>	<b>IS/6631</b>
Abbott	Architect HBsAg Confirmatory	3	-
Beckman (verdelers Analis)	Unicel Dxl HBsAg Confirmatory	1	-
bioMérieux	VIDAS HBs Ag Ultra Confirmation	3	-
Diasorin	LIAISON HBsAg Confirmatory test	1	-
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg confirmatory	2	-
Roche	Cobas HBsAg Confirmatory	2	-
	Elecsys HBsAg Confirmatory	1	-
	Modular HbsAg Confirmatory	1	-
Siemens	ADVIA Centaur HBsAg Confirmatory	2	-
	Enzygnost HBsAg Confirmatory test	1	-
<b>Totaal</b>		<b>17</b>	<b>-</b>

**Tabel 6.1.4.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBs As

<i>Fabrikant</i>	<i>Reagens</i>	<i>S/5625</i>	<i>IS/6631</i>
Abbott	Architect anti-HBs	43	43
	AxSYM AUSAB	5	5
Beckman (verdelers Analis)	Unicel Dxl HBsAb	9	9
	Access HBsAb	4	4
bioMérieux	VIDAS anti-HBST Quick	10	10
Diasorin	LIAISON anti-HBs	8	8
	LIAISON anti-HBs PLUS	4	4
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBs	9	9
Roche	Cobas anti-HBs	28	28
	Modular anti-HBs	15	15
	Elecsys anti-HBs	6	6
Siemens	ADVIA Centaur anti-HBs 2	12	11
	Immulate anti-HBs	6	6
	ADVIA Centaur anti-HBs	1	1
	Enzygnost anti HBs II	-	1
<b>Totaal</b>		<b>160</b>	<b>160</b>

**Tabel 6.1.5.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van totale anti-HBc As

<i>Fabrikant</i>	<i>Reagens</i>	<i>S/5625</i>	<i>IS/6631</i>
Abbott	Architect anti-HBc II	44	44
	AxSYM CORE	4	4
Beckman (verdelers Analis)	Unicel Dxl HBcAb	10	10
	Access HBcAb	4	4
bioMérieux	VIDAS anti-HBc Total II	13	14
	VIDIA anti-HBc Total	2	1
Diasorin	LIAISON anti-HBc	9	9
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc	9	9
Roche	Cobas anti-HBc	25	25
	Modular anti-HBc	15	15
	Elecsys anti-HBc	6	6
Siemens	ADVIA Centaur HBc Total	12	12
	Immulate anti-HBc	6	6
<b>Totaal</b>		<b>159</b>	<b>159</b>

**Tabel 6.1.6.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBc IgM

<i>Fabrikant</i>	<i>Reagens</i>	<i>S/5625</i>	<i>IS/6631</i>
Abbott	Architect anti-HBc IgM	1	-
bioMérieux	VIDAS HBc IgM II	2	2
	VIDIA anti-HBc IgM	1	-
<b>Totaal</b>		<b>4</b>	<b>2</b>



**Tabel 6.1.7.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van HBe Ag

<i>Fabrikant</i>	<i>Reagens</i>	<i>S/5625</i>	<i>IS/6631</i>
Abbott	Architect HBeAg	24	20
	AxSYM HBe 2.0	3	3
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	41	31
Diasorin	LIAISON HBeAg	10	8
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBeAg	4	3
Roche	Cobas HBeAg	10	9
	Modular HBeAg	4	4
	Elecsys HBeAg	2	2
Siemens	ADVIA Centaur HBeAg	8	8
<b>Totaal</b>		<b>106</b>	<b>88</b>

**Tabel 6.1.8.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBe As

<i>Fabrikant</i>	<i>Reagens</i>	<i>S/5625</i>	<i>IS/6631</i>
Abbott	Architect anti-HBe	23	19
	AxSYM anti-HBe 2.0	5	4
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	37	28
Diasorin	LIAISON anti-HBe	10	9
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBe	4	3
Roche	Cobas anti-HBe	10	9
	Modular anti-HBe	4	4
	Elecsys anti-HBe	2	2
Siemens	ADVIA Centaur anti-HBe	8	8
<b>Totaal</b>		<b>103</b>	<b>86</b>

## 6.1.4. Resultaten

### 6.1.4.1. Staal S/5625

De resultaten die de laboratoria geantwoord hebben voor de verschillende parameters voor staal S/5625 zijn weergegeven in tabel 6.1.9.

**Tabel 6.1.9.** Resultaten voor HBV voor staal S/5625

	HBs Ag <sup>1</sup>	HBs Ag conf.	HBs As	HBc tot As <sup>1</sup>	HBc IgM	HBe Ag	HBe As
Positief	165	17	5	154	-	1	102
Borderline	-	-	14	1	-	-	-
Negatief	-	-	141	1	4	105	1
<b>Totaal</b>	<b>165</b>	<b>17</b>	<b>160</b>	<b>156</b>	<b>4</b>	<b>106</b>	<b>103</b>

<sup>1</sup> De laboratoria die HBsAg en HBcAs met 2 methoden bepaalden, bekwamen voor al deze parameters negatieve resultaten met beide methoden

Twee laboratoria hebben vermoedelijk de resultaten van surface en core As omgewisseld (1 labo: HBs As + en Hbc As +/-; 1 labo: Hbs As + en Hbc As -).

Het laboratorium dat positief antwoordde voor Hbe Ag en negatief voor Hbe As heeft wellicht eveneens deze beide resultaten verwisseld.

De overige afwijkende resultaten voor HbsAs werden bekomen met verschillende kits (voor verschillende kits merken we een overlap in de kwantitatieve resultaten van laboratoria die borderline en negatief geantwoord hebben): ADVIA Centaur Anti-HBs 2 (3 +/-), Architect anti-HBs (1 +, 3 +/-), Cobas anti-HBs (5 +/-), Elecsys anti-HBs (1 +/-), LIAISON Anti-HBs (1 +/-), Modular anti-HBs (1+, 1+/-) en Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBs (1 +).

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers (N ≥6) van de parameters waar een beoordeling van het kwantitatief resultaat relevant is, hebben we, voor zover de laboratoria dit kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabellen 6.1.10. tot en met 6.1.12.

Voor de andere kits zijn het aantal gebruikers of het aantal gebruikers dat een kwantitatief resultaat antwoordde te gering om adequate statistische berekeningen op uit te voeren.

**Tabel 6.1.10.** Mediaan, minimum en maximum bekomen voor HBsAg voor staal S/5625

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect HBsAg Qualitative (index s/co)	42	238.33	193.5	271.54	≥ 1.0
Unicel Dxl HbsAg V3 (index s/co)	10	104.74	88.79	155.58	≥ 1.0
VIDAS HBs Ag Ultra (test value)	15	10.20	5.81	17.76	≥ 1.0
LIAISON XL Murex HBsAg Quant (mIU/mL)	8	4.6	4.3	5.5	≥ 0.05
Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg (index S/co)	10	236	227	246	≥ 0.90
Cobas HBsAg II (index s/co) <sup>1</sup>	23	175	140	210	≥ 1.0
Elecsys HbsAg II (index s/co)	6	180	167	192	≥ 1.0
Modular HBsAg II (index s/co)	13	168	146	210	≥ 1.0

<sup>1</sup> Tevens antwoordde één laboratorium een index van 1.56 en één labo een index van 14.78..

**Tabel 6.1.11.** Mediaan, minimum en maximum bekomen voor totale anti HBc As voor staal S/5625

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect anti-HBc II (index s/co) <sup>1</sup>	41	12.65	11	22.96	≥ 1.0
Unicel Dxl HBc Ab (index s/co)	10	106.6	81.0	122.0	≥ 1.0
Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc (index)	8	0.03	0.00	0.10	Een resultaat < 1.00 wijst op een "reactief" staal.
Cobas anti-HBc (index) <sup>2</sup>	23	0.005	0.004	0.01	Stalen met een index ≤ 1.0 worden als "reactief" beschouwd
Modular anti-HBc (index s/co) <sup>3</sup>	13	0.005	0.004	0.01	Stalen met een index ≤ 1.0 worden als "reactief" beschouwd

<sup>1</sup> Tevens antwoordde één laboratorium een s/co van 169.6.

<sup>2</sup> Tevens antwoordde één laboratorium een index <0.1.

<sup>3</sup> Tevens antwoordde één laboratorium een index <0.1 en één labo een index van 125.0 (interpretatie positief).

We vermeldden verder ook dat:

- voor VIDAS Anti-HBc Total II 6 laboratoria een test value gelijk aan 0 antwoordden, 4 laboratoria een test value gelijk aan 0.01 en één labo een test value <1.
- voor Liaison anti-HBc 9 laboratoria een index <0.10 antwoordden.
- voor ADVIA Centaur HBc Total 11 laboratoria een index >8 antwoordden en één labo een index >0.5.

**Tabel 6.1.12.** Mediaan, minimum en maximum bekomen voor HBe As voor staal S/5625

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect anti-HBe (index s/co)	22	0.08	0.00	0.11	Stalen met een s/co $\leq$ 1.0 worden als "reactief" beschouwd
VIDAS HBe/anti-HBe (test value)	36	0.01	0.00	0.03	Stalen met een test value $<1.0$ worden als "positief" beschouwd
Cobas anti-HBe (index s/co)	10	0.030	0.027	0.33	Stalen met een s/co $\leq$ 1.0 worden als "reactief" beschouwd

We vermeldden verder ook dat:

- voor LIAISON Anti-HBe 10 laboratoria een index  $<0.1$  antwoordden
- voor ADVIA Centaur Anti-HBe 8 laboratoria een index  $\leq 4.5$  antwoordden

Een aantal laboratoria vermeldden dat ze een aantal testen niet in routine zouden uitvoeren

- Hbs Ag (enige uitgevoerde test): 1 labo
- HBc As (wel Hbs Ag): 1 labo
- HBs As (wel Hbs Ag en HBc As): 1 labo
- HBc As (wel Hbs Ag en HBs As): 1 labo
- HBs As en HBc As (wel Hbs Ag): 1 labo
- Hbs Ag, Hbs Ag conf, HBs As en HBc IgM (enige uitgevoerde testen): 1 labo
- HBs As (wel Hbs Ag, HBc As, HBe Ag en HBe As): 1 labo
- HBc As (wel Hbs Ag, HBs As, HBe Ag en HBe As): 1 labo
- HBe Ag en HBe As (wel Hbs Ag, HBs As en HBc As): 2 labo's
- HBc As, HBe Ag en HBe As (wel Hbs Ag en HBs As): 1 labo
- HBs As , HBc As, HBe Ag en HBe As (wel Hbs Ag): 2 labo's
- 1 HBs Ag en 1 HBc As (wel 2e HBs Ag en HBc As; HBs As, HBe Ag en HBe As): 1 labo

De laboratoria die vermeldden geen enkele van de voor de EKE uitgevoerde testen in routine uit te voeren, hebben de vraag mogelijk verkeerd geïnterpreteerd. Het is immers mogelijk dat laboratoria voor de EKE bepaalde testen uitvoeren (omdat ze hiermee over een controle beschikken waarvan het resultaat gekend is), die ze in routine niet zouden uitvoeren (omdat de bepaling in de gegeven context van weinig of geen belang is).

#### 6.1.4.2. Staal IS/6631

De resultaten die de laboratoria geantwoord hebben voor de verschillende parameters voor staal IS/6631 zijn weergegeven in tabel 6.1.13.

**Tabel 6.1.13.** Resultaten voor HBV voor staal IS/6631

	HBs Ag <sup>1</sup>	HBs As	HBc tot As <sup>1</sup>	HBc IgM	HBe Ag	HBe As
Positief	1	1	1	-	-	-
Borderline	-	-	-	-	-	-
Negatief	164	159	156	2	88	86
<b>Totaal</b>	<b>165</b>	<b>160</b>	<b>157</b>	<b>2</b>	<b>88</b>	<b>86</b>

<sup>1</sup> De laboratoria die HBsAg en HBcAs met 2 methoden bepaalden, bekam voor alle parameters negatieve resultaten met beide methoden

De positieve resultaten voor HBs Ag, HBs As en HBc As werden geantwoord door één laboratorium. Aangezien dit laboratorium wel de correcte klinische interpretatie weergaf (cfr. infra), heeft het wellicht de verkeerde vakjes aangekruist bij het invullen van het antwoordformulier.

Een aantal laboratoria vermeldde dat ze een aantal testen niet in routine zouden uitvoeren:

- Hbs Ag (enige uitgevoerde test): 1 labo
- HBc As (wel Hbs Ag): 1 labo
- HBs As (wel Hbs Ag en HBc As): 2 labo's
- HBc As (wel Hbs Ag en HBs As): 2 labo's
- HBs As en HBc As (wel Hbs Ag): 2 labo's
- Hbs Ag, HBs As en HBcIgM (enige uitgevoerde testen): 1 labo
- HBs As, HBc As en HBe Ag (wel Hbs Ag): 1 labo
- Hbs Ag (wel HBs As, HBc As, HBe Ag en HBe As): 1 labo
- Hbe Ag (wel Hbs Ag, HBs As, HBc As en HBe As): 1 labo
- HBe Ag en HBe As (wel Hbs Ag, HBs As en HBc As): 37 labo's
- Hbs Ag, HBe Ag en HBe As (wel HBs As en HBc As): 1 labo
- HBc As, HBe Ag en HBe As (wel Hbs Ag en HBs As): 8 labo's
- HBs As, HBc As, HBe Ag en HBe As (wel Hbs Ag): 3 labo's
- 1 HBs Ag en 1 HBc As (wel 2<sup>e</sup> HBs Ag en HBc As; HBs As,): 1 labo
- 1 HBs Ag en HBe Ag en HBe As (wel 2<sup>e</sup> HBs A; HBs As en HBc As): 2 labo's
- 1 HB sAg en 1 HBc As en HBe Ag (wel 2<sup>e</sup> HBs Ag en HBc As; HBs As en HBe As): 1 labo

## **6.2 Hepatitis C**

### **6.2.1. De stalen**

Zoals reeds vermeld in hoofdstuk 6.1. dienden de HBV en HCV serologie op dezelfde stalen uitgevoerd te worden.

De verwachte resultaten voor HCV waren:

S/5625:

HCV: antistoffen negatief

IS/6631:

HCV: antistoffen positief

### **6.2.2. De deelnemers**

161 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria hebben de anti-HCV antistoffen bepaald (vier laboratoria bepaalden inderdaad enkel de HBV-serologie en niet de HCV serologie). 117 (72.7%) onder hen hebben hun resultaat doorgestuurd via elektronische weg (toolkit).

Een aantal laboratoria voerde 2 verschillende testen uit per staal. Onderstaande tabel geeft het aantal uitgevoerde testen per staal weer.

**Tabel 6.2.1.** Aantal uitgevoerde bepalingen van totale anti-HCV antistoffen per staal

<b>Staal</b>	<b>1 test</b>	<b>2 testen</b>	<b>Totaal</b>
S/5625	155	6	161
IS/6631	145	16	161

Er werden dus 167 testen uitgevoerd op staal S/5625 en 177 testen op staal IS/6631.

### 6.2.3. Gebruikte reagentia

Tabel 6.2.2. geeft in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden :

**Tabel 6.2.2.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HCV antistoffen CV

<i>Fabrikant</i>	<i>Reagens</i>	<i>S/5625</i>	<i>IS/6631</i>
Abbott	Architect HCV	46	47
	AxSYM HCV 3.0	5	5
	PRISM HCV	2	2
bioMérieux	Vidas anti-HCV	3	5
BioRad	Access HCV Ab Plus op toestel Unicel Dxl 800 <sup>1</sup>	14	14
	Access HCV Ab Plus op toestel Access <sup>1</sup>	1	1
	Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA Assay	1	1
	Monolisa Anti-HCV Plus Version 2	-	1
	DeciScan HCV Plus	-	1
Diasorin	Liaison XL Murex HCV Ab	8	7
Innogenetics	Innotest HCV Ab IV	1	1
	Innolia HCV score	-	6
Mikrogen (verdeler Euribel)	recomLine HCV IgG	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HCV	15	15
	HCV version 3.0 Elisa	3	3
Roche	Cobas e anti-HCV II	17	17
	Cobas e anti-HCV	16	16
	Modular anti-HCV	7	7
	Modular anti-HCV II	6	6
	Elecsys anti-HCV	2	2
	Elecsys anti-HCV II	2	2
Siemens	ADVIA Centaur HCV	17	17
<b>Totaal</b>		<b>167</b>	<b>177</b>

<sup>1</sup> Deze beide toestellen worden door de firma Analis Beckman gecommmercialiseerd

## 6.2.4. Resultaten

### 6.2.4.1. Staal IS/5625

160 laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor alle gebruikte methoden. Eén laboratorium bekwam een positief resultaat; dit labo heeft waarschijnlijk beide stalen omgewisseld aangezien het voor staal IS/6631 een negatief resultaat bekwam.

Negen laboratoria vermeldden dat ze één test niet in routine zouden uitvoeren: voor zes onder hen is dit de enige bepaling die ze uitvoeren, voor 3 laboratoria één van de 2 testen die ze gebruiken.

### 6.2.4.2. Staal IS/6631

160 laboratoria bekwamen een positief resultaat voor alle gebruikte methoden. Eén laboratorium bekwam een negatief resultaat (cfr. supra).

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers ( $N \geq 6$ ), hebben we minimum, maximum en mediaan bepaald. Deze gegevens worden weergegeven in tabel 6.2.3. Voor de kit ADVIA Centaur HCV (Siemens) hebben 17 laboratoria het resultaat  $> 11.0$  geantwoord.

**Tabel 6.2.3.** Mediaan, minimum en maximum bekomen voor HCV-antistoffen voor IS/6631 voor de meest gebruikte kits (de resultaten worden telkens uitgedrukt in index (sample/cut-off)).

Fabrikant	Reagens	Aantal labo's	Mediaan	Maximum	Minimum	Cut-off
Abbott	Architect HCV	46	17.08	15.21	19.97	$\geq 1.0$
BioRad	Access HCV Ab Plus op toestel Unicel	14	12.59	10.99	13.68	$\geq 1.0$
Diasorin	Liaison XL Murex HCV Ab	7	9.9	8.7	10.0	$\geq 1.0$
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HCV	15	33.1	30.7	37.5	$\geq 1.0$
Roche	Cobas e anti-HCV <sup>1</sup>	12	64.5	59.6	78.0	$\geq 1.0$
	Cobas e anti-HCV II	16	61.4	36.3	76.2	$\geq 1.0$
	Modular anti-HCV <sup>2</sup>	6	67.2	62.0	69.1	$\geq 1.0$
	Modular anti-HCV II	6	65.4	58.7	71.3	$\geq 1.0$

<sup>1</sup> Tevens antwoordden 4 laboratoria indexen die varieerden van 401.7 tot 491.6

<sup>2</sup> Tevens antwoordde 1 laboratorium een index van 324.4

Tien laboratoria vermeldden dat ze één test niet in routine zouden uitvoeren: voor zes onder hen is dit de enige bepaling die ze uitvoeren, voor 4 laboratoria één van de 2 testen die ze gebruiken.



### **6.3 Interpretaties voor stalen S/5625 en IS/6631**

Ter gelegenheid van deze enquête werd aan de laboratoria gevraagd om voor elk van beide stalen HBV en HCV samen te interpreteren.

Voor de laboratoria die slechts 1 van beide parameters bepalen, werden aparte antwoordmogelijkheden voorzien.

161 laboratoria voerden de testen voor HBV- en HCV-serologie uit. Vier laboratoria voerden enkel de HBV-serologie uit.

De verwachte interpretaties waren:

S/5625 : Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” (code 01)

IS/6631 : « “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken” (code 08)

#### **6.3.1. Staal S/5625**

##### **6.3.1.1. De laboratoria die enkel de HBV-interpretatie antwoordden**

Een overzicht hiervan wordt in tabel 6.3.1. gegeven

**Tabel 6.3.1.** Interpretatie voor staal S/5625 (HBV alleen)

Interpretatie	<i>N labo's</i>
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus (code 9)	3
Mogelijkheid van een infectie: na te gaan aan de hand van de resultaten van de andere merkers. <sup>1</sup>	1
<b>Totaal</b>	<b>4</b>

<sup>1</sup> Interpretatie gegeven door een labo dat enkel het HBs Ag bepaalde (resultaat positief)

Onder “opmerkingen” vermeldden de 3 laboratoria die code 9 geantwoord hebben dat dat een bevestiging wenselijk is door de bepaling complementaire testen (respectievelijk HBc As, HBc IgM en virale lading HBV).

##### **6.3.1.2. De laboratoria die de HBV- en HCV-interpretatie antwoordden**

###### **6.3.1.2.1. Eigenlijke interpretatie**

Voor staal S/5625 opteerde de meerderheid van de laboratoria voor de interpretatie “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” (code 01). Enkele verkozen een andere van de voorgestelde interpretaties. Nog anderen stelden een eigen interpretatie voor

Een overzicht van de interpretaties wordt in onderstaande tabel 6.3.2. weergegeven:

**Tabel 6.3.2.** . Interpretatie voor staal S/5625 (HBV en HCV)

<b>Interpretatie</b>	<b>N labo's</b>
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie (code 01)	156
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus ; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken. (code 02) <sup>1</sup>	2
Serologisch profiel suggestief voor een chronische infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie <sup>2</sup>	1
Chronische drager HBV zonder evidentie voor HCV <sup>3</sup>	1
Hepatitis B: Beeld van een persisterende chronische hepatitis of van chronisch dragerschap. Onderscheid is te maken door uitvoeren van PCR HEP-B DNA. Persisterende chronische hepatitis B geeft DNA+, chronische drager geeft DNA -. Hepatitis C is negatief. Geen evidentie voor hepatitis C infectie <sup>4</sup>	1
<b>Totaal</b>	<b>161</b>

<sup>1</sup> Eén van deze beide labo's is het labo dat een positief resultaat antwoordde voor de HCV-As; het andere labo bekwam een negatief resultaat voor de HCV-As.

<sup>2</sup> Technische resultaten van dit labo: HBs Ag, HBc As en HBe As: positief; HBs As, HBe Ag, en HCV-As: negatief.

<sup>3</sup> Technische resultaten van dit labo: HBs Ag, HBs Ag confirm en HBc As: positief; HBs As, HBc IgM, en HCV-As: negatief.

<sup>4</sup> Technische resultaten van dit labo: HBs Ag, HBc As en HBe As: positief; HBs As, HBe Ag, en HCV-As: negatief

### 6.3.1.2.2. Opmerkingen bij de interpretatiecode 1.

147 laboratoria gaven bij het verwachte antwoord “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” een opmerking. Tabel 6.3.3. geeft deze opmerkingen weer..

**Tabel 6.3.3.** Opmerkingen voor staal S/5625 gegeven door de laboratoria die de interpretatie “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” gaven

<b>Opmerking</b>	<b>N labo's</b>
Een bevestiging is niet nodig	58
Een bevestiging is gewenst door complementaire test(en)	53
Een bevestiging is gewenst door een nieuwe afname	31
Een bevestiging is gewenst door complementaire test(en) en door een nieuwe afname	2
Contact met de aanvrager	1
Naargelang de klinische situatie PCR om behandeling in te stellen (als Ag chronisch > 6 maand)	1
Bijkomende testen : HBe Ag, anti-HBe As, anti-HBc IgM (uitbested) om het onderscheid te maken tussen een acute en een chronische infectie (NB: in geval van chronische infectie, is de aanwezigheid van HBeAg een risicofactor voor transmissie van HBV bij de geboorte). PCR DNA HBV (buiten de RIZIV-nomenclatuur) om de infectie-activiteit te meten en het risico op transmissie te bepalen. In geval van acute infectie, serologische opvolging van een eventuele seroconversie. Het merendeel van de besmettingen gebeurt op het moment van de bevalling. Ongeacht het serologisch statuut van de moeder bestaat het risico en de baby zal op dezelfde wijze behandeld worden gedurende de uren die volgen op de bevalling.	1
<b>Totaal</b>	<b>147</b>

Een aantal laboratoria hebben gepreciseerd waarom zij een 2e staalname zouden aanvragen of hebben de tijdsduur vermeld die zij voorstellen vooraleer de 2e afname uit te voeren:

- Om de evolutie op te volgen: 8 labo's
- Om staalverwisseling uit te sluiten: 1 labo
  
- Na 1 maand: 2 labo's
- Na 6 weken – 3 maand: 1 labo
- Na 3 maanden: 3 labo's
- Na 6 maanden: 1 labo

### 6.3.1.2.3. Bijkomende testen bij interpretatiecode 1

Tabel 6.3.4. geeft weer welke complementaire testen de laboratoria voorstelden.

**Tabel 6.3.4.** Complementaire testen voorgesteld door de laboratoria die de interpretatie “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” voor staal S/5625 gaven

<i>Testen</i>	<i>N labos'</i>
PCR HBV/HBV DNA/virale lading	19
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + HBe Ag en HBe As	6
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + HBe Ag	2
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + HBe Ag en HBe As + transaminasen	1
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + levertesten	1
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + transaminasen + controle na 3 en 6 maanden	1
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + HBc IgM	1
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + HBs Ag + HBe As	1
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + HBc IgM + follow-up HBs Ag en HBs As	1
PCR HBV/HBV DNA/virale lading + HBs Ag conf.	2
Hbe Ag + Hbe As	9
Hbe Ag + HBc IgM	1
Hbe Ag	2
HBc IgM + nagaan of chronische hepatitis	1
HBs Ag conf.	5
HBs Ag conf.+ HBe Ag en HBe As	1
HBs Ag conf.+ HBe Ag en HBe As + HBc IgM	1
<b>Totaal</b>	<b>55</b>

### 6.3.2. Staal IS/6631

#### 6.3.2.1. De laboratoria die enkel de HBV-interpretatie antwoordden

Een overzicht hiervan wordt in tabel 6.3.5. gegeven

**Tabel 6.3.5.** Interpretatie voor staal IS/6631 (HBV alleen)

<i>Interpretatie</i>	<i>N labo's</i>
Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus (code 12) Geen infectie door het hepatitis B Virus <sup>1</sup>	3 1
<b>Totaal</b>	<b>4</b>

<sup>1</sup> Interpretatie gegeven door een labo dat enkel het HBs Ag bepaalde (resultaat negatief)

Onder “opmerkingen” vermeldde 1 laboratorium dat code 12 antwoordde dat een bevestiging niet nodig is; de 2 overige laboratoria gaven geen opmerking.

#### 6.3.2.2. De laboratoria die de HBV- en HCV-interpretatie antwoordden

#### 6.3.2.3. Eigenlijke interpretatie

Voor staal IS/6631 koos een meerderheid van de laboratoria voor de interpretatie “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken” (code 08). Enkele verkozen een andere van de voorgestelde interpretaties. Nog anderen stelden een eigen interpretatie voor.

Een overzicht van de interpretaties wordt in onderstaande tabel 6.3.6. weergegeven:

**Tabel 6.3.6.** Interpretatie voor staal IS/6631 (HBV en HCV)

<b>Interpretatie</b>	<b>N labo's</b>
Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken (code 08)	155
Serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken. Voor hepatitis B kan er, behalve het afwezig zijn van HBs Ag, geen verdere interpretatie worden gegeven, aangezien hiervoor bijkomende onderzoeken noodzakelijk zijn, die in deze site niet worden uitgevoerd. <sup>1</sup>	2
Serologisch profiel suggestief voor een hepatitis C virus infectie, Er is geen evidentie voor hepatitis B virus infectie <sup>2</sup>	1
Serum moet naar referentiecentrum gestuurd worden voor bevestiging van de HCV As en het uitvoeren van een HCV PCR, afwezigheid van immuniteit en infectie voor HBV <sup>3</sup>	1
Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; er is evenmin evidentie voor hepatitis C virus infectie (code 07) <sup>4</sup>	1
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken (code 02). <sup>5</sup>	1
<b>Totaal</b>	<b>161</b>

<sup>1</sup> Deze beide laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor HBs Ag en een positief voor de HCV-As

<sup>2</sup> Dit laboratorium bekwam een negatief resultaat voor HBs Ag en een positief voor de HCV-As

<sup>3</sup> Technische resultaten van dit labo: HBs Ag, HBs As, HBc As, HBe Ag en HBe As: negatief; en HCV-As positief.

<sup>4</sup> Technische resultaten van dit labo: HBs Ag, HBs As, HBc AS, HBe Ag en HBe As: negatief; en HCV-As negatief.

<sup>5</sup> Technische resultaten van dit labo: HBs Ag, HBs As, HBc AS, HBe Ag en HBe As: negatief; en HCV-As positief. Dit laboratorium heeft wellicht de verkeerde code aangeduid bij het invullen van het antwoordformulier.

#### 6.3.2.4. Opmerkingen bij de interpretatiecode 8

149 laboratoria gaven bij het verwachte antwoord ""Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken" een opmerking. Tabel 6.3.7. geeft deze opmerkingen weer.

**Tabel 6.3.7.** Opmerkingen voor staal IS/6631 gegeven door de laboratoria die de interpretatie “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken” gaven

<b>Opmerkingen</b>	<b>N labo's</b>
Een bevestiging is gewenst door complementaire test(en)	126
Een bevestiging is gewenst door een nieuwe afname	7
Een bevestiging is niet nodig	15
Een bevestiging is niet nodig. Index voldoende hoog, enkel confirmatie op aanvraag dokter.	1
<b>Totaal</b>	<b>149</b>

Eén labo vermeldt dat de 2e afname dient uitgevoerd te worden om staalverwisseling uit te sluiten.

#### 6.3.2.5. Bijkomende testen bij interpretatiecode 8

Tabel 6.3.8. geeft weer welke complementaire testen de laboratoria voorstelden.

**Tabel 6.3.8.** Complementaire testen voorgesteld door de laboratoria die de interpretatie “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken” voor staal IS/6631 gaven

<b>Test</b>	<b>N labo's</b>
HCV PCR	60
Kwalitatieve en kwantitatieve HCV PCR	5
Kwalitatieve HCV PCR	11
Kwantitatieve HCV PCR	10
HCV PCR voor onderscheid tussen actieve en chronische infectie	4
HCV PCR + blot	9
HCV PCR + levertesten (transaminasen)	5
HCV PCR + confirmatie HCV serologie	12
Confirmatie HCV serologie + blot HCV	3
Confirmatie HCV serologie (met andere methode)	4
Confirmatie HCV serologie met MonoLisa HCV	2
Confirmatie KUL	1
<b>Totaal</b>	<b>126</b>

## **6.4 Commentaar op de hepatitisenquête**

### **6.4.1. Hepatitis B virus**

#### **6.4.1.1. S/5625**

Het serum was afkomstig van een patiënte met een AgHBe-negatieve chronisch actieve HBV infectie, maar kon evengoed een serumname betreffen van een patiënte met een acute HBV infectie waarbij reeds een AgHBe-conversie heeft plaatsgevonden.

Het is geruststellend dat 165 laboratoria AgHBs als positief hebben bevonden en alzo gerapporteerd. De waarden lagen in alle kits duidelijk boven cut-off van positiviteit, met mediaan-waarden die minimaal 100x hoger lagen (m.u.v. Vidas kit) voor de meest gebruikte reagentia. Er werd dus geen actieve HBV-infectie gemist bij screening. Bijkomend waren de 17 uitgevoerde confirmatietesten adequaat. Hierbij valt enerzijds het erg beperkt aantal uitgevoerde serologische confirmaties voor AgHBs op, en anderzijds valt in het algemeen op te merken dat de confirmatietest idealiter gebruik maakt van andere antigenen dan dezen gebruikt in de screeningstest.

Vervolgens zijn de bekomen resultaten voor de AgHBe-status naar wens: op één na (vermoedelijk o.w.v. administratief probleem) rapporteerden de laboratoria die AgHBe routinematig uitvoeren igv AgHBs-positiviteit deze parameter als negatief. En verder is nazicht van HBc-antistoffen zoals het hoort. In totaal werden er 2 onjuiste bepalingen doorgegeven (1 negatief en 1 borderline, eveneens mogelijk te wijten aan onoplettendheid bij administratie).

Daarentegen ziet men voor anti-HBs bepalingen iets meer variatie in de antwoorden met in totaal 19 niet-negatieve resultaten, waarvan 14 borderline. Er was overlap merkbaar in de kwantitatieve resultaten van laboratoria die borderline en negatief geantwoord hebben. Hier dient even het belang aangehaald van opvolging in de tijd aan de hand van een onafhankelijke (firma-onafhankelijke) runcontrole in de tijd, gezien er niet zeldzaam wat variatie wordt gezien bij overgang van één reagens-lot naar een ander, en mogelijk zelfs van één reagenskit naar een andere binnen eenzelfde lot. Op die manier kan een cijfer (en dus eveneens een interpretatie) veranderen van negatieve naar borderline waarde. Anderzijds dienen de gehanteerde referentiewaarden op het protocol (negatief versus positief versus borderline) getoetst te worden aan opgegeven waarden door firma en literatuurreferenties.

Wat additioneel nog duidelijk wordt uit deze EKE, is het erg beperkt gebruik van IgM anti-HBc analyses (n=4 voor S/5625). Op zich is anti-HBc IgM een goede merker: positiviteit indiceert recente infectie met HBV (< 6 maanden). Bij AgHBs screening die positief blijkt, kan een gecombineerde positieve anti-HBc totale As met positieve IgM anti-HBc, een acute infectie doen besluiten. Terwijl een positief resultaat voor totale anti-HBc As, in combinatie met negatieve anti-HBc IgM, een chronische infectie doet vermoeden.

De primaire prenatale HBV-screening dient steeds te gebeuren dmv consequente bepaling van AgHBs, idealiter met mogelijkheid tot uitvoer van een confirmatietest (ref. 9). Deze screening van zwangere vrouwen voor AgHBs dient te gebeuren tijdens elke zwangerschap. Zo gauw AgHBs positief bevonden wordt, is het aangewezen om een volledig serologische oppuntstelling door te voeren, en zou de patiënte steeds dienen doorverwezen te worden naar een hepatoloog voor verdere exacte HBV-status bepaling en nabije follow-up van de infectie pre- en postnataal, waar aangewezen.

Met de universele AgHBs-screening zal men > 99,8% van de HBV-infecties in onderzochte zwangeren er op correcte manier uit filteren.



Zo zou zeer uitzonderlijk de serumname bijvoorbeeld net kunnen gebeuren op moment van AgHBs-seroconversie waarbij anti-HBc en anti-HBe als 2 enige parameters detecteerbaar zijn, maar AgHBs reeds beneden detectielimiet is gezakt en anti-HBs nog net niet in voldoende mate geproduceerd wordt om duidelijk detecteerbaar te zijn, maar op dat moment is ook de infectiositeit eerder minimaal tot reeds afwezig.

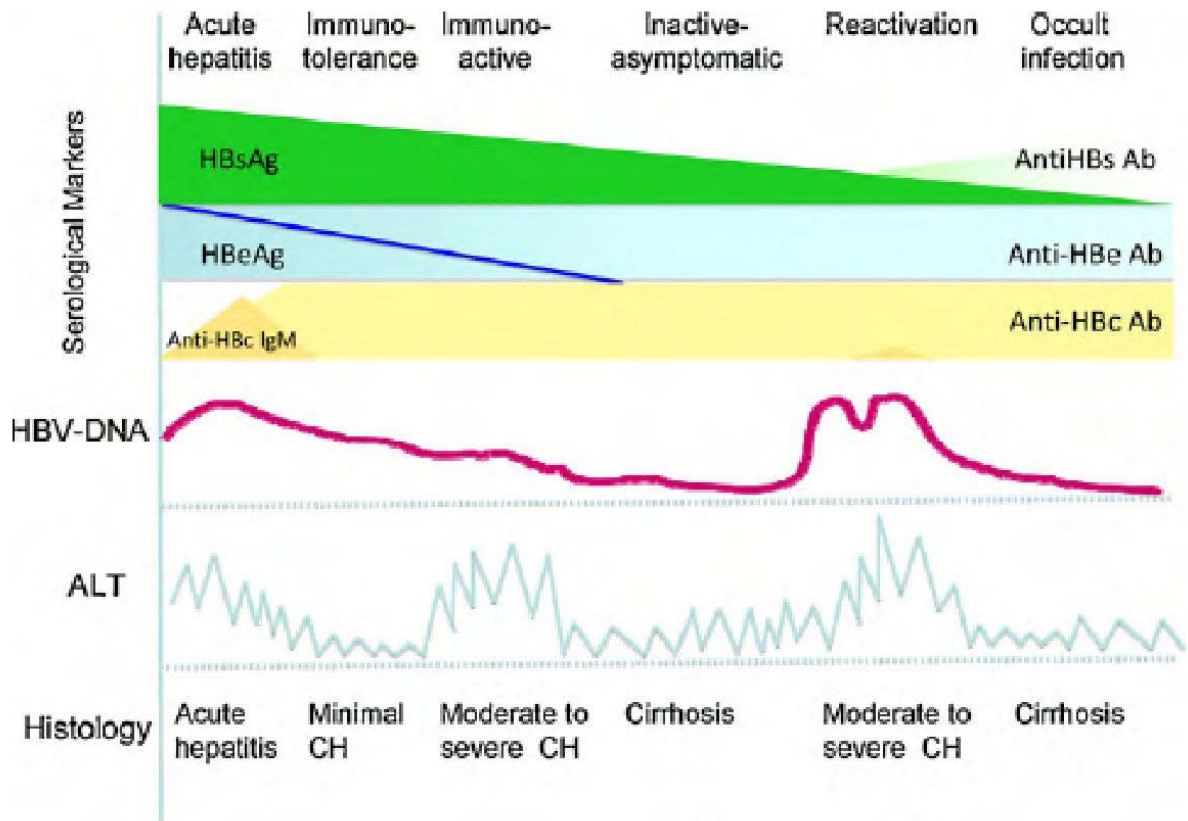
Complementair aan de kennis van AgHBe-status van de patiënte, duiken er steeds meer wetenschappelijke argumenten op die aanraden om standaard een qPCR HBV met hoge analytische sensitiviteit te laten gebeuren bij een zwangere dame (ref. 3). Dit niet om als confirmatietest te functioneren, maar teneinde haar HBV-status en risico's wat betreft HBV transmissie exact te definiëren, en de nodige (therapeutische) maatregelen te nemen o.a. naar foetus en partus toe. Enkel de medische specialist die het volledige dossier van de patiënte in kwestie voldoende kent, is in staat om het belang en noodzaak van qPCR HBV in elk individueel geval juist in te schatten en toe te passen. Na deze EKE valt toch wel enigszins op dat meer dan 60% van de laboratoria die complementaire testen suggereren, onmiddellijk PCR aanraden als eerstelijns confirmatietest. De plaats van de serologische confirmatietesten lijkt hierdoor onterecht op de helling komen te staan.

Men spreekt over chronische hepatitis B (CHB) wanneer het HBsAg langer dan 6 maanden positief is. CHB kan zich presenteren als HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve CHB:

HBeAg-positieve CHB is te wijten aan zogenaamd "wild type" HBV. Het vertegenwoordigt typisch de vroege fase van chronische HBV infectie.

HBeAg-negatieve CHB is te wijten aan replicatie van spontaan verschijnende HBV varianten met nucleotide substituties in het precore en/of de basic core promoter regio's van het genoom, en vertegenwoordigt een latere fase van chronische HBV infectie. De prevalentie van deze HBeAg-negatieve ziektevorm is toegenomen over de laatste decade als een gevolg van het verouderen van de HBV-geïnfecteerde populatie, en bijgevolg betreft de meerderheid van CHB gevallen in vele gebieden, inclusief Europa, deze vorm.

Chronische hepatitis B is te verdelen in 5 stadia (schematisch weergegeven in figuur 1), en verscheidene combinaties van parameters (serologisch-DNA HBV-leverenzymes) zijn mogelijk. Follow-up van zwangeren met CHB door specialist (hepatoloog) is noodzakelijk pre- en postpartaal, en occulte HBV infectie is een klinische entiteit die eveneens in medisch dossier dient vermeld gezien mogelijke infectieuze problemen later in leven (ref. 8).



Chronische hepatitis B is een dynamisch proces. Het natuurlijk verloop van CHB kan schematisch ingedeeld worden in 5 fases, die niet noodzakelijk sequentieel verlopen.

(1) De “immunotolerante” fase wordt gekarakteriseerd door HBeAg-positiviteit, hoge mate van HBV-replicatie (gereflecteerd door hoge niveaus van serum/plasma HBV DNA), normale of lage niveaus van aminotransferases, milde of afwezige leverontsteking en geen of trage progressie naar fibrose (ref. 1-2). Tijdens deze fase is de kans op spontaan HBeAg-verlies erg laag. Deze eerste fase komt meer frequent en meer verlengd voor in perinataal-geïnfecteerde personen, of in diegenen die gedurende de eerste levensjaren geïnfecteerd werden. Gezien de hoge viremie-waarden, zijn deze patiënten uitermate infectieus.

(2) De “immunoreactieve” fase wordt gekenmerkt door HBeAg-positiviteit, een lager niveau van replicatie, toegenomen of fluctuerende aminotransferase concentraties, matige of ernstige leverontsteking en een snellere progressie naar fibrose in vergelijking met vorige fase (ref. 1-2). Deze fase kan verschillende weken tot maanden duren. Bijkomstig is de kans op spontaan AgHBe verlies hoger. Deze fase kan verschijnen na vele jaren van immunotolerantie en wordt frequenter gezien in patiënten die op volwassen leeftijd infectie opliepen.

(3) De “inactieve HBV carrier status” kan volgen op de seroconversie van HBeAg naar anti-HBe antilichamen. Het is gekenmerkt door erg lage of ondetecteerbare HBV DNA levels en normale aminotransferases. Tengevolge van de immunologische controle van infectie, verwijst deze status naar een gunstige lange-termijn outcome met een erg klein risico op cirrhosis of HCC in de meerderheid van patiënten. HBsAg verlies en seroconversie naar anti-HBs antilichamen kan spontaan optreden in 1–3% van de gevallen/jaar, gewoonlijk na vele jaren met persistentie van ondetecteerbaar HBV DNA (ref. 4).

(4) “HBeAg-negatieve CHB” kan volgen op seroconversie van HBeAg naar anti-HBe tijdens de immunoreactieve fase, en vertegenwoordigt een latere fase in het natuurlijk verloop van CHB. Het wordt gekenmerkt door periodieke reactivatie met een patroon van fluctuerende niveaus van HBV DNA, aminotransferases en actieve hepatitis. Deze patiënten zijn HBeAg-negatief, en bezitten HBV varianten met nucleotide substituties in het precore en/of in basal

core promotor regio's niet in staat tot expressie van HBeAg of lage concentraties HBeAg exprimerend. HBeAg-negatieve CHB is geassocieerd met lage mate van verlengde spontane ziekte remissie. Het is belangrijk en soms moeilijk om het onderscheid te maken tussen echte inactieve HBV carriers en patiënten met actieve HBeAg-negatieve CHB waarin fases van spontane remissie kunnen optreden. De eerste groep patiënten hebben een goede prognose met een erg laag risico op complicaties, terwijl de tweede groep patiënten lijden aan actieve leverziekte met een hoog risico op progressie naar vergevorderde leverfibrose, cirrhose en subsequente complicaties zoals gedecompenseerde cirrhose en HCC. Nauwgezette evaluatie van de patiënt is nodig en een minimale follow-up van 1 jaar met serum alanine aminotransferase (ALT) en HBV DNA levels elke 3 maanden laat de detectie toe van activiteitsfluctuaties in patiënten met actieve HBeAg-negatieve CHB (ref. 5).

(5) In de "HBsAg-negatieve" fase na HBsAg verlies, kan laaggradige HBV-replicatie persisteren met detecteerbaar HBV DNA in de lever (ref. 6). In het algemeen zal HBV DNA niet detecteerbaar zijn in serum/plasma terwijl anti-HBc antilichamen met of zonder anti-HBs aantoonbaar zijn. HBsAg verlies is geassocieerd met een verbeterde prognose met verminderd risico op cirrhose, leverdecompensatie en HCC. De klinische relevantie van occulte HBV infectie (detecteerbaar HBV DNA in lever met laag niveau van HBV DNA in bloed [ $<200$  IU/ml]) is onduidelijk (ref.6). Wel van klinisch belang is dat immunosuppressie in deze patiënten regelmatig kan leiden naar reactivatie.

#### HBV en zwangerschap

Lamivudine, adefovir en entecavir worden volgens FDA geklasseerd als zwangerschap categorie C geneesmiddelen, en telbivudine en tenofovir als categorie B geneesmiddelen, gebaseerd op hun risico van teratogeniciteit in preklinische evaluatie. Perinatale transmissie van HBV is duidelijk geassocieerd met AgHBe-positiviteit, maar ook AgHBe-negatieve zwangeren met actieve CHB zijn at risk voor HBV transmissie naar foetus. Recente literatuur suggereert dat lamivudine therapie gedurende het laatste trimester van de zwangerschap in zwangere AgHBs-positieve dames met hoge viremie niveaus, het risico op intra-uteriene en perinatale transmissie van HBV reduceert wanneer gegeven bijkomend naast passieve en actieve vaccinatie door HBVlg en HBV vaccin (ref.7)

Tenofovir of entecavir kunnen eveneens overwogen worden, maar hoewel schijnbaar veilig, vereisen deze protocols toch verdere confirmatie.

HBV-geïnfecteerde dames moeten postpartum nauwgezet gemonitord worden aangezien exacerbaties van chronische HBV kunnen optreden (ref.8).

#### Belang van HBV genotype

Acht genotypes van HBV (A - H) werden geïdentificeerd. Ze verschillen van elkaar in meer dan 8% van de virale genoom sequentie, en verder zijn er multiple subgenotypes beschreven, die 4-8% van elkaar verschillen. Recent werden er in verschillende studies betreffende de associatie tussen het risico op ontwikkeling van HCC en cirrhose door specifieke genotypes en subgenotypes opmerkelijke verschillen in outcome gemeld, maar ook zag men voor verschillende genotypes variatie wat betreft het verticaal transmissie risico. Bepaalde HBV genotypes en subgenotypes, inclusief genotype C, B2-5, en F1, blijken geassocieerd te zijn met een hoger risico op HCC, en anderen, inclusief genotypes B1, B6, en A2, blijken minder risicovol wat betreft complicaties door HBV. In die delen op aarde waar perinatale transmissie een erg belangrijke rol speelt binnen de algehele transmissie van HBV, is genotype C de dominante stam.

#### 6.4.1.2. S/6631

Staal 6631 gaf geen aanleiding tot problemen, noch wat betreft de analytische resultaten (op 1 uitzondering na die positieve resultaten antwoordde voor enkele parameters, maar de correcte "negatieve" interpretatie aankruiste) noch wat betreft klinische interpretatie (m.u.v. 1 administratieve onoplettendheid en dus juiste resultaten maar foute interpretatiecode).

## Referenties

---

1. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056–1075.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–539.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50:227–242.
4. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akreimi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543–546.
5. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617–624.
6. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–657.
7. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294–297.
8. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37–41.
9. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005 (RR-16)

## 6.4.2. Hepatitis C virus

### 6.4.2.1. S/5625

Op de ingestuurde resultaten viel er weinig op te merken. Op het geheel aantal deelnemers (n=161) was er maar 1 labo met foutief (positief) resultaat waar een staalverwisseling heeft plaatsgevonden. De HCV-screening gebeurt voor quasi 100% door middel van geïsoleerde antistofbepalingen, en de plaats van Ag-As-combotest is beperkt.

### 6.4.2.2. S/6631

160/161 deelnemers hebben een exact resultaat doorgegeven. Er kan opgemerkt dat de bekomen waarden duidelijk ver boven cut-off van positiviteit liggen in de geëvalueerde testkits. Het belang van een serologische confirmatietest (immuno- of Western-blottest voor HCV, zonder RIZIV-nomenclatuurnummer) lijkt in zulk geval erg beperkt tot afwezig, te meer omdat een moleculaire test klinisch geïndiceerd is. Bij evaluatie van mediaan, minimum en maximum voor een aantal kits van verschillende producenten, zien we dat de interlaboratorium range waarbinnen de metingen liggen per reagenskit aanvaardbaar is. De screeningstesten zijn performant en robuust.

Qua juiste interpretatie HCV-status en inschatting van infectieuze risico's dient vermeld dat een PCR HCV absoluut noodzakelijk is om actieve virale replicatie te objectiveren in zwangere patiënte, en met die kennis de bevalling en follow-up van neonaat te benaderen.

### HCV in zwangerschap

Sinds de introductie van universele HCV screening van bloedproducten, is verticale transmissie de meest belangrijke wijze van HCV infectie in pediatrie patiënten. Maar in het algemeen kan gesteld dat het voorkomen van verticale HCV transmissie laag is (1-6%). Anti-HCV+ moeders kunnen het virus aan hun nakomeling doorgeven in utero, tijdens de bevalling of postpartaal, dus bijgevolg dienen alle nakomelingen van anti-HCV+ patiëntes (zelfs indien mama éénmalig HCV-RNA negatief getest is) getest worden voor HCV. Infectie kan optreden via maternaal bloed dat vrije HCV partikels bevat en occasioneel eveneens HCV-geïnfecteerde cellen. Er werd duidelijk aangetoond dat infectie van perifere bloed mononucleaire cellen (PBMNCs) een cruciaal event is in verticale transmissie van virussen, en HCV kan PBMNCs infecteren.

### **Risicofactoren:**

Factoren die consistent geassocieerd zijn aan een verhoogd risico op perinatale HCV transmissie includeren de aanwezigheid van maternaal HCV RNA op moment van bevalling (sommige maar niet alle studies bevestigen dat een hoge concentratie HCV RNA in serum/plasma samenhangt met een hoger risico op transmissie) en HIV-coïnfectie bij de moeder. Transmissie zou frequenter voorkomen bij vrouwelijke foetus/neonaat dan bij jongens. Bijkomend zal een geschiedenis van maternaal IV druggebruik op zichzelf, onafhankelijk van HIV-1 coïnfectie, een belangrijke predisponerende factor zijn voor perinatale HCV transmissie. Daarenboven zal een voorgaand verhaal van maternale posttransfusie hepatitis (gelukkig erg zeldzaam sinds jaren '90) hoog gerelateerd zijn met verticale transmissie.

Maternale PBMNC infectie door HCV, membraanruptuur die langer dan 6 uren persisteert prepartaal, en technische procedures die het neonaatje tijdens de vaginale bevalling blootstellen aan maternaal HCV-geïnfecteerd bloed (zoals interne foetale monitoring), zijn gelinkt aan een verhoogd risico op transmissie.

Andere factoren zoals borstvoeding of vaginale partus daarentegen, blijken de mate van verticale transmissie niet te beïnvloeden, dus actueel wordt een sectio voor HCV-RNA-positieve patiënten niet aangeraden in internationale richtlijnen. En geïnfecteerde moeders kunnen hun kinderen op veilige manier borstvoeden indien hun tepels niet getraumatiseerd

zijn. Een voorgaande geboorte van een perinataal HCV-geïnficeerd kind doet het risico op HCV transmissie in subsequente zwangerschappen niet toenemen. Immunogenetische factoren en HCV genotypes zijn niet gerelateerd aan HCV perinatale transmissie van HCV.

**Behandeling:**

Antivirale behandeling van HCV gedurende de zwangerschap is actueel uitgesloten gezien de teratogene (en embryocide in proefdieronderzoek) eigenschappen van ribavirine. Ook de nieuwere protease-inhibitoren zijn niet goedgekeurd voor gebruik tijdens zwangerschap.

## Referenties

---

1. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, Alter MJ. Risk factors for Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) and the Natural History of HCV Infection acquired in Infancy. *JID* 2005;192:1880-9.
2. Azzari C, Resti M, Moriondo M, Ferrari R, Lionetti P, Vierucci A. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood* 2000;96(6):2045-48.
3. Indolfi G, Resti M. Perinatal Transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009;81(5):836-43.
4. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Betti L, Gambineri E, de Martino M, Resti M. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection. *J Med Virol* 2008;80(1):65-71.
5. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* 2001;108:371-7.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:245-264.



## **6.5 RSV antigen**

### **6.5.1. De monsters**

Er werden 2 stalen (Ag/12121 en Ag/12122) rondgestuurd waarop de bepaling van het RSV-antigen gevraagd werd. Beide stalen waren positief.

### **6.5.2. De deelnemers**

In het totaal stuurden 134 laboratoria hun antwoordformulier terug: 133 klinische labo's en één firmalaboratorium. Dit laatste gebruikte de RSV K-set en RSV Respi-Strip kits met correcte resultaten in alle gevallen maar werd niet opgenomen in de verdere verwerking. Op beide stalen voerden 126 laboratoria 1 test uit en 7 laboratoria 2 testen (in totaal dus 140 testen).

48.1% van de laboratoria hebben hun antwoord via de elektronische database (Toolkit) ingestuurd

### **6.5.3. Gebruikte reagentia**

Volgende tabel geeft in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden.

**Tabel 6.5.1.** Reagentia gebruikt voor de bepaling van het RSV antigen.

<b>Fabrikant</b>	<b>Reagens</b>	<b>Ag/12121</b>	<b>Ag/12122</b>
Alere health	BinaxNOW RSV	56	56
All Diagnostics	VRSTOP+	1	1
Becton Dickinson	Directigen EZ RSV test kit	12	12
bioMérieux	RSV Direct IF (ID)	9	9
	Argene Anti-Respiratory Syncytial Virus (R.S.V.) fluorescein-conjugated	1	1
Coris Bioconcept	RSV K-set	28	28
	RSV Respi-strip	1	1
Meridian	Tru RSV	19	19
	ImmunoCard STAT! RSV Plus	1	1
Millipore (verdeler Biognost)	Simulfluor Respiratory Screen	2	2
	Respiratory Syncytial Virus (RSV) DFA	1	1
	Respiratory Viral screen DFA	1	1
Novamed (verdeler BMD)	RSV stick	2	2
Novolab (verdeler Vedalab)	RSV Check 1	1	1
Quidel	QuickVue RSV Test	5	5
	<b>Totaal</b>	<b>140</b>	<b>140</b>

## 6.5.4. Resultaten

### 6.5.4.1. Staal Ag/12121

Onderstaande tabel geeft de resultaten per laboratorium weer. De beide borderline resultaten en het negatieve resultaat werden bekomen met 3 verschillende kits.

**Tabel 6.5.2.** Resultaten voor de bepaling van het RSV antigeen (staal Ag/12121)

<b>Resultaat</b>	<b>N labo's</b>
Positief <sup>1</sup>	130
Borderline	2
Positief/negatief <sup>2</sup>	1
<b>Totaal</b>	<b>133</b>

<sup>1</sup> Zes van de zeven deelnemers die 2 kits gebruikten, bekwamen positieve resultaten met beide kits.

<sup>2</sup> Eén laboratorium bekwam verschillende resultaten met de beide kits die het gebruikte. Dit laboratorium vermeldde dat er te weinig epitheelcellen waren voor een correcte beoordeling.

### 6.5.4.2. Staal Ag/12122

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat voor dit staal. Laboratoria die 2 kits gebruikten, bekwamen met beide kits hetzelfde (positieve) resultaat.

### **6.5.5. Commentaar op de resultaten van het onderzoek**

Het is nog maar de tweede keer dat er stalen werden rondgestuurd voor de detectie van respiratoir syncytieel virus (RSV) antigen. Het betrof 2 positieve stalen.

RSV-antigentesten zijn beschikbaar als directe immunofluorescentie assays (DFA), enzyme immunosorbent assays (EIA), chromatografische en optische immunoassays.

DFA maakt gebruik van fluoresceïne gelabelde antistoffen om RSV antigenen in de epitheelcellen te detecteren. Deze techniek heeft het voordeel dat het immunofluorescentiepatroon van de geïnfekteerde cellen rechtstreeks kan onderzocht worden. Dit draagt bij tot de specificiteit van de test. Een bijkomend voordeel ten opzichte van de andere technieken ligt in het feit dat de kwaliteit van het staal (al dan niet aanwezigheid van epitheliale cellen) kan geëvalueerd worden. Microscopische evaluatie van de preparaten vereist echter goed getraind laboratoriumpersoneel. Het aantal laboratoria dat gebruik maakt van immuunfluorescentietesten voor de diagnose van RSV is gedaald van 19% in de vorige kwaliteitscontrole (2009) naar 10%.

Bij EIA wordt het RSV antigen, indien aanwezig, gecapteerd door RSV-specifieke antistoffen die op hun beurt gedetecteerd worden met een tweede enzyme-gebonden antistof. Deze antigendetectietesten zijn eenvoudig uit te voeren en hun resultaten zijn snel beschikbaar. Om deze redenen worden ze dan ook in de meeste laboratoria gebruikt.

De momenteel beschikbare antigendetectiekits vertonen bij gebruik voor pediatrische stalen een sensitiviteit van 72 tot 94 % en een specificiteit van 95 tot 100% in vergelijking met celcultuur. Bij oudere kinderen en volwassenen ligt de sensitiviteit van EIA echter extreem laag en bedraagt slechts van 0 tot 20%. Dit is waarschijnlijk te wijten aan een combinatie van factoren waaronder een kortere 'shedding' fase en lagere virale titers bij herinfecties in vergelijking met primo-infecties. Testen gebaseerd op RSV antigen detectie zijn enkel geschikt voor symptomatische kinderen jonger dan 5 jaar. De FDA heeft deze testen enkel goedgekeurd voor deze doelgroep. Dit staat ook expliciet vermeld in de bijsluiters van de kit.

Bij oudere kinderen en volwassenen is het verloop van een RSV infectie vaak veel minder ernstig. Het uitvoeren van diagnostiek van RSV bij deze populatie moet niet algemeen gepromoot worden. Enkel indien klinisch relevant is een gericht onderzoek gerechtvaardigd. De resultaten moeten altijd met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en andere oorzaken van de klachten mogen niet over het hoofd worden gezien. Indien men bij deze patiënten weloverwogen beslist om gerichte diagnostiek te doen, dan geniet reverse transcription-PCR (RT-PCR) de voorkeur. Verschillende studies toonden een betere sensitiviteit aan voor RT-PCR in vergelijking met virale cultuur en antigendetectie. Multiplex PCR's laten toe om een gelijktijdig een belangrijk aantal respiratoire pathogenen op te sporen. Het gebruik van dergelijke testen toont aan dat het bij een belangrijk deel van de patiënten om zogenaamde gemengde infecties gaat waarbij 2 of meer virussen worden teruggevonden.

De resultaten gerapporteerd door de deelnemers in deze enquête waren uitstekend. Twee deelnemers rapporteerden een borderline resultaat voor staal Ag/12121. Eén laboratorium voerde 2 testen uit en bekwam een negatief resultaat met één van de 2 uitgevoerde testen. Het betrof drie verschillende testkits en alle andere deelnemers die de betreffende testkits gebruikten rapporteerden wel een positief resultaat

Sara Vijgen, Jessaziekenhuis, Hasselt

## Referenties

---

1. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. T. Popow-Kraupp, J. J. Aberle. The Open Microbiology Journal 2011, 5 (Suppl 2-M2) 128-134.
2. Miernyk K, Bulkow L, DeByle C, Chikoyak L, Hummel KB, Hennessy T, Singleton R. Performance of a rapid antigen test (Binax NOW® RSV) for diagnosis of respiratory syncytial virus compared with real-time polymerase chain reaction in a pediatric population. J Clin Virol. 2011 Mar;50(3):240-3.
3. Selvarangan R, Abel D, Hamilton M. Comparison of BD Directigen EZ RSV and Binax NOW RSV tests for rapid detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates in a pediatric population. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008 Oct;62(2):157-61.
4. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Performance of a rapid assay (Binax NOW) for detection of respiratory syncytial virus at a children's hospital over a 3-year period. J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):1993-5

---

**EINDE**

---

© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2013.  
Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van het WIV.