

**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 2016/1**

Microbiologie

Salmonella Vilvoorde
Clostridium perfringens
Staphylococcus aureus
Neisseria cinerea
Uitstrijkje hemocultuur

Parasitologie

Plasmodium ovale
Plasmodium falciparum

Serologie

Brucella
Ag RSV

WIV/Micro/Sero/Para/104

| |
|----------------------------|
| COMITE VAN EXPERTEN |
|----------------------------|

| | | |
|---|---|-------------------|
| WIV (secretariaat) | TEL: 02/642.55.22 | FAX: 02/642.56.45 |
| Enquêtecoördinator: Dr. VERNELEN K. | TEL: 02/642.55.29 e-mail: kris.vernelen@wiv-isp.be | |
| Vervanger enquêtecoördinator: Dr. CHINA B. | TEL: 02/642.53.85 e-mail: bernard.china@wiv-isp.be | |
| <u>Experten:</u> | | |
| Dr. BERTH Mario | TEL: 03/30.30.809 e-mail: mario.berth@aml-lab.be | FAX: 03/30.30.882 |
| Apr. BOEL An | TEL: 053/72.47.85 e-mail: an.boel@olvz-aalst.be | FAX: 053/72.45.88 |
| Dr. BOELENS Jerina | TEL: 093/32.19.69 e-mail: jerina.boelens@uzgent.be | FAX: 093/32.36.40 |
| Dr. BOERAS Anca | TEL: 042/24.83.58 e-mail: anca.boeras@chc.be | FAX: 042/24.84.73 |
| Dr. CLAEYS Geert | TEL: 09/332.36.45 e-mail: geert.claeys@ugent.be | FAX: 09/332.49.85 |
| Dr. DE BEENHOUWER Hans | TEL: 053/72.42.72 e-mail: hans.de.beenhouwer@olvz-aalst.be | FAX: 053/72.45.88 |
| Dr. DE GHELDRE Yves | TEL: 02/340.41.34 e-mail: yves.degheldre@chirec.be | FAX: 02/340.41.79 |
| Dr. DELFORGE Marie-Luce | TEL: 02/555.34.53 e-mail: marie-luce.delforge@erasme.ulb.ac.be | FAX: 02/555.64.59 |
| Dr. MAGERMAN Koen | TEL: 011/30.97.40 e-mail: koen.magerman@jessazh.be | FAX: 011/30.97.50 |
| Dr. PADALKO Elizaveta | TEL: 09/332.21.08 e-mail: elizaveta.padalko@uzgent.be | FAX: 09/332.49.85 |
| Dr. REYNDERS Marijke | TEL: 050/45.39.27 e-mail: marijke.reynders@azsintjan.be | FAX: 050/45.26.19 |
| Dr. SAEGEMAN Veroniek | TEL: 016/34.24.23 e-mail: veroniek.saegeman@uzleuven.be | FAX: 016/34.70.10 |
| Dr. VAN ACKER Jos | TEL: 09/224.64.45 e-mail: jos.vanacker@azstlucas.be | FAX: 09/224.64.46 |
| Dr. VAN ESBROECK Marjan | TEL: 03/247.64.37 e-mail: mvesbroeck@itg.be | FAX: 03/247.64.40 |
| Dr. VERROKEN Alexia | TEL: 02/764.67.32 e-mail: alexia.verroken@uclouvain.be | FAX: 02/764.69.33 |
| Apr. VIJGEN Sara | TEL: 011/33.82.22 e-mail: sara.vijgen@jessazh.be | FAX: 011/33.82.08 |
| Dr. WOESTYN Sophie | TEL: 056/85.58.85 e-mail: sophie.woestyn@skynet.be | FAX: 056/85.58.86 |

Expertenvergadering: 14/04/2016

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:

https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/rapports/ nl/rapports_annee.htm

Toestemming verspreiding rapport: door Kris Vernelen (Enquêtecoördinator) op 17/10/2016.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Kris Vernelen', is centered below the text. The signature is written in a cursive style with a large loop at the end.

Inhoudstafel

| | |
|---|----|
| Inhoudstafel | 4 |
| I. Algemene bemerkingen..... | 5 |
| II. Identificaties | 6 |
| 2.1 Cultuur M/4813 Salmonella enterica subsp. enterica ser. Vilvoorde | 6 |
| 2.2 Cultuur M/8480 Clostridium perfringens | 7 |
| 2.3 Cultuur M/13803 Staphylococcus aureus..... | 9 |
| 2.4 Cultuur M/13811 Neisseria cinerea | 10 |
| III. Resultaten van de identificaties..... | 13 |
| 3.1. Cultuur M/4813 Salmonella enterica subsp. enterica ser. Vilvoorde..... | 13 |
| 3.2. Cultuur M/8480 Clostridium perfringens (onderhuids weefsel) | 15 |
| 3.3. Cultuur M/13803 Staphylococcus aureus (hemocultuur) | 16 |
| 3.4. Cultuur M/13811 Afwezigheid van pathogenen (genitale wisser) | 17 |
| IV. Antibioqram..... | 21 |
| 4.1. Cultuur M/4813 (Salmonella Vilvoorde)..... | 22 |
| 4.2. Cultuur 13803 (Staphylococcus aureus) | 29 |
| V. Parasitologie | 37 |
| 5.1 De monsters | 37 |
| 5.2 Resultaten voor staal P/10696 | 38 |
| 5.3 Resultaten voor staal P/11990 | 40 |
| VI. Serologie..... | 49 |
| 6.1 Brucellose | 49 |
| 6.2 RSV antigen | 58 |

I. Algemene bemerkingen

Voor de 1^e evaluatie van het jaar 2016 (enquête 2016/1) werd volgend materiaal verzonden op 11 januari 2016.

1.1. 4 gelyofiliseerde monsters voor identificatie en 1 uitstrijkje voor Gramkleuring.

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 **Brucella** en 3 **monsters** voor de bepaling van het **RSV-Ag**.

NOMBRE DE PARTICIPANTS

AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg:

| | | |
|----|------------------------------------|-----|
| 1. | Voor identificatie en antibiogram: | 150 |
| 2. | Voor parasitologie: | 160 |
| 3. | Voor de serologie: | |
| | Brucella : | 53 |
| | RSV-Ag: | 132 |

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

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

Parasitologie:

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

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

II. Identificaties

2.1 Cultuur M/4813 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ser. *Vilvoorde*

Wij verwijzen naar de rapporten van voorgaande enquêtes i.v.m. *Salmonella* species; de laatste 6 waren: 2013/3 (*S. Duisburg*) (M/4807), 2010/3 (*S. typhimurium* serovar Copenhagen) (M/10452), 2008/2 (*S. Derby*) (M/8519), 2007/2 (*S. arizonae*) (M/7147), 2004/3 (*S. Anderlecht*) (M/5568), 2004/1 (*S. cerro*) (M/4814)

2.2 Cultuur M/8480 *Clostridium perfringens*

M/8480 was een *Clostridium perfringens* waarvan de identificatie geen problemen stelde. De stam werd geïsoleerd uit het onderhuids weefsel van een 52-jarige patiënt met necrotiserende fasciitis.

Necrotiserende fasciitis is een zeldzame maar ernstige infectie met een hoge mortaliteit. Ze tast altijd de fascia superficialis aan en al dan niet de spieren (myonecrose of gasgangreen). Het huidweefsel bestaat uit 4 elementen: de epidermis, de dermis (bindweefsel,...), de hypodermis (vetweefsel en fascia superficialis) en de aponeurosis superficialis die de hypodermis scheidt van het spierweefsel. Men onderscheidt de bacteriële niet-necrotiserende dermohypodermatitis (erysipelas en cellulitis, die de huid aantast tot aan de fascia superficialis) van de necrotiserende dermohypodermatitis die per definitie altijd de fascia superficialis aantast en soms de spieren. De diagnose van een necrotiserende fasciitis is klinisch: discordantie tussen de hevige pijn en de minimale huidaantasting (in de beginfase), uitgesproken oedeem, ernstige systemische tekens van een infectie, snelle toename van de huidletsels, blaarvorming en ongevoeligheid van de huid. Er moet snel chirurgisch ingegrepen worden want een snelle debridering bepaalt de prognose. Necrotiserende fasciitis is meestal polymicrobiëel (associatie van aerobe en anaerobe bacteriën). Er bestaan echter wel enkele uitzonderingen waaronder de necrotiserende fasciitis door streptokokken van groep A en het gasgangreen door *Clostridium perfringens*.

C. perfringens is een alomtegenwoordige kiem die geïsoleerd wordt uit de grond, het water, de lucht... Als commensaal van het gastro-intestinaal stelsel kan ze teruggevonden worden op de gezonde huid. Het is de *Clostridium* species die het frequentst geïsoleerd wordt uit klinische stalen, met uitzondering van stoelgang. De vroeger ernstige infecties door *C. perfringens* (gasgangreen, sepsis na een abortus) zijn zeldzaam geworden. De kiem wordt momenteel vooral aangetroffen in etter van gastro-intestinale oorsprong, in een gemengde flora. Sommige stammen van type A zijn soms betrokken bij collectieve toxische voedselinfecties die meestal goedaardig zijn.

Er zijn drie types van infecties van zacht weefsel door *Clostridium*:

- 1) Besmetting of kolonisatie van een wonde die niet naar een infectie evolueert.
- 2) Cellulitis door anaeroben. Deze treedt op als er gedevasculariseerd weefsel in de wonde is. Er is een lokale gasproductie maar de infectie beperkt zich tot de fascia. Er is geen bacteriëmie noch invasie van de gezonde weefsels of van de spieren.
- 3) Gasgangreen of myonecrose. Dit betreft een acute invasie van een gezonde spier die beschadigd werd door een trauma of door ischemie. De infectie is fulminant met myonecrose en ernstige toxemie (shock, nierinsufficiëntie, intravasculaire hemolyse,..) veroorzaakt door krachtige exotoxinen. De oorzaak is vaak traumatisch (pletwonden, scheurwonden die gedevasculariseerd weefsel bevatten en slecht doorbloed zijn die omstandigheden vormen die

voldoende anaeroob zijn) maar kan « postoperatief » zijn (vooral gastro-intestinale heelkunde) of « medisch » (zwakzinnige personen met surinfectie van wonden, infectie na een intramusculaire injectie,...). Direct microscopisch onderzoek toont grote Gram variabele bacillen, wat toelaat om myonecrose door streptokokken van groep A uit te sluiten; evenals de typische afwezigheid van witte bloedcellen, die gelyseerd zijn door de exotoxinen. De behandeling bestaat uit het chirurgisch verwijderen van de geïnfecteerde weefsels en een combinatie van penicilline en clindamycine (om de productie van toxine te stoppen). Het belang van hyperbare zuurstoftherapie is controversieel.

C. perfringens is een anaerobe Gram positieve bacil die sporen kan vormen. Zijn microscopische morfologie is richtinggevend: een gedrongen, korte bacil met vierkante uiteinden. Hij ontkleurt gemakkelijk in geïnfecteerde weefsels of in oude culturen. De gesporuleerde vorm wordt zelden aangetroffen in pathologische stalen (ovale sub-terminale en misvormende sporen) waar hij vaak geassocieerd is aan andere bacteriën. De kolonies hebben een gemiddelde grootte, met een grijs aspect dat vergelijkbaar is met dat van enterokokken. Ze zijn vaak β -hemolytisch met verschijnen van een dubbele hemolyse-zone na langdurige incubatie: een volledige hemolyse-zone (veroorzaakt door het α -toxine: fosfolipase C) omgeven door een onvolledige hemolyse-zone (veroorzaakt door het σ -toxine: geactiveerd thiolhemolysine). Deze dubbele hemolyse-zone is karakteristiek en is beter zichtbaar na incubatie van de bodems (bijvoorbeeld gedurende 1 uur) op 4°C. In geval van twijfel kan men een omgekeerde CAMP test uitvoeren (activatie van het onvolledige hemolysine van *C. perfringens* door een β -hemolytische streptokok van groep B). Er valt op te merken dat de hemolyse afwezig kan zijn. De kweek is relatief aerotolerant. Katalase is negatief wat het onderscheid met *Bacillus* toelaat. De kiem kan gemakkelijk geïdentificeerd worden met MALDI-TOF of door commerciële anaerobe galerijen voor zover men vertrekt van een reïncultuur vanuit de gemengde anaerobe culturen.

C. perfringens is gewoonlijk zeer gevoelig voor antibiotica en heeft een natuurlijke resistentie tegen aminosiden, zoals alle anaeroben. Hij is bijna steeds gevoelig voor penicilline, die het voorkeursantibioticum vormt al dan niet met clindamycine. De andere beta-lactams, meer bepaald de cefalosporines, hebben een veel geringere activiteit en worden niet aanbevolen.

Sophie Woestyn, Laboratoire J. Woestyn, Mouscron

2.3 Cultuur M/13803 *Staphylococcus aureus*

Wij verwijzen naar het commentaar van de EKE 2016/2 waar een gelijkaardige (maar niet dezelfde) kiem (M/8912) verzonden werd.

2.4 Cultuur M/13811 *Neisseria cinerea*

Staal M/13811, een genitale wisser afgenomen bij een jonge vrouw met klachten van vaginaal verlies, bevatte een reïncultuur van *Neisseria cinerea*.

Het verwachte resultaat voor deze afname was "Afwezigheid van pathogenen" of "Commensale flora".

N. cinerea is een gram negatieve kok, oxidase positief en katalase negatief. Omwille van de uitgesproken morfologische en biochemische gelijkenissen werd deze stam in het verleden dikwijls verward met *Neisseria gonorrhoeae*. *N. cinerea* maakt van nature deel uit van de commensale oro-faryngeale, urogenitale en zeldzamer gastro-intestinale flora. Enkele "case reports" hebben *N. cinerea* geïdentificeerd als pathogeen verantwoordelijk voor sepsis, ooginfecties bij het zeer jonge kind (< 1 jaar) of peritonitis bij een patiënt onder peritoneale dialyse.

65.3% van de laboratoria hebben "Afwezigheid van pathogenen" of "Aanwezigheid van commensalen" geantwoord. Deze antwoorden geven aan de clinicus duidelijk aan dat er geen kiem geïdentificeerd werd die verantwoordelijk is voor de genitale infectie.

22.7% van de laboratoria hebben "*Neisseria cinerea*" geantwoord. Dit microbiologische resultaat is een ruw, niet-geïnterpreteerd, antwoord dat aan de clinicus de verantwoordelijkheid laat om het al dan niet pathogene vermogen van de stam in een welbepaalde klinische context te kennen. Toevoeging aan het protocol van een commentaar over het "niet-pathogene profiel" van de stam zal bijdragen tot een betere interpretatie van het resultaat door de clinicus.

Er zijn om te besluiten ook enkele laboratoria die een foutieve speciesidentificatie gegeven hebben. En enkele laboratoria hebben de stam slechts tot op genusniveau geïdentificeerd. In het kader van de hierboven beschreven klinische context is het onontbeerlijk om de verschillende *Neisseria* species te identificeren ten einde de pathogene stammen (*N. gonorrhoeae*) te onderscheiden van de commensale. *N. gonorrhoeae* is inderdaad één van de voornaamste pathogenen die genitale seksueel overdraagbare aandoeningen veroorzaken waarvan leucorree een symptoom kan zijn. Meerdere publicaties hebben beschreven dat de geautomatiseerde biochemische identificatietechnieken en de MALDI-TOF MS geschikt zijn om de species van *Neisseria* te differentiëren.

Bijkomende opmerking:

Als reactie op het voorlopige rapport van de EKE 2016/1, waarin het verwachte resultaat voor stam M/13811 vermeld werd, heeft één van de deelnemende laboratoria ons een document bezorgd dat gepubliceerd werd door CDC waarin de isolatie van *N. cinerea* in een endocervicale infectie vermeld werd. Een uitgebreide studie van de wetenschappelijke literatuur liet ons niet toe om meer publicaties te vinden die eveneens dit feit rapporteren.

Tor besluit: de identificatie van een *N. cinerea* uit een vaginaal uitstrijkje heeft a priori geen klinisch belang gezien deze kiem deel uitmaakt van de normale genitale flora.

Het antwoord “Afwezigheid van pathogenen” of “Aanwezigheid van commensalen” is het optimale resultaat om door te geven aan de clinicus.

Alexia Verroken, UCL Brussel

Referenties

Knapp JS, Totten PA, Mulks MH, Minshew BH. Characterization of *Neisseria cinerea*, a nonpathogenic species isolated on Martin-Lewis medium selective for pathogenic *Neisseria* spp. *J Clin Microbiol.* 1984. 19 :63-67.

Knapp JS, Hook EW. Prevalence and persistence of *Neisseria cinerea* and other *Neisseria* spp. In Adults. *J Clin Microbiol.* 1988. 26 :896-900.

Barbé G, Babolat M, Boeufgras JM, Monget D, Freney J. Evaluation of API NH, a new 2-hour system for identification of *Neisseria* and *Haemophilus* species and *Moraxella catarrhalis* in a routine clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 1994. 32:187-9.

Dolter J, Wong J, Janda M. Association of *Neisseria cinerea* with ocular infections in paediatric patients. *J Infect.* 1998. 36 :49-52.

Taegtmeyer M, Saxena R, Corkill JE, Anijeet H, Parry CM. Ciprofloxacin treatment of bacterial peritonitis associated with chronic ambulatory peritoneal dialysis caused by *Neisseria cinerea*. *J Clin Microbiol.* 2006. 44 :3040-3041.

CDC Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases – Gonorrhoea – Gonorrhoea laboratory information – Characteristics of *N. gonorrhoeae* and related species – *Neisseria cinerea*. 2008. <http://www.cdc.gov/std/gonorrhoea/lab/ncin.htm>.

Zhu X, Li M, Cao H, Yang X. Fatal bacteremia by *Neisseria cinerea* in a woman with myelodysplastic syndrome : a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015. 8 :6369-6371.

Carannante A, De Carolis E, Vacca P, Vella A, Vocale C, De Francesco MA, Cusini M, Del Re S, Dal Conte I, Cristaudo A, Ober P, Sanguinetti M, Stefanelli P. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for identification and clustering of *Neisseria gonorrhoeae*. *BMC Microbiol.* 2015. 24:142.

III. Resultaten van de identificaties

153 laboratoria hebben een antwoord ingestuurd. Naast 150 Belgische en Luxemburgse waren dit 2 buitenlandse en één firmalaboratorium. Deze laatste 3 werden niet in de verwerking der resultaten opgenomen.

Hoewel in de Toolkit de mogelijkheid voorzien is om “uitbesteed” te antwoorden, zouden wij willen vragen dit in hoofdzaak te gebruiken indien u “vastloopt” in de identificaties. **Wij willen er op aandringen dat indien u in routine een bepaalde staaloesprong niet verwerkt (bvb. hemoculturen) dergelijke stalen toch zou enten en identificeren (en het eventuele antibiogram uit te voeren): in vele gevallen betreft het hier immers kiemen die ook in andere afnames kunnen voorkomen.**

Wij wensen ook te herhalen dat indien u, om welke reden dan ook, problemen ondervindt met een bepaald staal, het steeds mogelijk is om een 2^e staal te vragen gedurende de enquête (of na afloop ter controle van uw resultaten).

De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

3.1. Cultuur M/4813 *Salmonella enterica subsp. enterica ser. Vilvorde*

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Een 41-jarige patiënt biedt zich bij zijn geneesheer aan met bloederige diarree, abdominale krampen, koorts, hoofdpijn, nausea en braken.

Wij vragen u om het staal te behandelen zoals in routine: de identificatie antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt en enkel een antibiogram uitvoeren indien u dit ook in routine zou uitvoeren.”

| | | |
|---|-----|-------|
| <u><i>Salmonella species</i></u> ¹ | 137 | 91.3% |
| <u><i>Salmonella enterica</i></u> | 6 | 4.0% |
| <u><i>Salmonella enterica enterica</i></u> | 3 | 2.0% |
| <i>Salmonella arizonae</i> | 1 | |
| <i>Salmonella typhimurium</i> | 1 | |
| Uitbesteed | 2 | |

¹ Eén laboratorium vermeldde expliciet: “non typhi”. Een aantal laboratoria vermeldden de resultaten van de agglutinaties die ze voor de serogroepen bekwamen: A (N = 3), A of B (N = 2), A of B of E (N = 2), A-E (N = 1), A-F (N = 1), A-G (N = 1), A of andere (N = 12), E (N = 8), E of G (N = 1), E of andere (N = 6).

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

| Antwoord | N labo's |
|--|-----------------|
| Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram + andere niet-gepreciseerde reden | 2 |
| Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹ | 70 |
| Epidemiologische redenen + andere niet-gepreciseerde reden | 3 |
| Epidemiologische redenen | 50 |
| Confirmatie van identificatie en/of antibiogram | 20 |
| Uitbested | 2 |
| Andere niet-gepreciseerde reden | 1 |
| Wordt niet doorgestuurd | 2 |
| Totaal | 150 |

¹ Negentien laboratoria vermeldden dat dit ook voor typering is.

NB Wij vragen u om wanneer u "andere reden" invult, u in de vrije tekst deze andere reden zou willen preciseren.

3.2. Cultuur M/8480 *Clostridium perfringens* (onderhuids weefsel)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Een 52-jarige patiënt met necrotiserende fasciitis. Gramkleuring toont aanwezigheid van multipele ettercellen. De kweek leverde een reïncultuur van één enkele kiem op.

Wij vragen u om het staal te behandelen zoals in routine: de identificatie antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt.”

| | | |
|---------------------------------------|-----|-------|
| <u><i>Clostridium perfringens</i></u> | 144 | 96.0% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | |
| <u>Anaëroben¹</u> | 2 | 1.3% |
| Uitbesteed | 2 | |

¹ Deze beide laboratoria vermeldden wel dat ze in routine het staal zouden doorsturen voor verdere identificatie.

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

| <i>Antwoord</i> | <i>N labo's</i> |
|--|------------------------|
| Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram | 2 |
| Epidemiologische redenen + opsporen van het toxine | 2 |
| Epidemiologische redenen | 2 |
| Confirmatie van identificatie en/of antibiogram | 9 |
| Uitbesteed | 2 |
| Andere niet-gepreciseerde reden | 2 |
| Wordt niet doorgestuurd | 131 |
| <i>Totaal</i> | <i>150</i> |

3.3. Cultuur M/13803 *Staphylococcus aureus* (hemocultuur)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Hemocultuur afgenomen bij een 23-jarige patiënt, die recent in het ziekenhuis werd opgenomen. 6 flessen positief.

Wij vragen u om het staal te behandelen zoals in routine: de identificatie antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt en enkel een antibiogram uitvoeren indien u dit ook in routine zou uitvoeren”

| | | |
|--|-----|-------|
| <u><i>Staphylococcus aureus</i></u> | 141 | 94.0% |
| <u><i>Staphylococcus aureus aureus</i></u> | 6 | 4.0% |
| Uitbesteed | 3 | |

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

| Antwoord | N labo's |
|---|-----------------|
| Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹ | 12 |
| Epidemiologische redenen + andere niet-gepreciseerde reden | 2 |
| Epidemiologische redenen | 10 |
| Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ² | 38 |
| Uitbesteed | 3 |
| Andere niet-gepreciseerde reden | 1 |
| Wordt niet doorgestuurd | 84 |
| Totaal | 150 |

¹ Eén laboratorium geeft aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft.

² Tien laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft. Enkelen preciseren dit nog verder: opsporen mecC (N = 3), opsporen mecC of BORSA (N = 1), opsporen mecC of mecA (N = 1), opsporen mecA (N = 1), detectie van PVL-toxine (N = 1)

3.4. Cultuur M/13811 Afwezigheid van pathogenen (genitale wisser)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Jonge patiënte met klachten van vaginaal verlies. **Wij vragen u om het staal te behandelen zoals in routine: de identificatie antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt.**”

| | | |
|--|----|-------|
| <u>Afwezigheid van pathogenen</u> ¹ | 77 | 51.3% |
| <u>Aanwezigheid van commensalen</u> ² | 21 | 14.0% |
| <i>Neisseria cinerea</i> ³ | 34 | |
| <i>Neisseria cinerea</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> ⁴ | 1 | |
| <i>Neisseria meningitidis/cinerea</i> ⁵ | 1 | |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 1 | |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 1 | |
| <i>Neisseria species</i> ⁶ | 6 | |
| <i>Granulicatella adiacens</i> | 1 | |
| <i>Oligella ureolytica</i> | 1 | |
| Geen groei ⁷ | 4 | |
| Uitbesteed | 2 | |

¹ Dertien laboratoria vermeldden in een opmerking de aanwezigheid van *N. cinerea*, één de aanwezigheid van *N. cinerea* of *N. meningitidis*, één de aanwezigheid van *N. flavescens* en één de aanwezigheid van *Neisseria species*. Eén laboratorium vermeldt dat in routine het staal zou doorgestuurd worden ter uitsluiting van *N. gonorrhoeae*.

² Vier laboratoria vermeldden in een opmerking de aanwezigheid van *N. cinerea* en twee de aanwezigheid van *Neisseria species*. Eén laboratorium vermeldt dat *T. vaginalis* en *C. trachomatis* opgespoord dienen te worden.

³ Zeven laboratoria vermeldden in een opmerking dat *N. cinerea* niet pathogeen is of dat het een commensaal betreft. Twee laboratoria vermeldden dat onder bepaalde omstandigheden de kiem toch pathogeen kan zijn. Twee laboratoria vermeldden dat de kiem zou doorgestuurd worden om het onderscheid met *N. gonorrhoeae* te maken.

⁴ Dit laboratorium vermeldde dat hier het commentaar “commensale neisseria” zou toegevoegd worden.

⁵ Dit laboratorium vermeldde dat Maldi-Tof geen onderscheid kan maken tussen beide species maar dat dit onderscheid bij vaginitis minder belangrijk is.

⁶ Eén laboratorium vermeldt “non gonorrhoeae, non meningitidis”. Twee laboratoria vermeldden dat hun technieken niet toelaten het onderscheid te maken tussen *N. cinerea* en *N. gonorrhoeae*.

⁷ Eén laboratorium vermeldt dat het staal zou doorgestuurd worden voor uitvoeren van PCR voor *N. gonorrhoeae*.

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

| Antwoord | N labo's |
|--|-----------------|
| Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram | 1 |
| Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹ | 15 |
| Uitbested | 2 |
| Andere niet-gepreciseerde reden | 1 |
| Wordt niet doorgestuurd | 131 |
| Totaal | 150 |

¹ Vijf laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van de identificatie betreft.

3.5. Uitstrijkje voor Gramkleuring M/13818 Gram negatieve bacillen

Het betrof fijne Gram-negatieve bacillen (Campylobacter).

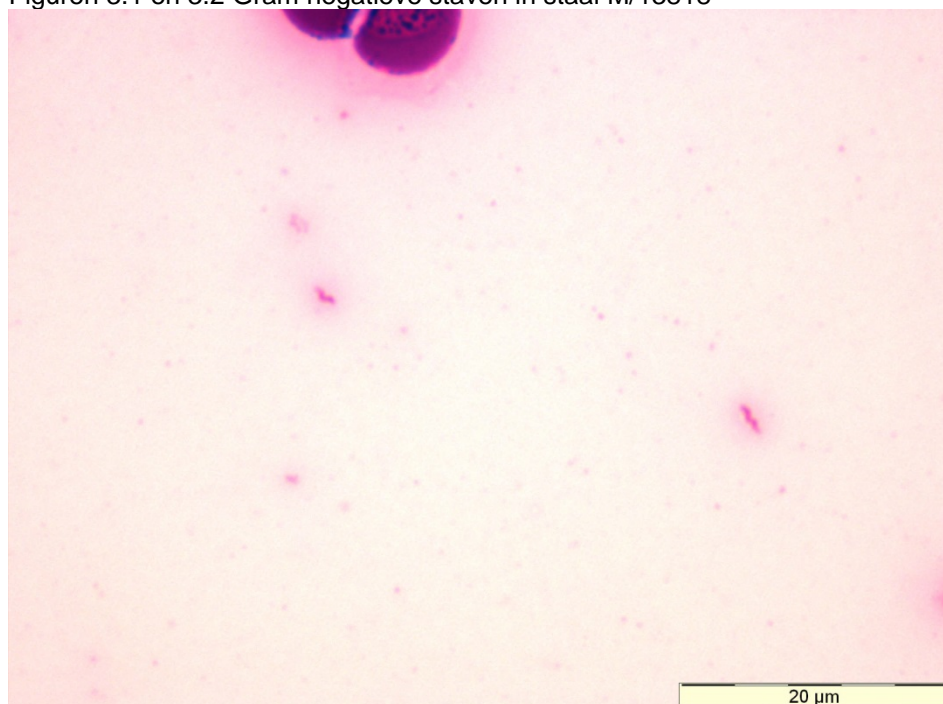
Drie laboratoria hebben geen antwoord ingestuurd voor dit staal: twee laboratoria die vermeldden in routine hemoculturen uit te besteden en één dat geen reden vermeldde.

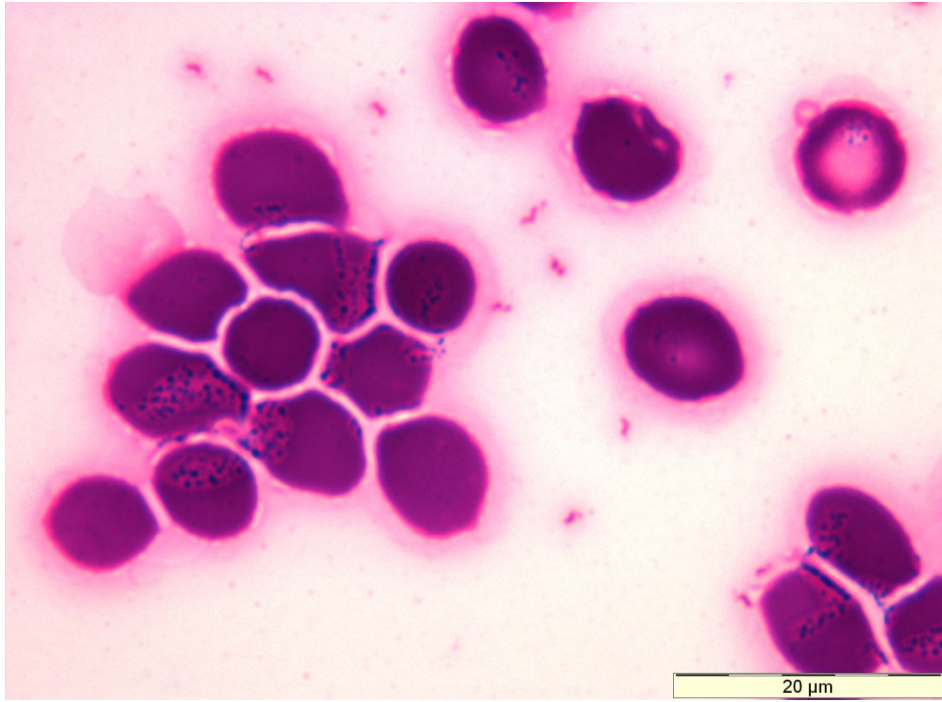
| | |
|--------------------------------|----------|
| <u>Gram negatieve bacillen</u> | 91 61.9% |
| Gram positieve kokken | 3 |
| Gram positieve bacillen | 2 |
| Gram variabele bacillen | 1 |
| Afwezigheid van kiemen | 50 |

Een aantal laboratoria voorzagen hun antwoord Gram negatieve bacillen van een bijkomende precisering:

- 15 labo's: type Campylobacter
- 1 labo: type Campylobacter of Vibrio
- 5 labo's: Gram negatieve spirillen
- 1 labo: fijne **Gram**-negatieve bacillen

Figuren 3.1 en 3.2 Gram negatieve staven in staal M/13818





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. De laatste kolom in tabel 1 geeft het aantal laboratoria weer die vermeld hebben dat zij in routine het resultaat van het betreffende antibioticum niet aan de clinicus zouden antwoorden: het is inderdaad mogelijk dat een laboratorium bepaalde antibiotica test maar het resultaat niet (steeds) aan de clinicus antwoordt maar bvb slechts in bepaalde omstandigheden (bvb. rekening houdend met de resultaten van andere antibiotica, of gebruik van een bepaald antibioticum als marker voor andere antibiotica,...).

Het type antibiogram werd opgesteld op basis van de resultaten van de verschillende experts. Voor staal M/13803 werden ook de resultaten van het referentiecentrum in rekening genomen.

Op staal M/4813 voerden vijf laboratoria geen antibiogram uit: de 2 labo's die vermeldden stoelgangsstalen uit te besteden en drie laboratoria die de reden voor het niet uitvoeren van het antibiogram niet vermeldden.

Op staal M/13803 voerden eveneens vijf laboratoria geen antibiogram uit: de 4 labo's die vermeldden hemoculturen uit te besteden en één laboratorium dat de reden voor het niet uitvoeren van het antibiogram niet vermeldde

4.1. Cultuur M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde)

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

Tabel 4.1.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde)

| Antibioticum | Verwachte resultaat | Totaal | S | I | R | * | Niet in routine ¹ |
|----------------------------|---------------------|--------|-----|---|---|----------------|------------------------------|
| Ampicilline | S | 142 | 139 | 1 | 1 | 1 ² | 2 |
| Amoxicilline ³ | S | 1 | 1 | - | - | - | - |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | S | 132 | 130 | 1 | 1 | - | 20 |
| Cefalosporine generatie | 3 ^e | | | | | | |
| Cefotaxime | S | 75 | 75 | - | - | - | 24 |
| Ceftazidime | S | 51 | 51 | - | - | - | 15 |
| Ceftriaxone | S | 29 | 29 | - | - | - | 9 |
| Cefepime | S | 2 | 2 | - | - | - | 2 |
| Chinolone | | | | | | | |
| Ciprofloxacin | S | 112 | 105 | 2 | 5 | - | - |
| Levofloxacin | S | 30 | 24 | 1 | 5 | - | 2 |
| Moxifloxacin | S | 1 | 1 | - | - | - | - |
| Norfloxacin | S | 5 | 5 | - | - | - | - |
| Pefloxacin | S | 6 | 6 | - | - | - | 3 |
| Nalidixinezuur | S | 3 | 3 | - | - | - | 1 |

¹ Deze opmerking heeft enkel betrekking op deze laboratoria die een aantal antibiotica niet in routine zouden antwoorden.

² Eén laboratorium vermeldde volgende opmerking: "Aanwezigheid van een tweede type dat resistenter is tegen ampicilline. Wij stellen een discordantie vast tussen enerzijds de resultaten die met schijfjes en de Vitek bekomen werden, en anderzijds deze bekomen met de E-test. In deze omstandigheden zouden wij het gebruik van dit antibioticum afraden in afwachting van de bevestiging van het antibiogram door het NRC."

³ Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor amoxicilline in plaats van voor ampicilline.

Het in de tabellen 4.1.2. tot en met 4.1.9. weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

De resultaten van de laboratoria die de diameter van de papieren schijfjes manueel afgelezen hebben, vindt u in tabel 4.1.2. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen.

De resultaten van de laboratoria die Adagio of Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabellen 4.1.3. en 4.1.4. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze methoden (minimum aantal deelnemers benodigd voor statistische analyse = 6 voor ten minste 1 antibioticum). Eén laboratorium gebruikte het toestel Osiris om de gevoeligheid af te lezen voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefotaxime en ciprofloxacin en bekwam een gevoelig resultaat voor al deze antibiotica

Tabel 4.1.2. Resultaten bekomen met de papieren schijfjes voor staal M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde).

| <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 | 24 (26) | 10 | 24 | 17 – 31 | 26 ¹ | - | - |
| Amoxicilline | 1 (1) | 20 | 29 | - | 1 | - | - |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 22 (22) | 20 + 10 | 26 | 22 – 32 | 22 | - | - |
| Cefalosporine 3 ^e generatie | (10) | | | | 10 | - | - |
| Cefotaxime | 6 | 5 | 26 | 23 – 28 | 6 | - | - |
| | 4 | 30 | 30 | 30 – 37 | 4 | - | - |
| Ceftazidime | (9) | | | | 9 | - | - |
| | 4 | 10 | 27 | 24 – 30 | 4 | - | - |
| | 5 | 30 | 28 | 23 – 33 | 5 | - | - |
| Ceftriaxone | 5 (5) | 30 | 30 | 27 – 34 | 5 | - | - |
| Chinolone | | | | | | | |
| Ciprofloxacine | 22 (22) | 5 | 31.5 | 26 – 36 | 21 | - | 1 |
| Levofloxacine | 4 (4) | 5 | 31 | 25 – 33 | 4 | - | - |
| Pefloxacine | 4 (4) | 5 | 26 | 23 – 31 | 3 | - | 1 |
| Nalidixinezuur | 3 (3) | 30 | 23 | 22 – 27 | 3 | - | - |

¹ Hiertoe behoort het antwoord van het laboratorium dat met verschillende technieken verschillende resultaten bekam en in routine het gebruik van het antibioticum zou afraden in afwachting van het antwoord van het NRC.

² Voor deze beide antibiotica werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

Tabel 4.1.3. Resultaten bekomen met de Adagio voor staal M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde)

| <i>Antibioticum</i> | <i>Aantal gebruikers</i> | <i>Resultaat</i> | | |
|--|--------------------------|------------------|----------|----------|
| | | <i>S</i> | <i>I</i> | <i>R</i> |
| Ampicilline | 5 | 5 | - | - |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 5 | 5 | - | - |
| Cefalosporine 3 ^e generatie | | | | |
| Cefotaxime | 5 | 5 | - | - |
| Ceftazidime | 2 | 2 | - | - |
| Ceftriaxone | 1 | 1 | - | - |
| Chinolone | | | | |
| Ciprofloxacine | 3 | 3 | - | - |
| Levofloxacine | 2 | 2 | - | - |
| Pefloxacine | 1 | 1 | - | - |

Tabel 4.1.4. Resultaten bekomen met de Sirscan met de papieren schijfjes staal M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde)

| <i>Antibioticum</i> | <i>Aantal gebruikers</i> | <i>Resultaat</i> | | |
|--|--------------------------|------------------|----------|----------|
| | | S | I | R |
| Ampicilline | 2 | 1 | - | 1 |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 3 | 3 | - | - |
| Cefalosporine 3 ^e generatie | | | | |
| Cefotaxime | 2 | 2 | - | - |
| Ceftriaxone | 1 | 1 | - | - |
| Chinolone | | | | |
| Ciprofloxacine | 1 | 1 | - | - |
| Pefloxacine | 1 | 1 | - | - |

In tabellen 4.1.5. en 4.1.6. vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes met nieuwe ladingen (« new ») de resultaten die respectievelijk bekomen werden met manuele aflezing of door aflezing met de Sirscan. Voor de aflezing door de Sirscan was het aantal deelnemers echter te beperkt voor een adequate statistische berekening van mediaan, minimum en maximum.

Slechts 1 laboratorium las de Neosensitabs met de klassieke ladingen (“old”) manueel af: het bekwam het resultaat “S” voor cefotaxime..

Tabel 4.1.5. Resultaten bekomen met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde).

| <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> | | |
|--|---|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|---|----------|----------|
| | | | | | S | I | R |
| Ampicilline | 12 (12) | 10 | 24.5 | 20 – 27 | 12 | - | - |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 9 (9) | 30 | 26 | 23 – 27 | 9 | - | - |
| Cefalosporine 3 ^e generatie | | | | | | | |
| Cefotaxime | 2 (4) | 30 | 31.5 | 30 – 33 | 4 | - | - |
| Ceftazidime | 1 (1) | 10 | 24 | - | 1 | - | - |
| Ceftriaxone | 5 (5) | 30 | 28 | 26 – 30 | 5 | - | - |
| Chinolone | | | | | | | |
| Ciprofloxacine | 10 (10) | 5 | 33 | 28 – 34 | 9 | 1 | - |
| Levofloxacine | 3 (3) | 5 | 27 | 25 – 30 | 3 | - | - |

Tabel 4.1.6. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde)

| <i>Antibioticum</i> | <i>Aantal gebruikers</i> | <i>Resultaat</i> | | |
|--|--------------------------|------------------|----------|----------|
| | | <i>S</i> | <i>I</i> | <i>R</i> |
| Ampicilline | 3 | 3 | - | - |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 3 | 3 | - | - |
| Cefalosporine 3 ^e generatie | | | | |
| Cefotaxime | 2 | 2 | - | - |
| Ceftriaxone | 2 | 2 | - | - |
| Chinolone | | | | |
| Ciprofloxacin | 2 | 2 | - | - |
| Levofloxacin | 1 | 1 | - | - |
| Moxifloxacin | 1 | 1 | - | - |

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

Tabel 4.1.7. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde)

| <i>Antibioticum</i> | <i>Aantal laboratoria</i> | <i>Resultaat</i> | <i>MIC-waarde (mg/L)</i> |
|--|---------------------------|-----------------------------|---|
| Ampicilline | 2 | 1 x S 1 x R ¹ | 1 mg/L 12 mg/L |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 2 | 2 x S | 2 x 1 mg/L |
| Cefalosporine 3 ^e generatie | | | |
| Cefotaxime | 2 | 2 x S | 0.047 mg/L; 0.125 mg/L |
| Ceftriaxone | 1 | 1 x S | 0.064 mg/L |
| Chinolone | | | |
| Ciprofloxacin | 18 | 18 x S | 6 x 0.012 mg/L; 4 x 0.016 mg/L; 6 x 0.023 mg/L; 1 x 0.064 mg/L; 1 x 0.23 mg/L |

¹ Dit is het antwoord van het laboratorium dat met verschillende technieken verschillende resultaten bekwam en in routine het gebruik van het antibioticum zou afraden in afwachting van het antwoord van het NRC

Drie laboratoria gebruikten de MICE-test voor de bepaling van de gevoeligheid voor ciprofloxacin; allen bekwamen een resultaat "S" met respectievelijke MIC-waarden van 0.0225 mg/L, 0.015 mg/L en 0.06 mg/L.

Drie laboratoria gebruikten de MIC test Strip voor de bepaling van de gevoeligheid voor ciprofloxacin; allen bekwamen een resultaat "S" met respectievelijke MIC-waarden van 0.016 mg/L, 0.023 mg/L en 0.047 mg/L.

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

Tabel 4.1.8. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/4813 (Salmonella Vilvoorde)

| 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 | 51 ¹ | - | - | ≤2 | 51 (51) | 30 | - | - | ≤2 | 30 (30) |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 47 | - | - | ≤2 | 47 (47) | 30 | - | - | ≤2 | 30 (30) |
| Cefalosporine 3 ^e generatie | | | | | | | | | | |
| Cefotaxime | 35 | - | - | ≤1 | 35 (35) | 19 | - | - | ≤1 | 19 (19) |
| Ceftazidime | 21 | - | - | ≤1 | 21 (21) | 12 | - | - | ≤1 | 12 (12) |
| Ceftriaxone | 2 | - | - | ≤1 | 2 (2) | 3 | - | - | ≤1 | 3 (3) |
| Cefepime | 2 | - | - | ≤1 | 2 (2) | - | - | - | - | - |
| Chinolone | | | | | | | | | | |
| Ciprofloxacin | 30 | 2 | 1 | ≤0.25 | 31 (33) | 17 | - | 4 | ≤0.25 | 20 (21) |
| Levofloxacin | 7 | - | 2 | ≤0.12 | 9 (9) | 3 | - | 3 | ≤0.12 | 6 (6) |
| Norfloxacin | 2 | - | - | ≤0.5 | 2 (2) | 3 | - | - | ≤0.5 | 3 (3) |

¹ Hiertoe behoort het antwoord van het laboratorium dat met verschillende technieken verschillende resultaten bekam en in routine het gebruik van het antibioticum zou afraden in afwachting van het antwoord van het NRC.

In de meeste gevallen is de “meest vermelde MIC waarde” de enige die vermeld werd door de deelnemers. In enkele gevallen werden ook andere waarden gerapporteerd:

- voor ciprofloxacin vond 1 deelnemer een MIC ≤0.025 mg/L en 1 deelnemer een MIC ≤0.12 mg/L met Vitek 2 en 1 deelnemer een MIC ≤1.25 mg/L voor Vitek 2 compact

Eén deelnemer gebruikte de ATB methode voor de bepaling van de gevoeligheid: het bekam het resultaat “S” voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefotaxime en ciprofloxacin.

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 4.1.9. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/4813 (*Salmonella* Vilvoorde).

| <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> | | |
| Ampicilline | 16 | 1 | - | ≤2 | 17 (17) |
| Amoxicilline-clavulaanzuur | 15 | 1 | 1 | ≤2/2 | 17 (17) |
| Cefalosporine generatie 3 ^e | | | | | |
| Cefotaxime | 1 | - | - | <1 | 1 (1) |
| Ceftazidime | 4 | - | - | ≤1 | 4 (4) |
| Ceftriaxone | 11 | - | - | ≤1 | 10 (11) |
| Chinolone | | | | | |
| Ciprofloxacin | 5 | - | - | ≤0.25 | 4 (5) |
| Levofloxacin | 6 | - | - | ≤0.5 | 6 (6) |

In de meeste gevallen is de “meest vermelde MIC waarde” de enige die vermeld werd door de deelnemers. In enkele gevallen werden ook andere waarden gerapporteerd :

- voor ceftriaxone vond 1 laboratorium een MIC ≤0.5 mg/L
- voor ciprofloxacin vond 1 laboratorium een MIC ≤0.125 mg/L

Twee laboratoria gebruikten de Microscan voor de bepaling van de gevoeligheid: één voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefotaxime en ciprofloxacin en het andere voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, ceftriaxone en levofloxacin: ze bekwamen beiden voor al deze antibiotica het resultaat “S”.

We dienen nog te vermelden dat

- 1 laboratorium vermeldde dat het resultaat “S” voor ciprofloxacin afgeleid werd van het resultaat voor pefloxacin

De meeste laboratoria behielden het ruw resultaat voor het antwoorden van het finale resultaat. Toch wijzigden enkele laboratoria het ruw resultaat, al dan niet op basis van expert regels:

- Ampicilline:
 - o S→I
 - Phoenix: 1 labo
- Amoxicilline-clavulaanzuur
 - o S→R
 - Phoenix: 1 labo
 - o S→I
 - Phoenix: 1 labo
- Ciprofloxacin
 - o S→R
 - Vitek 2 compact: 4 labo's
 - o S→I
 - Neosensitabs (nieuwe ladingen): 1 labo
 - Vitek 2: 2 labo's
- Levofloxacin:
 - o S→R
 - Vitek 2: 2 labo's
 - Vitek 2 compact: 3 labo's

4.2. Cultuur 13803 (*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 in onderstaande tabel het meest resistente resultaat weer te geven, uitgezonderd voor vancomycine waar resultaat van de MIC-bepaling weergegeven wordt.

Drie laboratoria bepaalden noch de gevoeligheid voor oxacilline, noch voor cefoxitine.

Een aantal laboratoria hebben hun antwoord van een opmerking voorzien; sommige hebben deze opmerking nog verder gepreciseerd :

- MODSA, BORSA of mecC gen: 1 labo
- BORSA of mecC gen: 5 labo's
 - 2 laboratoria vermeldden hierbij dat PBP2a negatief is
 - 1 laboratorium dat mecA gen negatief is
 - 1 laboratorium dat mecA gen en PBP2a negatief zijn en dat oxacilline en cefoxitine resistent zijn
- mecC gen?: 11 labo's
 - 3 laboratoria vermeldden hierbij dat PBP2a negatief is
 - 1 laboratorium dat PBP2a positief is
 - 1 laboratorium dat PBP2a negatief is en dat oxacilline en cefoxitine resistent zijn
 - 1 laboratorium dat PBP2a negatief is, oxacilline gevoelig en cefoxitine resistent
 - 1 laboratorium dat mecA gen negatief is en PBP2a positief
- mecC gen waarschijnlijk: 1 labo (PBP2a is twijfelachtig en mecA gen negatief)
- mecC gen: 3 labo's
- mecC of mecA gen: 2 labo's
 - 1 laboratorium vermeldde dat PBP2a positief is en dat oxacilline en cefoxitine resistent zijn
 - 1 laboratorium dat PBP2a negatief is
- BORSA of ander mec gen: 1 labo (PBP2a en mecA gen zijn negatief)
- PBP2a en BORSA negatief: 1 labo (cefoxitine is resistent dus wordt oxacilline resistent geantwoord; doorstuur naar referentiecentrum)
- mecA gen: 1 labo
- mecA gen negatief: 3 labo's
 - 1 laboratorium vermeldde dat PBP2a negatief is
 - 1 laboratorium dat PBP2a twijfelachtig is
 - 1 laboratorium dat cefoxitine resistent is en oxacilline dus ook als resistent geantwoord wordt
- PBP2a negatief: 9 labo's
 - 2 laboratoria vermeldden hierbij dat oxacilline en cefoxitine resistent zijn en het staal doorgestuurd wordt naar het referentiecentrum
 - 3 laboratoria dat oxacilline gevoelig is en cefoxitine resistent
 - 1 laboratorium dat bijgevolg geen rekening gehouden wordt met het resultaat van cefoxitine
- PBP2a positief: 3 labo's
 - 1 laboratorium vermeldde dat cefoxitine resistent is
- MRSA: 27 labo's

- 2 laboratoria vermeldden dat er mogelijk heteroresistentie bestaat voor oxacilline
 - 2 laboratoria dat ze de stam zouden doorsturen voor bepaling van het Panton-Valentin toxine
 - 1 laboratorium dat de stam mogelijk ook een VISA is
- Discordantie tussen oxacilline en cefoxitine: doorstuur voor MIC-bepaling: 1 labo

Naast het hoger vermeldde laboratorium dat het vermoeden van een VISA vermeldde, is er nog een tweede laboratorium dat vermeldt “vancomycine resistent of VISA”.

Tabel 4.2.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal 13803 (*Staphylococcus aureus*).

| Antibioticum | Verwachte resultaat | Totaal | S | I | R | Niet in routine¹ |
|---------------------------|----------------------------|---------------|----------|----------|----------|------------------------------------|
| Penicilline | R | 132 | 1 | - | 131 | 23 |
| Oxacilline | R | 118 | 9 | 1 | 108 | 7 |
| Cefoxitine | R | 118 | 2 | - | 116 | 63 |
| Gentamicine | S | 133 | 132 | - | 1 | 19 |
| Amikacine ² | S | 3 | 3 | - | - | - |
| Kanamycine ³ | S | 1 | 1 | - | - | 1 |
| Tobramycine ⁴ | S | 2 | 2 | - | - | 1 |
| Vancomycine | S | 131 | 130 | - | 1 | 6 |
| Teicoplanine ⁵ | S | 2 | 2 | - | - | 1 |
| Chinolone | | | | | | |
| Ciprofloxacin | S | 81 | 80 | - | 1 | 11 |
| Levofloxacin | S | 42 | 42 | - | - | 1 |
| Moxifloxacin | S | 20 | 20 | - | - | 2 |
| Norfloxacin | S | 1 | 1 | - | - | - |
| Ofloxacin | S | 4 | 4 | - | - | 1 |

¹ Deze opmerking heeft enkel betrekking op deze laboratoria die een aantal antibiotica niet in routine zouden antwoorden.

² Drie laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine in plaats van voor gentamicine.

³ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor gentamicine ook deze voor kanamycine.

⁴ Twee laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor gentamicine ook deze voor tobramycine.

⁵ Twee laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor vancomycine ook deze voor teicoplanine

Het in de tabellen 4.2.2. tot en met 4.2.9. weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

De resultaten van de laboratoria die de diameter van de papieren schijfjes manueel afgelezen hebben, vindt u in tabel 4.2.2. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen.

De resultaten van de laboratoria die Adagio of Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabellen 4.2.3. en 4.2.4. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd voor de Sirscan omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze methode (minimum aantal deelnemers benodigd voor statistische analyse = 6 voor ten minste 1 antibioticum). Eén laboratorium gebruikte het toestel Osiris om de gevoeligheid af te lezen voor penicilline, oxacilline, cefoxitine (alle 3 “R”) en ciprofloxacin (“S”).

Tabel 4.2.2. Resultaten bekomen met de papieren schijfjes voor staal M/13803 (*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 |
| Pénicilline ¹ | (18) | | | | | | |
| | 8 | 1 U | 9.5 | 6 – 10 | - | - | 18 |
| | 10 | 6 ² | 13 | 6 – 21 | - | - | 8 |
| Oxacilline | 4 (4) | 1 | 9 | 6 – 20 | 1 | - | 4 |
| Céfoxitine | 40 (40) | 30 | 15 | 6 – 25 | 2 | - | 38 |
| Gentamicine | 18 (18) | 10 | 23 | 19 – 28 | 18 | - | - |
| Amikacine | 1 (1) | 30 | 20 | - | 1 | - | - |
| Vancomycine ¹ | (4) | | | | 4 | - | - |
| | 3 | 30 | 18 | 17 – 19 | 3 | - | - |
| | 1 | 70 | 19 | - | 1 | - | - |
| Chinolone | | | | | | | |
| Ciprofloxacine | 13 (13) | 5 | 24 | 16 – 28 | 13 | - | - |
| Lévofloxacine | 4 (4) | 5 | 26.5 | 18 – 29 | 4 | - | - |
| Moxifloxacine | 4 (4) | 5 | 32 | 27 – 33 | 4 | - | - |
| Norfloxacine | 1 (1) | 10 | 25 | - | 1 | - | - |
| Ofloxacine | 2 (2) | 5 | 26.5 | 25 – 28 | 2 | - | - |

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt..

² 6 μg = 10 U

Tabel 4.2.3. Resultaten bekomen met de Adagio voor M/13803 (*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 ¹ | (3) | | | | | | |
| | 1 | 1 U | 6 | - | - | - | 3 |
| | 2 | 6 ² | 14 | 12 – 16 | - | - | 1 |
| Oxacilline | 2 (2) | 1 | 7.5 | 6 – 9 | 1 | - | 2 |
| Cefoxitine | 6 (6) | 30 | 17 | 12 – 19 | - | - | 6 |
| Gentamicine | 3 (3) | 10 | 22 | 20 – 23 | 3 | - | - |
| Amikacine | 1 (1) | 30 | 22 | - | 1 | - | - |
| Vancomycine | 2 (2) | 30 | 18 | 18 – 18 | 2 | - | - |
| Chinolone | | | | | | | |
| Ciprofloxacine | 1 (1) | 5 | 26 | - | 1 | - | - |
| Levofloxacine | 1 (1) | 5 | 27 | - | 1 | - | - |
| Ofloxacine | 2 (2) | 5 | 24.5 | 24 – 25 | 2 | - | - |

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

² 6 μg = 10 U

Tabel 4.2.4. Resultaten bekomen met de Sirscan met de papieren schijfjes staal M/13803 (*Staphylococcus aureus*)

| <i>Antibioticum</i> | <i>Aantal gebruikers</i> | <i>Resultaat</i> | | |
|---------------------|--------------------------|------------------|----------|----------|
| | | <i>S</i> | <i>I</i> | <i>R</i> |
| Penicilline | 2 | - | - | 2 |
| Cefoxitine | 3 | - | - | 3 |
| Gentamicine | 2 | 2 | - | - |
| Chinolone | | | | |
| Ciprofloxacine | 1 | 1 | - | - |
| Levofloxacine | 2 | 2 | - | - |

In tabellen 4.2.5. en 4.2.6. vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes met nieuwe ladingen (« new ») de resultaten die respectievelijk bekomen werden met manuele aflezing of door aflezing met de Sirscan. Voor de aflezing door de Sirscan was het aantal deelnemers echter te beperkt voor een adequate statistische berekening van mediaan, minimum en maximum.

Geen enkel laboratorium gebruikte de Neosensitabs met de klassieke ladingen voor dit staal.

Tabel 4.2.5. Resultaten bekomen met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/13803 (*Staphylococcus aureus*).

| <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> |
| Penicilline ¹ | 5 (5) | | | | 1 | - | 4 |
| | 2 | 1 | 9.5 | 9 – 10 | - | - | 2 |
| | 3 | 6 ² | 9 | 9 – 16 | 1 | - | 2 |
| Oxacilline | 6 (6) | 1 | 9 | 9 – 10 | - | - | 6 |
| Céfoxitine | 14 (14) | 30 | 13.5 | 9 – 30 | - | - | 14 |
| Gentamicine | 6 (6) | 10 | 22.5 | 22 – 25 | 6 | - | - |
| Vancomycine | 5 (5) | 30 | 16 | 12 – 17 | 5 | - | - |
| Cinolone | | | | | | | |
| Ciprofloxacine | 5 (5) | 5 | 21 | 5 – 25 | 4 | - | 1 |
| Lévofloxacine | 1 (1) | 5 | 30 | - | 1 | - | - |
| Moxifloxacine | 1 (1) | 5 | 25 | - | 1 | - | - |

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

² 6 µg = 10 U

Tabel 4.2.6. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/13803 (*Staphylococcus aureus*)

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

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

Tabel 4.2.7. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/13803 (*Staphylococcus aureus*)

| <i>Antibioticum</i> | <i>Aantal laboratoria</i> | <i>Resultaat</i> | <i>MIC-waarde (mg/L)</i> |
|---------------------|---------------------------|------------------|---|
| Penicilline | 2 | 2 x R | 0.75 mg/L; 8 mg/L |
| Oxacilline | 8 | 1 x S 7 x R | 1 mg/L 3 x 2 mg/L; 4 mg/L; 2 x 16 mg/L; 32 mg/L |
| Cefoxitine | 3 | 3 x R | 8 mg/L; 16 mg/L; 32 mg/L |
| Gentamicine | 2 | 2 x S | 0.25 mg/l; 0.125 mg/L |
| Vancomycine | 13 | 12 x S 1 x R | 3 x 0.75 mg/L; 5 x 1 mg/l; 3 x 1.5 mg/L; 2 mg/L 3 mg/L |
| Chinolone | | | |
| Ciprofloxacin | 2 | 2 x S | 0.012 mg/L; 0.5 mg/L |

Drie laboratoria gebruikten de MICE-test voor de bepaling van de gevoeligheid voor vancomycine; allen bekwamen een resultaat "S"; één bekwam een MIC-waarde van 1.5 mg/l en 2 een MIC-waarde van 2 mg/L.

laboratoria gebruikten de MIC test Strip voor de bepaling van de gevoeligheid voor vancomycine; allen bekwamen een resultaat "S"; drie bekwamen een MIC-waarde van 0.75 mg/L; één een MIC-waarde van 1 mg/L en één een MIC-waarde van 1.5 mg/L.

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

Tabel 4.2.8. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/13803 (*Staphylococcus aureus*).

| 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 | | |
| Penicilline | - | - | 56 | ≥0.5 | 51 (56) | - | - | 31 | ≥0.5 | 23 (31) |
| Oxacilline | 6 | - | 48 | 0.5 | 21 (54) | 1 | - | 29 | 0.5 | 15 (30) |
| Cefoxitine | - | - | 33 | ‡ | (33) | - | - | 14 | ‡ | (14) |
| Gentamicine | 57 | - | - | ≤0.5 | 57 (57) | 29 | - | 1 | ≤0.5 | 29 (30) |
| Kanamycine | 1 | - | - | ≤4 | 1 (1) | - | - | - | - | - |
| Tobramycine | 2 | - | - | ≤1 | 2 (2) | - | - | - | - | - |
| Vancomycine | 55 | - | - | 1 | 43 (55) | 27 | - | - | 1 | 17 (27) |
| Teicoplanine | 2 | - | - | ≤0.5 | 2 (2) | - | - | - | - | - |
| Chinolone | | | | | | | | | | |
| Ciprofloxacin | 27 | - | 1 | ≤0.5 | 26 (28) | 18 | - | - | ≤0.5 | 17(18) |
| Levofloxacin | 20 | - | - | 0.25 | 18 (20) | 11 | - | - | 0.25 | 9 (11) |
| Moxifloxacin | 10 | - | - | ≤0.25 | 10 (10) | 2 | - | - | ≤0.25 | 2 (2) |

‡ 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)

In de meeste gevallen is de "meest vermelde MIC waarde" de enige die vermeld werd door de deelnemers. In enkele gevallen werden ook andere waarden gerapporteerd :

- voor penicilline vonden 4 laboratoria een MIC ≥0.25 mg/L met Vitek 2 en vermeldde 1 laboratorium voor Vitek 2 een MIC ≤0.5 mg/L (vermoedelijk typefout); voor Vitek 2 compact vonden 8 laboratoria een MIC ≥0.25 mg/L
- voor oxacilline vonden 2 laboratoria een MIC ≤0.25 mg/L, 19 laboratoria een MIC van 1 mg/L, 2 een MIC ≥2 mg/L, 9 een MIC ≥4 mg/L en één laboratorium een MIC van 16 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vonden 7 laboratoria een MIC van 1 mg/L en 8 laboratoria een MIC ≥4 mg/L
- voor gentamicine vond 1 laboratorium een MIC ≤0.25 mg/L met Vitek 2
- voor vancomycine vond 1 laboratorium een MIC ≤0.25 mg/L en 11 laboratoria een MIC ≤0.5 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vonden 10 laboratoria een MIC ≤0.5 mg/L
- voor ciprofloxacin vonden 2 deelnemers een MIC van 0.25 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC ≤0.25 mg/L
- voor levofloxacin vonden 2 deelnemers een MIC ≤0.12 mg/L met Vitek 2 en eveneens 2 deelnemers dezelfde waarde met Vitek 2 compact

Eén deelnemer gebruikte de ATB methode voor de bepaling van de gevoeligheid: het bekam het resultaat "R" voor penicilline en oxacilline en "S" voor cefoxitine, vancomycine en levofloxacin.

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 4.2.9. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/13803 (*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 | 1 | - | 17 | >0.25 | 17 (18) |
| Oxacilline | - | 1 | 16 | ≥2 | 16 (17) |
| Cefoxitine | - | - | 19 | ≥8 | 19 (19) |
| Gentamicine | 19 | - | - | ≤1 | 19 (19) |
| Vancomycine | 18 | - | - | 1 | 18 (18) |
| Chinolone | | | | | |
| Ciprofloxacin | 15 | - | - | 0.25 | 12 (15) |
| Levofloxacin | 1 | - | - | ≤0.25 | 1 (1) |
| Moxifloxacin | 3 | - | - | ≤0.125 | 3 (3) |

In de meeste gevallen is de “meest vermelde MIC waarde” de enige die vermeld werd door de deelnemers. In enkele gevallen werden ook andere waarden gerapporteerd::

- voor penicilline vond 1 laboratorium een MIC ≥0.25 mg/L (dit is het laboratorium dat het antwoord “S” verstrekke)
- voor oxacilline vond 1 laboratorium een MIC van 1 mg/L
- voor ciprofloxacin vonden 3 laboratoria een MIC van 0.5 mg/L

Twee laboratoria gebruikten de Microscan voor de bepaling van de gevoeligheid: het ene laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor penicilline, oxacilline, cefoxitine (alle 3 “R”), gentamicine, vancomycine en ciprofloxacin (alle 3 “S”); het andere voor penicilline (“R”), oxacilline, gentamicine, vancomycine en levofloxacin (alle 4 “S”).

We dienen nog te vermelden dat

- 1 laboratorium vermeldde dat het resultaat “R” voor penicilline afgeleid werd
- 2 laboratoria vermeldden dat het resultaat “R” voor oxacilline afgeleid werd van het resultaat van cefoxitine
- 1 laboratorium vancomycine als gevoelig beschouwde op basis van het resultaat van de vancoscreen agar

De meeste laboratoria behielden het ruw resultaat voor het antwoorden van het finale resultaat. Toch wijzigden enkele laboratoria het ruw resultaat. In een aantal gevallen was deze wijziging gebaseerd op de resultaten van bijkomende testen::

- Oxacilline:
 - o R→S
 - Papieren schijfjes: 1 labo (op basis van het negatieve resultaat voor PBP2a)
 - o S→R
 - E-test: 2 labo's (op basis van het positieve resultaat voor het mecC gen)
 - Vitek 2: 26 labo's (22 labo's op basis van de resultaten voor PBP2a en cefoxitine)
 - Vitek 2 compact: 17 labo's (14 labo's op basis van de resultaten voor PBP2a en cefoxitine)
 - Phoenix: 5 labo's (mede op basis van de resultaten van andere testen en van cefoxitine)
 - Microscan: 1 labo (op basis van het positieve resultaat voor PBP2a)
 - o I→R
 - E-test: 2 labo's 1 labo (op basis van het twijfelachtige resultaat voor PBP2a)
 - Vitek 2 compact: 1 labo (op basis van het resultaat voor cefoxitine)
 - o S→I
 - Phoenix: 1 labo (op basis van het resultaat voor cefoxitine)
- Cefoxitine:
 - o R→S
 - Papieren schijfjes: 1 labo (op basis van het negatieve resultaat voor PBP2a)
 - o S→R

5.1 De monsters

Ter gelegenheid van deze enquête werden 2 bloeditstrijkjes verzonden.

160 laboratoria namen deel aan de enquête.

Indien u meerdere evolutiestadia van eenzelfde parasiet voor één staal wenst te rapporteren, kan u deze zelfde parasiet 2 (of 3) maal invullen per staal met telkens een ander evolutiestadium.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische informatie:

P/10696

Een 58-jarige vrouw is teruggekeerd uit Mali maar heeft geen profylaxe genomen; zij had na haar terugkeer lichte koorts maar voelt zich verder niet al te ziek.

Dit staal was reeds gekleurd voor verzending.

P/11990

Een patiënte komt op spoed met klachten van algemeen onwelzijn, hoofdpijn, keelpijn en koorts. Zij neemt sinds 1 dag 1 g amoxicilline. Zij is pas 10 d geleden uit Pakistan teruggekomen.

Staal P/10696 bevatte trofozoïeten van *Plasmodium falciparum*.

Staal P/11990 bevatte trofozoïeten, schizonten en gametocyten van *Plasmodium vivax*.

Beide resultaten werden ook via PCR bevestigd.

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

5.2 Resultaten voor staal P/10696

De 160 laboratoria hebben 161 parasieten geïdentificeerd. 159 laboratoria antwoordden één parasiet en 1 laboratorium antwoordde 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.2.1 Resultaten voor staal P/10696

| Resultaat | Aantal |
|------------------------------|---------------|
| <i>Plasmodium falciparum</i> | 156 |
| <i>Plasmodium species</i> | 1 |
| <i>Plasmodium malariae</i> | 1 |
| <i>Babesia species</i> | 3 |
| Totaal | 161 |

Het laboratorium dat de aanwezigheid van 2 parasieten vermeldde, antwoordde "*P. falciparum* + *P. malariae*".

De drie laboratoria die *Babesia* sp. antwoordden, zouden in routine het staal doorsturen; één van hen voert in routine ook een antigentest uit en een ander een antigentest en een PCR om *Babesia* van *Plasmodium* te differentiëren.

Twee laboratoria die *P. falciparum* antwoordden, vermeldden dat *Babesia* sp. niet uitgesloten kan worden (maar dat dit weinig waarschijnlijk is).

Het laboratorium dat *Plasmodium* sp. antwoordde, vermeldde dat het in routine de Optimal-IT test gebruikt om *P. falciparum* en *Plasmodium* non-falciparum te onderscheiden; dit laboratorium zou in routine het staal ook doorsturen naar het referentiecentrum.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium falciparum* worden in tabel 5.2.2. weergegeven. 152 laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord, 3 laboratoria twee evolutiestadia (2: trofozoïet + schizont, 1: trofozoïet + gametocyt) en 1 laboratorium drie evolutiestadia (trofozoïet + schizont + gametocyt).

Tabel 5.2.2 Evolutiestadia voor *Plasmodium falciparum* voor staal P/10696

| Evolutiestadium | Aantal |
|------------------------|---------------|
| Trofozoïet | 156 |
| Schizont | 3 |
| Gametocyt | 2 |
| Totaal | 161 |

Eén laboratorium vermeldde de aanwezigheid van 2 à 3 trofozoïeten per plaatje, 1 de aanwezigheid van 7 trofozoïeten per plaatje en 1 de aanwezigheid van 5 à 10 trofozoïeten per plaatje.

Voor de overige laboratoria wordt een overzicht van de aantallen per evolutiestadium uitgedrukt in ‰ RBC weergegeven in tabel 5.2.3.

Tabel 5.2.3 Aantal parasieten per evolutiestadium voor *Plasmodium falciparum* voor staal P/10696

| ‰ | N Labo's | | |
|--------|-------------|-----------|----------|
| | Trophozoïet | Gametocyt | Schizont |
| <1 | 1 | 1 | 2 |
| 1 | | 1 | 1 |
| 1 à 2 | 1 | | |
| 2 | 1 | | |
| 2 à 3 | 1 | | |
| 3 | 1 | | |
| 3 à 4 | 1 | | |
| 5 | 1 | | |
| 8 | 1 | | |
| 5 à 10 | 6 | | |
| 10 | 2 | | |
| 12 | 1 | | |
| 15 | 2 | | |
| 20 | 7 | | |
| 25 | 12 | | |
| 50 | 53 | | |
| 100 | 27 | | |
| >100 | 35 | | |

Een aantal laboratoria hebben de hogere waarden verder gepreciseerd dan de opgegeven mogelijkheden: 35, 40, 50, 70 (3x) en 80.

73 laboratoria zouden in routine het staal doorsturen naar een referentielaboratorium voor (bevestiging van) de identificatie: de 3 laboratoria die *Babesia* species geantwoord hebben, het laboratorium dat *Plasmodium* species geantwoord heeft en 69 laboratoria die *P. falciparum* geantwoord hebben.

5.3 Resultaten voor staal P/11990

Eén laboratorium stuurde geen antwoord in voor dit staal. De overige 159 laboratoria leverden 160 antwoorden in: 158 laboratoria antwoordden één parasiet en 1 laboratorium 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabelu 5.3.1 Resultaten voor staal P/11990

| Resultaat | Aantal |
|----------------------------------|---------------|
| <i>Plasmodium vivax</i> | 110 |
| <i>Plasmodium non-falciparum</i> | 38 |
| <i>Plasmodium malariae</i> | 8 |
| <i>Plasmodium ovale</i> | 2 |
| <i>Plasmodium falciparum</i> | 2 |
| Totaal | 160 |

Het laboratorium dat de aanwezigheid van 2 parasieten vermeldde, antwoordde “*P. vivax* + *P. malariae*”.

Van de laboratoria die *P. non-falciparum* antwoordden:

- Vermeldden 13 dat het wellicht *P. vivax* betreft
- Vermeldden 3 dat het wellicht *P. ovale* betreft
- Vermeldden 2 dat het wellicht *P. malariae* betreft
- Vermeldden 2 dat ze in routine een Ag sneltest gebruiken ter bevestiging van de identificatie

Van de laboratoria die *P. vivax* antwoordden:

- Vermeldden 13 dat een menginfectie met *P. falciparum* niet uitgesloten kan worden
- Vermeldden 3 dat ze bij de besluitvorming over het species rekening gehouden hebben met het gegeven dat de patiënte in Pakistan geweest is
- Vermeldde 1 laboratorium dat ze in routine een Ag sneltest en PCR gebruiken ter bevestiging van de identificatie

Van de laboratoria die *P. malariae* antwoordden:

- Vermeldde 1 laboratorium dat het in routine de Optimal-IT test gebruikt om *P. falciparum* en *Plasmodium non-falciparum* te onderscheiden
- Vermeldde 1 laboratorium dat de differentieel diagnose met *P. vivax* gesteld moet worden

Een aantal laboratoria hadden moeite om een optimale kleuring te bekomen.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium vivax* worden in tabel 5.3.2. weergegeven. 38 laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord, 39 laboratoria hebben 2 evolutiestadia geantwoord en 33 laboratoria hebben 3 evolutiestadia geantwoord. De combinaties van de evolutiestadia worden weergegeven in tabel 5.3.3.

Tabel 5.3.2 Evolutiestadialia voor *Plasmodium vivax* voor staal P/11990

| <i>Evolutiestadialia</i> | <i>Aantal</i> |
|--------------------------|---------------|
| Schizont | 93 |
| Trofozoïet | 72 |
| Gametocyt | 50 |
| <i>Totaal</i> | 215 |

Tabel 5.3.3 Combinaties van de evolutiestadia voor *Plasmodium vivax* voor staal P/11990

| <i>Aantal stadia</i> | <i>Evolutiestadialia</i> | <i>Aantal</i> |
|----------------------|-----------------------------------|---------------|
| 1 stadium | Schizont | 24 |
| | Gametocyt | 10 |
| | Trofozoïet | 4 |
| 2 stadia | Trofozoïet + schizont | 32 |
| | Gametocyt + schizont | 4 |
| | Trofozoïet + gametocyt | 3 |
| 3 stadia | Trofozoïet + gametocyt + schizont | 33 |
| <i>Totaal</i> | | 110 |

Eén laboratorium vermeldde de aanwezigheid van 1 trofozoïet per plaatje, 2 de aanwezigheid van 2 à 3 trofozoïeten per plaatje, 1 de aanwezigheid van 3 trofozoïeten per plaatje en 1 de aanwezigheid van 10 trofozoïeten per plaatje.

Eén laboratorium vermeldde de aanwezigheid van 1 schizont per plaatje, 1 de aanwezigheid van 2 schizonten per plaatje en 2 de aanwezigheid van 2 à 3 schizonten per plaatje.

Voor de overige laboratoria wordt een overzicht van de aantallen per evolutiestadium uitgedrukt in ‰ RBC weergegeven in tabel 5.3.4.

Tabel 5.3.4 Aantal parasieten per evolutiestadium voor *Plasmodium vivax* voor staal P/11990

| ‰ | N Labo's | | |
|--------|-------------|-----------|----------|
| | Trophozoïet | Gametocyt | Schizont |
| <1 | 31 | 19 | 26 |
| 1 | 7 | 7 | 17 |
| 1 à 2 | 9 | 5 | 12 |
| 2 | 5 | 2 | 6 |
| 2 à 3 | 3 | 3 | 8 |
| 3 | 1 | 3 | 2 |
| 3 à 4 | | 2 | 3 |
| 4 | | 1 | 2 |
| 5 | 5 | 3 | 1 |
| 7 | | | 1 |
| 5 à 10 | 4 | 4 | 5 |
| 10 | 2 | 1 | |
| 12 | | | 1 |
| 15 | | | 1 |
| 20 | | | 1 |
| 25 | | | 3 |

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* worden in tabel 5.3.5. weergegeven. 8 laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord 21 hebben twee evolutiestadia geantwoord en 9 hebben drie evolutiestadia geantwoord. De combinaties van de evolutiestadia worden weergegeven in tabel 5.3.6.

Tabel 5.3.5 Combinaties van de evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* voor staal P/11990

| Evolutiestadium | Aantal |
|-----------------|-----------|
| Schizont | 31 |
| Trofozoïet | 30 |
| Gametocyt | 16 |
| Totaal | 77 |

Tabel 5.3.6 Combinaties van de evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* voor staal P/11990

| <i>Aantal stadia</i> | <i>Evolutiestadium</i> | <i>Aantal</i> |
|----------------------|-----------------------------------|---------------|
| 1 stadium | Schizont | 5 |
| | Gametocyt | 2 |
| | Trofozoïet | 1 |
| 2 stadia | Trofozoïet + schizont | 16 |
| | Trofozoïet + gametocyt | 4 |
| | Gametocyt + schizont | 1 |
| 3 stadia | Trofozoïet + gametocyt + schizont | 9 |
| Totaal | | 38 |

Eén laboratorium vermeldde de aanwezigheid van <1 trofozoïet per plaatje, één de aanwezigheid van <1 gametocyt per plaatje en 1 de aanwezigheid van 1 schizont per plaatje.

Voor de overige laboratoria wordt een overzicht van de aantallen per evolutiestadium uitgedrukt in ‰ RBC weergegeven in tabel 5.3.7.

Tabel 5.3.7 Aantal parasieten per evolutiestadium voor *Plasmodium non-falciparum* voor staa P/11990

| <i>‰</i> | <i>N Labo's</i> | | |
|----------|--------------------|------------------|-----------------|
| | <i>Trophozoïet</i> | <i>Gametocyt</i> | <i>Schizont</i> |
| <1 | 19 | 7 | 13 |
| 1 | 1 | 2 | 4 |
| 1 à 2 | | 1 | 5 |
| 2 | 2 | 1 | |
| 2 à 3 | 2 | 1 | 3 |
| 3 | 2 | | |
| 3 à 4 | | 1 | 2 |
| 4 | | | 1 |
| 5 | 1 | | 1 |
| 5 à 10 | 1 | 1 | |
| 10 | 1 | | |
| 20 | | 1 | 1 |

95 laboratoria zouden het staal in routine naar een referentiecentrum doorsturen voor (bevestiging van) de identificatie: 53 laboratoria die *P. vivax* antwoordden, 33 laboratoria die *Plasmodium non-falciparum* antwoordden, 5 die *P. malariae* antwoordden, 2 die *P. ovale* antwoordden en 2 die *P. falciparum* antwoordden.

5.4. Commentaar op enquête

De resultaten van de enquête waren uitstekend (hoewel de kwaliteit van de uitstrijkjes niet optimaal was) met respectievelijk 97.5% en 98.7% correcte of aanvaardbare antwoorden voor staal P/10696 en P/11990. Naar analogie met voorgaande enquêtes is in Tabel 1 en Tabel 2 de indeling van de resultaten te zien in correcte resultaten en *major* en *minor errors*. Een *major error* is het missen of het ten onrechte antwoorden van *P. falciparum* en het antwoorden van *Plasmodium* species zonder uitspraak te doen over de aan- of afwezigheid van *P. falciparum*, dit omwille van de verschillende behandeling van een infectie met *P. falciparum*. Een *minor error* is parasitologisch weliswaar niet correct maar heeft geen belangrijke implicaties naar de behandeling toe en is dus aanvaardbaar.

Tabel 1. Beoordeling van de resultaten van staal P/10696.

| Groep | Antwoord | Commentaar | Score (n, %) |
|-----------|---|-----------------------------|--------------|
| Groep I | <i>P. falciparum</i> | Correct | 155 (96.9%) |
| Groep II | <i>Plasmodium falciparum</i> + <i>P. malariae</i> | Minor error Aanvaardbaar | 1 (0.6%) |
| Groep III | <i>Plasmodium</i> species | Major error* | 1 (0.6%) |
| | Babesia species | | 3 (1.9%) |

Tabel 2. Beoordeling van de resultaten van staal P/11990.

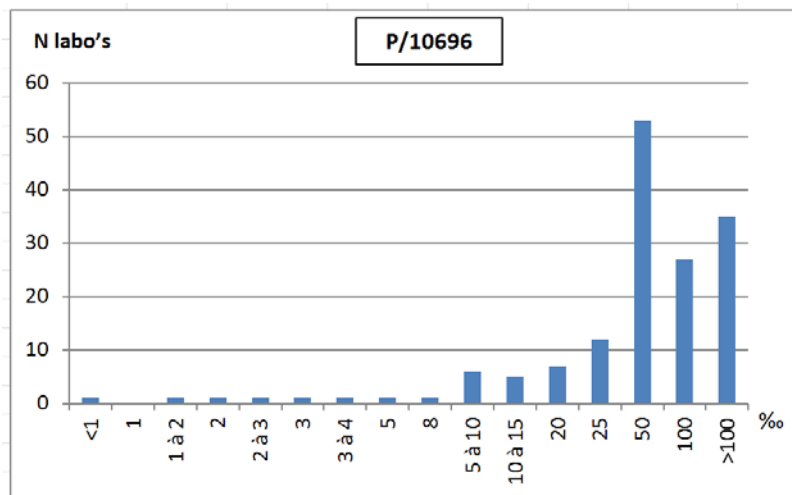
| Groep | Antwoord | Commentaar | Score (n, %) |
|-----------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------|
| Groep I | <i>P. vivax</i> | Correct | 109 (68.5%) |
| Groep II | <i>P. vivax</i> + <i>P. malariae</i> | Minor error Aanvaardbaar | 1 (0.6%) |
| | <i>Plasmodium</i> non-falciparum | | 38 (23.9%) |
| | <i>P. malariae</i> | | 7 (4.4%) |
| | <i>P. ovale</i> | | 2 (1.3%) |
| Groep III | <i>P. falciparum</i> | Major error* | 2 (1.3%) |

Naast een juiste identificatie van de species is een correcte beoordeling van de parasitemie van belang om de ernst van de infectie en de respons op behandeling in te schatten, vooral bij een *P. falciparum* infectie die altijd als potentieel gevaarlijk beschouwd wordt. Daarnaast hangt de terugbetaling van de intraveneuze behandeling met artesunaat, gebruikt voor de behandeling van ernstige infecties met *P. falciparum*, af van de parasitemie¹.

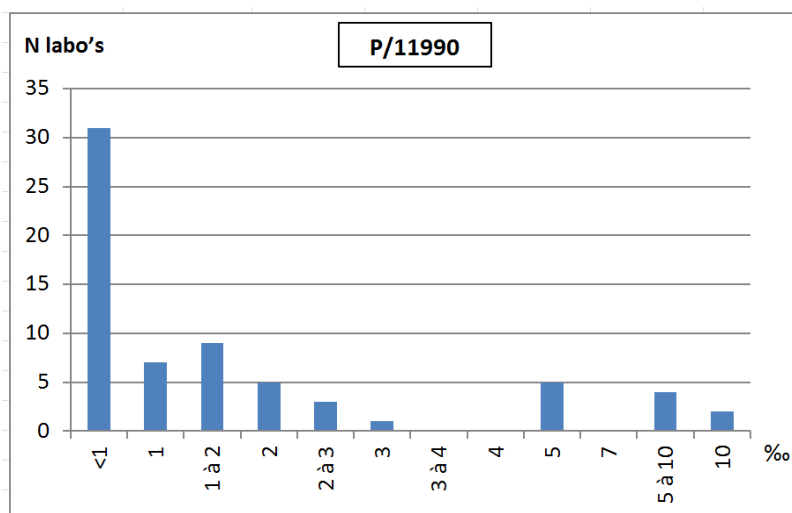
De verdeling van de parasitemie (enkel de trofozoïeten) gerapporteerd voor beide stalen, is te zien in Figuur 1 en Figuur 2. In het referentielaboratorium (ITG) werd een parasitemie gerapporteerd van respectievelijk 70 en <1 asexuele parasieten/1000 rode bloedcellen voor staal P/10696 en P/11990. De laboratoria die een sterk

afwijkende parasitemie antwoornden, wordt aangeraden hun telling opnieuw te bekijken.

Figuur 1. Verdeling van de parasitemie van staal P/10696.



Figuur 2. Verdeling van de parasitemie van staal P/11990.



De meest accurate methode om de parasitemie te bepalen, aangeraden door de WHO², is om het aantal aseksuele parasieten (AP) (trofozoïeten en schizonten) te tellen t.o.v. een standaard hoeveelheid witte bloedcellen (WBC) in de dikke druppel en vervolgens het aantal AP/ μ l te berekenen op basis van het exact aantal WBC van de patiënt (bij voorkeur) of een standaard hoeveelheid van 8000 WBC/ μ l (indien het exact aantal WBC van de patiënt niet gekend is).

In het ITG wordt het aantal AP geteld t.o.v. 200 WBC. Als er op 200 WBC minder dan 100 AP geteld worden, wordt verder geteld tot 500 WBC. Als er 500 AP geteld worden voor er 200 WBC geteld zijn, worden het aantal AP en WBC van dat veld geteld en stopt de telling.

Formule indien het exact aantal WBC van de patiënt gekend is:

$$\frac{\text{Aantal AP}}{\text{Aantal getelde WBC}} \times \text{aantal WBC}/\mu\text{l van patiënt} = \text{Aantal AP}/\mu\text{l}$$

of indien het juiste aantal WBC van de patiënt niet gekend is:

$$\frac{\text{Aantal AP}}{\text{Aantal getelde WBC}} \times 8000 \text{ WBC}/\mu\text{l} = \text{Aantal AP}/\mu\text{l}$$

Als er geen dikke druppel beschikbaar is, of als het aantal AP in de dikke druppel te hoog is om te tellen, kan men het aantal AP in een uitstrijkje tellen t.o.v. een hoeveelheid rode bloedcellen (RBC) en het aantal AP/ μl berekenen op basis van het exact aantal RBC/ μl van de patiënt (voorkeur) of een standaard hoeveelheid van 5.10^6 RBC/ μl . Een alternatief is om de parasitemie uit te drukken als het percentage of promille geïnficeerde rode bloedcellen.

In een of meerdere velden waarin de RBC gelijkmatig verdeeld en telbaar zijn, wordt het aantal RBC geteld en desgevallend een gemiddelde gemaakt. In hetzelfde deel van het preparaat telt men het aantal geïnficeerde RBC per veld in een bepaald aantal velden. Hoeveel velden geteld worden (vb. 25 of 30), wordt best in de laboratoriumprocedure vastgelegd met mogelijkheid tot aanpassing als het aantal geïnficeerde RBC zeer hoog of zeer laag is.

Formule indien het exact aantal RBC van de patiënt gekend is:

$$\frac{\text{Aantal geïnficeerde RBC}}{\text{Aantal getelde RBC}} \times \text{aantal RBC}/\mu\text{l van patiënt} = \text{Aantal AP}/\mu\text{l}$$

of indien het juiste aantal RBC van de patiënt niet gekend is:

$$\frac{\text{Aantal geïnficeerde RBC}}{\text{Aantal getelde RBC}} \times 5.10^6 \text{ RBC}/\mu\text{l} = \text{Aantal AP}/\mu\text{l}$$

Formule voor de berekening van het percentage geïnficeerde RBC:

$$\frac{\text{Aantal geïnficeerde RBC}}{\text{Aantal getelde RBC}} \times 100 = \% \text{ geïnficeerde RBC}$$

of het aantal geïnfecteerde RBC per 1000 RBC (‰) zoals gevraagd voor de EKE:

$$\frac{\text{Aantal geïnfecteerde RBC}}{\text{Aantal getelde RBC}} \times 1000 = \text{‰ geïnfecteerde RBC}$$

Als men uitgaat van een hoeveelheid RBC van $5 \cdot 10^6$ RBC/ μ l komt een parasitemie van 50.000 AP/ μ l overeen met 1%.

$$\frac{50.000 \text{ AP}/\mu\text{l}}{5 \cdot 10^6 \text{ RBC}/\mu\text{l}} \times 100 = 1\%$$

De mogelijkheid om de parasitemie bij volgende enquêtes van de EKE te beantwoorden in aantal asexuele parasieten per μ l wordt bekeken.

Laboratoria worden aangemoedigd positieve stalen naar het referentielaboratorium te sturen voor confirmatie. Resultaten van stalen die voor 16u15 in het laboratorium toekomen, worden dezelfde dag bezorgd. PCR gebeurt één keer per week. Idealiter worden een -bij voorkeur- ongekleurde dikke druppel en uitstrijkje, gemaakt van vers bloed, en 2.5 ml EDTA-bloed opgestuurd.

Referentie

Moniteur belge 19.12.2013

WHO Basic malaria microscopy – 2nd edition. Part 1: Learner's guide. ISBN 978 92 4 154782 6

6.1 Brucellose

6.1.1 De stalen

Er werden 2 gelyofiliseerde plasmamonsters verstuurd, IS/13728 en IS/13795 waarop antistoffen tegen Brucella bepaald dienden te worden.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

IS/13728: "Een patiënt heeft een reis gemaakt langs de eilanden in het zuidoostelijk Middellandse Zee gebied. Drie weken na zijn terugkeer voelt hij zich minder goed en ontwikkelt koorts. Hij heeft hoofdpijn en diarree. Zijn eetlust neemt af, hij klaagt van slapeloosheid en hij heeft spierpijn. De dag van opname in het ziekenhuis ontwaakt hij met thoracale pijn en nausea; ondanks klachten van een koude gevoel zweet hij. Klinisch onderzoek toont een vergrote lever en milt aan. Er is geen melena of dysurie."

IS/13795: "In juni is patiënt op reis geweest in Turkije. Sinds begin augustus algemeen minder goed, adynamie en vermoeidheid. Patiënt krijgt ook koorts en een grieperig gevoel. Dit herhaalt zich na een week, waarop de huisarts antibiotica start (gedurende 4 dagen), omwille van vermoeden pneumonie met op RX een infiltraat basaal rechts. Geen hoesten of fluimen. Daags van opname ontstaat tijdens het ontbijt een nijpend gevoel bilateraal laagthoracaal. Er zijn geen palpitations, geen abdominale pijn, geen diarree, af en toe nausea, geen braken, geen RBPA, geen melena en geen dysurie of nachtzweeten. Gewichtsverlies: - 3kg."

Staal IS/13728 bevatte geen Brucella-antistoffen
De verwachte interpretatie was: "Afwezigheid van antistoffen."

Staal IS/13795 was positief op Brucella-antistoffen
De verwachte interpretatie was: "Aanwezigheid van antistoffen, suggestief voor een infectie."

Staal IS/13728 werd reeds in de enquête 2011/3 verstuurd onder staalnummer IS/7727.

6.1.2 De deelnemers

In het totaal hebben 53 laboratoria hun antwoord ingestuurd. Ze voerden 71 testen uit op staal IS/13728 en 72 testen op staal IS/13795.

Op staal IS/13728 voerden 37 laboratoria 1 test uit, 14 laboratoria 2 testen en 2 laboratoria 3 testen.

40 testen bepaalden de Total antistoffen:

- 25 testen bepaalden de AS gericht tegen *B. abortus*
- 12 testen bepaalden de AS gericht tegen *B. melitensis*
- 3 testen bepaalden de AS gericht tegen beide

27 testen bepaalden de IgG

4 testen bepaalden de IgM

Op staal IS/13795 voerden 36 laboratoria 1 test uit, 15 laboratoria 2 testen en 2 laboratoria 3 testen.

40 testen bepaalden de Total antistoffen:

- 25 testen bepaalden de AS gericht tegen *B. abortus*
- 12 testen bepaalden de AS gericht tegen *B. melitensis*
- 3 testen bepaalden de AS gericht tegen beide

27 testen bepaalden de IgG

5 testen bepaalden de IgM;

Tabel 6.1.1. geeft een overzicht van de combinaties van de uitgevoerde testen.

Tabel 6.1.1 Overzicht van de combinaties van testen gebruikt voor de bepaling van anti-Brucella antistoffen

| <i>Aantal testen</i> | <i>Type test</i> | <i>IS/13728</i> | <i>IS/13795</i> |
|----------------------|---|-----------------|-----------------|
| 1 test uitgevoerd | Total antistoffen: <i>B. abortus</i> | 12 | 12 |
| | Total antistoffen: beide | 1 | 1 |
| | IgG | 22 | 21 |
| | IgM | 2 | 2 |
| 2 testen uitgevoerd | Total antistoffen: <i>B. abortus</i> + <i>B. melitensis</i> | 10 | 10 |
| | IgG + Total antistoffen: beide | 2 | 2 |
| | IgG + IgM | 2 | 3 |
| 3 testen uitgevoerd | Total antistoffen: 2 * <i>B. abortus</i> + 1 * <i>B. melitensis</i> | 1 | 1 |
| | Total antistoffen: <i>B. abortus</i> + <i>B. melitensis</i> + IgG | 1 | 1 |
| Totaal | | 53 | 53 |

6.1.3 Gebruikte reagentia

Volgende tabellen geven in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden.

Tabel 6.1.2 Reagentia gebruikt voor de bepaling van Total anti-Brucella antistoffen

| Fabrikant | Kit | IS/13724 | IS/13725 |
|------------------------------|--|-----------------|-----------------|
| BioSystems Medigal) | (verdeler Febrile serodiagnostic agglutination test* | 3 | 3 |
| | Rose Bengal* | 2 | 2 |
| Cypress Diagnostics | Brucella Abortus bacterial antigens for slide, tube agglutination* | 1 | 1 |
| Diamondial Biotrading) | (verdeler Stained Febrile Antigens Brucella abortus* | 13 | 13 |
| | Stained Febrile Ag Brucella melitensis† | 6 | 6 |
| Plasmatec (verdeler Forlab) | Stained febrile antigens B. abortus* | 2 | 2 |
| | Stained febrile antigens B. melitensis† | 2 | 2 |
| Remel (verdeler Oxoid) | Stained Suspension Brucella abortus* | 4 | 4 |
| | Stained Suspension Brucella melitensis† | 4 | 4 |
| Serion (verdeler Labconsult) | Brucella CFT reagens‡ | 3 | 3 |
| Totaal | | 40 | 40 |

* kits die AS tegen *B. abortus* bepalen

† kits die AS tegen *B. melitensis* bepalen

‡ kits die AS tegen *B. abortus* en *B. melitensis* bepalen

Tabel 6.1.3 Reagentia gebruikt voor de bepaling van IgG anti-Brucella antistoffen

| Fabrikant | Kit | IS/13724 | IS/13725 |
|----------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Biorad | Brucella Rose Bengal | 25 | 25 |
| DiaSorin | Brucella IgG Elisa | 1 | 1 |
| Vircell (verdeler Medigal) | Brucella IgG Elisa | 1 | 1 |
| Totaal | | 27 | 27 |

Tabel 6.1.4 Reagentia gebruikt voor de bepaling van IgM anti-Brucella antistoffen

| Fabrikant | Kit | IS/13724 | IS/13725 |
|----------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Biorad | Brucella Wright | 2 | 3 |
| DiaSorin | Brucella IgM Elisa | 1 | 1 |
| Vircell (verdeler Medigal) | Brucella IgM Elisa | 1 | 1 |
| Totaal | | 4 | 5 |

6.1.4 Resultaten

Staal IS/13728

Technische resultaten

Voor de Total antistoffen bekwamen 38 laboratoria een negatief resultaat (ongeacht de specificatie van de antistoffen; het laboratorium dat 2 methoden gebruikte voor de bepaling van As tegen *B. abortus* bekwam met beide een negatief resultaat) en 1 laboratorium een positief resultaat (As gericht tegen beide *Brucella* sp.).

Voor de IgG bekwamen 26 laboratoria een negatief resultaat en 1 een positief.

Voor de IgM bekwamen alle laboratoria een negatief resultaat.

Overzicht van de interpretaties

Het overzicht van de interpretaties wordt in volgende tabel weergegeven:

Tabel 6.1.5 Interpretaties voor staal IS/13728

| <i>Interpretatie</i> | <i>N labo's</i> |
|--|-----------------|
| Afwezigheid van antistoffen | 51 |
| Aanwezigheid van antistoffen, suggestief voor een infectie | 2 |
| Totaal | 53 |

De interpretatie "Aanwezigheid van antistoffen, suggestief voor een infectie" werd gegeven door de 2 hoger vermeldde laboratoria die een positief resultaat bekomen hadden.

42 laboratoria gaven een opmerking bij het antwoord "Afwezigheid van antistoffen". Een overzicht hiervan wordt gegeven in tabel 6.1.6.

Tabel 6.1.6 Opmerkingen gegeven bij "Afwezigheid van antistoffen" voor staal IS/13728

| <i>Opmerking</i> | <i>N labo's</i> |
|---|-----------------|
| Een bevestiging is niet nodig | 31 |
| Een bevestiging is gewenst door een nieuwe afname ¹ | 6 |
| Een bevestiging is gewenst door complementaire testen: bacteriële kweek (hemocultuur) | 2 |
| Een bevestiging is gewenst door complementaire testen: ELISA | 1 |
| Een bevestiging is gewenst door complementaire testen: opsporen van blokkerende As | 1 |
| In functie van blootstellingsrisico en evolutie verdere (invasieve) diagnostiek | 1 |
| Totaal | 42 |

¹ Eén laboratorium preciseerd dit antwoord: « indien de symptomen sinds minder dan 2 weken aanwezig zijn ».

Op één laboratorium na (dat drie testen uitvoert voor de EKE waarvan slechts 1 (IgG-bepaling) in routine), zouden alle laboratoria alle testen die ze voor de EKE uitgevoerd hebben, ook in routine uitvoeren..

Staal IS/13795

Technische resultaten

Alle laboratoria die de Total As gericht tegen beide *Brucella* sp. bepaalden, bekwamen een negatief resultaat.

De resultaten voor de Total antistoffen gericht tegen respectievelijk *B. abortus* en *B. melitensis* worden in volgende tabellen weergegeven.

Tabel 6.1.7 Resultaten van de testen voor de Total AS gericht tegen *B. abortus* voor staal IS/13795

| Resultaat | N labo's |
|-----------------------|-----------------|
| Positief | 16 |
| Negatief ¹ | 5 |
| Borderline | 3 |
| Totaal | 24 |

¹ Het laboratorium dat 2 kits gebruikte, bekwam met beide een negatief resultaat

De borderline en negatieve resultaten werden met verschillende kits bekomen.

Borderline: Stained febrile antigens *B. abortus* (Diamondial) (2), *Brucella Abortus* bacterial antigens for slide, tube agglutination (Cypress Diagnostics)

Negatief: Stained febrile antigens *B. abortus* (Diamondial) (3), Rose Bengal (Biosystems) (2), Stained Suspension *Brucella abortus* (Remel)

Voor de kit Stained febrile antigens *B. abortus* (Diamondial), de enige met een voldoende aantal deelnemers met kwantitatief resultaat voor statistische analyse, hebben we mediaan, minimum en maximum berekend (N = 11; mediaan = 1/40, minimum = 1/2, maximum = 1/160). Opvallend is dat de kwalitatieve interpretatie van de kwantitatieve resultaten varieert naargelang de laboratoria (zo wordt 1/20 door 1 laboratorium als negatief en door twee andere als positief geïnterpreteerd; 1/80 wordt door één laboratorium als borderline geïnterpreteerd).

Tabel 6.1.8 Resultaten van de testen voor de Total AS gericht tegen *B. melitensis* voor staal IS/13795

| Resultaat | N labo's |
|------------------|-----------------|
| Negatief | 8 |
| Borderline | 3 |
| Positief | 1 |
| Totaal | 12 |

De borderline en positieve resultaten werden met verschillende kits bekomen.

Borderline: Stained Febrile antigens Brucella melitensis (Plasmatec), Stained febrile antigens B. melitensis (Diamondial), Stained Suspension Brucella melitensis (Remel)

Positief: Stained Febrile antigens Brucella melitensis (Plasmatec)

De resultaten voor de IgG worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 6.1.9 Resultaten van de testen voor de IgG voor staal IS/13795

| Resultaat | N labo's |
|------------------|-----------------|
| Positief | 17 |
| Negatief | 8 |
| Borderline | 2 |
| Totaal | 27 |

Alle borderline en negatieve resultaten werden met de Brucella Rose Bengal kit van Biorad bekomen (de overige 15 gebruikers van deze kit bekwamen een positief resultaat).

De firma BioRad heeft het staal onderzocht; u vindt hieronder het besluit van hun onderzoek: "Het staal heeft een titer die dicht bij de gevoeligheidslimiet van de kit van Bio-Rad ligt. Bio-Rad vermoedt dat men een negatief resultaat bekomt door een verdunningseffect dat optreedt bij gebruik van de druppelteller (>30µl). Wij stellen dus voor om 30µl uit het flesje te pipetteren in plaats van de druppelteller te gebruiken."

Voor de IgM bekwamen 3 laboratoria een borderline resultaat en 2 een negatief.

Overzicht van de interpretaties

Het overzicht van de interpretaties wordt in volgende tabel weergegeven:

Tabel 6.1.10 Interpretaties voor staal IS/13795

| Interpretatie | N labo's |
|---|-----------------|
| Aanwezigheid van antistoffen, suggestief voor een infectie | 33 |
| Afwezigheid van antistoffen ¹ | 14 |
| Twijfelachtig resultaat ² | 1 |
| Borderline resultaat, graag opvolgstaal ³ | 1 |
| Grijze zone, wordt in routine opgestuurd ter confirmatie ⁴ | 1 |
| De agglutinatie is niet duidelijk; interferentie is mogelijk. Bevestiging is noodzakelijk. ⁵ | 1 |
| Discordantie tussen de resultaten van de 2 technieken: vals positieve agglutinatie? Te bevestigen op een 2 ^e afname na 15 dagen ⁶ | 1 |
| Vermoeden van een infectie. Een controle is aangewezen binnen 2-3 weken. ⁷ | 1 |
| Totaal | 53 |

¹ Al deze laboratoria bekwamen negatieve resultaten met alle methoden die ze gebruikten.

² Technische resultaten: Total As tegen *B. abortus* en Total AS tegen *B. melitensis*: beide borderline. Dit laboratorium zou het staal in routine doorsturen naar het referentiecentrum.

³ Technisch resultaat: IgM: borderline. Dit laboratorium zou het staal in routine doorsturen naar het referentiecentrum en een nieuwe afname vragen.

⁴ Technische resultaten: Total As tegen *B. abortus* borderline en Total AS tegen *B. melitensis*: negatief. Dit laboratorium zou het staal in routine doorsturen naar het referentiecentrum.

⁵ Technisch resultaat: IgG: borderline. Dit laboratorium zou het staal in routine doorsturen naar het referentiecentrum.

⁶ Technische resultaten: Total As tegen beide *Brucella* species: negatief; IgG: positief. Dit laboratorium zou het staal in routine doorsturen naar het referentiecentrum.

⁷ Technisch resultaat: IgG: positief en IgM: borderline. Dit laboratorium zou het staal in routine een nieuwe afname vragen.

30 laboratoria gaven een opmerking bij het antwoord "Aanwezigheid van antistoffen". Een overzicht hiervan wordt gegeven in tabel 6.1.11.

Tabel 6.1.11 Opmerkingen gegeven bij "Aanwezigheid van antistoffen" voor staal IS/13795

| Opmerking | N labo's |
|--|-----------------|
| Doorstuur naar het referentiecentrum ¹ | 15 |
| Een bevestiging is gewenst door een nieuwe afname ² | 5 |
| Een bevestiging is niet nodig | 3 |
| ELISA ³ | 3 |
| Doorstuur naar een universitair centrum voor bepaling van IgM | 1 |
| IgG en IgM tegen <i>B. abortus</i> | 1 |
| PCR | 1 |
| Bacteriële kweek (hemocultuur) | 1 |
| Totaal | 30 |

¹ Twee laboratoria vermeldden het door te sturen voor uitvoeren van een ELISA, twee voor uitvoeren van ELISA en agglutinatie, 1 voor uitvoeren van PCR en 1 vermeldde dat het ook een Wright test zou uitvoeren naast het doorsturen naar het referentiecentrum.

² Eén laboratorium vermeldde dat de nieuwe afname na 3 weken dient te gebeuren.

³ Eén laboratorium vermeldde dat het de bepaling van IgG en IgM betreft.

Alle laboratoria zouden alle testen die ze voor de EKE uitgevoerd hebben, ook in routine uitvoeren

Commentaar

België is officieel vrij van runder- (2003/467/CE), schapen- en geitenbrucellose (93/52/CEE). De kiem komt echter voor in andere reservoirs zoals wilde en waterzoogdieren, zonder dat er echter in België nog een geval van menselijke brucellose geregistreerd werd dat gelinkt is aan dit type van contact. De meerderheid van de gevallen die door het referentiecentrum bevestigd werden is het gevolg van een reis naar endemische landen. Brucellose is een ziekte met aangifteplicht in België. De definitie van een waarschijnlijk/bevestigd geval berust op een beslissing van de EU (2012/506/UE) voor de aangifte van overdraagbare aandoeningen, die rekening houdt met de klinische parameters en de laboratoriumanalyse. De laboratoriumcriteria die in aanmerking genomen worden zijn isolatie van *Brucella* spp. of detectie van specifieke antilichamen tegen *Brucella*.

In deze EKE werden 2 klinische stalen verstuurd die afkomstig waren van patiënten waarvan de anamnese voldeed aan de klinische criteria voor brucellose zoals gedefinieerd door de ECDC (koorts geassocieerd aan hoofdpijn of vermoeidheid, en een gekende epidemiologische link, in deze gevallen, reis naar een endemisch land). De sera van deze patiënten werden vooraf getest door het referentiecentrum met methoden die beschreven zijn in de handleiding van de OIE (OIE Terrestrial Manual 2009). Voor staal IS/13728, hebben slechts twee van de 53 deelnemende laboratoria een resultaat gegeven dat discordant was met het verwachte. Dit kan beschouwd worden als een "minor error" als het diagnostisch algoritme gevolgd wordt door een bevestiging van het resultaat door het referentiecentrum. Daarentegen werd een opvolgstaal en/of een hemocultuur slechts aangeraden door 8/53 laboratoria. Daar het om recente symptomen gaat, zou de afname van een hemocultuur steeds dienen aangeraden te worden evenals een opvolgstaal om met zekerheid de aanwezigheid van een infectie kunnen uitsluiten en aldus bij te dragen tot een correcte behandeling van de patiënt. Voor staal IS/13795, hebben 14/53 laboratoria een discordant antwoord gegeven Dit toont aan dat minstens een vierde van de laboratoria vals negatieve resultaten bekomen in het kader van de diagnose van deze pathologie. Deze variaties in de resultaten tussen de laboratoria bevestigen de twijfels die het referentiecentrum ondervindt tijdens de uitvoering van zijn functie. Het heeft inderdaad reeds zeldzame gevallen vastgesteld waarbij patiënten als negatief gediagnosticeerd werden in het 1^e lijnslaboratorium en positief binnen het RC. Een relatief hoog aantal vals negatieve gevallen binnen de laboratoria kan verklaard worden door verschillende factoren. Vooreerst berusten de testen die door de meerderheid van de laboratoria gebruikt worden op een agglutinatiereactie tussen het serum en het antigeen. De interpretatie van dit type test kan gemakkelijk beïnvloed worden door de subjectieve indruk van de operator. Om deze bias zoveel mogelijk te beperken worden deze testen meestal toevertrouwd aan gespecialiseerd personeel. Een beperkte expertise van de operator kan daarentegen een niet onbelangrijke

invloed hebben op het finale resultaat. Een andere factor zou de aanwezigheid kunnen zijn van problemen gelinkt aan de diagnostische kits die op de markt zijn zoals hun beperkte performantie en gebruiks-en interpretatiegemak. Discordante resultaten die tussen de verschillende loten van eenzelfde kit vastgesteld worden, bevestigen de hypothese van een performantieprobleem van deze kits. Het referentiecentrum heeft initiatieven ondernomen om deze factor te evalueren. In dit verband is het belangrijk eraan te herinneren dat de kits die in België op de markt zijn voor klinische diagnose van brucellose (en die gebruikt werden in deze EKE) allen onderworpen zijn aan de regels voor de CE labelling. De diagnose van dierlijke brucellose is gebaseerd op kits die gevalideerd werden binnen het referentiecentrum.

Zelfs voor de tweede patiënt zou een gelijktijdige afname van een hemocultuur in aanmerking dienen genomen te worden.

Het referentiecentrum vermoedt echter dat er complexere redenen aan de basis liggen van dit hoog aantal vals negatieven, die waarschijnlijk verklaard kunnen worden door een combinatie van de hoger vermelde factoren (wij stellen bijvoorbeeld discordante resultaten vast gegeven door twee verschillende laboratoria die eenzelfde kit gebruiken) en andere gewoonten. Zo hebben we bijvoorbeeld, in een parallel uitgevoerd onderzoek, vastgesteld dat de drempelwaarden voor positiviteit die door de laboratoria gebruikt worden voor eenzelfde kit zeer verschillend zijn.

Nationaal Referentiecentrum voor Brucella, CODA-CERVA
Department: Operational Direction Bacterial Diseases

Contactpersoon : Dr. Marcella Mori
Groeselenberg 99, B-1180 Ukkel, België
Tél. : 02/379.04.43
Fax : 02/379.06.70
E-mail: marcella.mori@coda-cerva.be

6.2 RSV antigen

6.2.1 De monsters

Er werden 3 stalen (Ag/13841, Ag/13842 en Ag/13843) rondgestuurd waarop de bepaling van het RSV-antigen gevraagd werd. Stalen Ag/13842 en Ag/13843 waren positief en staal Ag/13841 was negatief.

De stalen waren voorzien van volgende klinische inlichtingen:

“Ag/13841 Respiratoire infectie in augustus bij een kind van 2 jaar.

Ag/13842 Respiratoire infectie in maart bij een kind van 4 jaar.

Ag/13843 Respiratoire infectie in november bij een kind van 1 jaar.

Wij vragen u om bij het invullen uw antwoord of u deze testen, in routine zou uitvoeren, rekening te houden met deze informatie.”

6.2.2. De deelnemers

In het totaal hebben 132 laboratoria aan deze enquête deelgenomen.

Op de drie stalen voerden 128 laboratoria 1 test uit en 4 laboratoria 2 testen (in totaal dus 136 testen).

6.2.3 Gebruikte reagentia

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

Tabel 6.2.1 Reagentia gebruikt voor de bepaling van het RSV antigen

| <i>Fabrikant</i> | <i>Reagens</i> | <i>Ag/13841</i> | <i>Ag/13842</i> | <i>Ag/13843</i> |
|-------------------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| Alere health | BinaxNOW RSV | 59 | 59 | 59 |
| Becton Dickinson | Veritor System for Rapid Detection of RSV | 11 | 11 | 11 |
| | Directigen EZ RSV test kit | 6 | 6 | 6 |
| bioMérieux | RSV Direct IF (ID) | 5 | 5 | 5 |
| | Argene Anti- RSV fluorescein conjugated concentrated | 1 | 1 | 1 |
| CerTest Biotec | RSV Detection kit | 2 | 2 | 2 |
| Coris Bioconcept | RSV K-set | 23 | 23 | 23 |
| | RSV Respi-strip | 1 | 1 | 1 |
| Meridian | Tru RSV | 16 | 16 | 16 |
| Millipore (verdeler Biognost) | Simulfluor Respiratory Screen | 3 | 3 | 3 |
| | Respiratory Viral screen DFA | 1 | 1 | 1 |
| Novamed (verdeler BMD) | RSV stick | 1 | 1 | 1 |
| Novolab (verdeler Vedalab) | RSV Check 1 | 1 | 1 | 1 |
| Quidel | QuickVue RSV Test | 4 | 4 | 4 |
| | Sofia RSV FIA | 1 | 1 | 1 |
| Sekisui Diagnostics | OSOM RSV/Adenovirus Test | 1 | 1 | 1 |
| <i>Totaal</i> | | <i>136</i> | <i>136</i> | <i>136</i> |

6.2.4 Resultaten

Staal Aq/13841

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

26 laboratoria antwoordden dat ze in routine de test niet op dit staal zouden uitvoeren. Een 27^e laboratorium, dat twee testen gebruikte, zou in routine slechts één van beide testen gebruiken.

Een aantal laboratoria gaven een verklaring waarom zij in routine op dit staal geen RSV-Ag bepaling zouden uitvoeren:

- 5 laboratoria vermeldden in augustus geen RSV-Ag detectie uit te voeren (klinische relevantie is beperkt in deze periode van het jaar)
- 3 laboratoria vermeldden de commerciële sneltest enkel tijdens de epidemische periode uit te voeren en daarbuiten direct immuunfluorescentieonderzoek
- 1 laboratorium vermeldde slechts zelden (om niet te zeggen nooit) over klinische inlichtingen te beschikken
- 1 laboratorium vermeldde dit enkel uit te voeren op vraag van de clinicus die de kliniek kent

Ook een aantal laboratoria die vermeldden de test wel in routine uit te voeren, gaven hierbij een verklaring:

Zes laboratoria die vermeldden dat het een aanvraag betreft buiten het RSV-seizoen, zouden de test toch uitvoeren. Twee andere laboratoria vermeldden dat het om deze reden weinig waarschijnlijk is maar dat ze het toch uitvoeren gezien de leeftijd van de patiënt. Drie andere laboratoria vermeldden dat ze dit doen na contact met de clinicus; één laboratorium vermeldde dat de pediaters en infectiologen in hun ziekenhuis aandringen om steeds de test uit te voeren. Drie laboratoria vermeldden steeds de test uit te voeren als de clinicus deze aanvraagt.

Staal Ag/13842

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

Eén laboratorium bekwam een borderline resultaat.

12 laboratoria antwoordden dat ze in routine de test niet op dit staal zouden uitvoeren. Een 13^e laboratorium, dat twee testen gebruikte, zou in routine slechts één van beide testen gebruiken.

Een aantal laboratoria gaven een verklaring waarom zij in routine op dit staal geen RSV-Ag bepaling zouden uitvoeren:

- 2 laboratoria vermeldden gezien de leeftijd (≥ 2 jaar) geen RSV-Ag detectie uit te voeren (niet terugbetaald)
- 3 laboratoria vermeldden de commerciële sneltest enkel tijdens de epidemische periode uit te voeren en daarbuiten direct immuunfluorescentieonderzoek
- 1 laboratorium vermeldde slechts zelden over klinische inlichtingen te beschikken en op de vraag van de clinicus te antwoorden indien dit zich opdringt (bvb geen uitvoering op een naso-faryngeaal aspiraat zonder goede reden)
- 1 laboratorium vermeldde dit enkel uit te voeren op vraag van de clinicus die de kliniek kent

Ook een aantal laboratoria die vermeldden de test wel in routine uit te voeren, gaven hierbij een verklaring:

Eén laboratorium dat vermeldde dat de leeftijd ≤ 2 jaar moet zijn, zou de test toch uitvoeren. Eén laboratorium vermeldde dat het de leeftijdsgrens voor uitvoeren van de test op 5 jaar legt. Eén laboratorium vermeldde dat het de test zou uitvoeren gezien de periode van het jaar. Drie laboratoria vermeldden steeds de test uit te voeren als de clinicus deze aanvraagt.

Staal Ag/13843

Onderstaande tabel geeft de resultaten per laboratorium weer.

Tabel 6.2.2 Resultaten voor de bepaling van het RSV antigeen (staal Ag/13843)

| Resultaat | Aantal |
|--------------------------------|---------------|
| Positief ¹ | 92 |
| Borderline | 29 |
| Negatief | 10 |
| Positief/negatief ² | 1 |
| Totaal | 132 |

¹ Drie van de vier deelnemers die 2 kits gebruikten, bekwamen positieve resultaten met beide kits.

² Eén laboratorium bekwam verschillende resultaten met de beide kits die het gebruikte.

De borderline en negatieve resultaten werden bekomen met verschillende kits; dezelfde kits leverden ook positieve resultaten op.

De verklaring voor de borderline en negatieve resultaten ligt wellicht in het gegeven dat dit staal effectief zwak positief was: het betrof immers een 1/10 verdunning van het positieve staal Ag/13842.

Gezien 5 van de 16 gebruikers van de kit Tru RSV (Meridian) een vals negatief resultaat bekwamen, heeft de firma het staal onderzocht. U vindt hieronder het besluit van hun onderzoek:

“ We received notification of your interest into the 2016 WIV ISP proficiency survey, and wanted to provide you with the results of our investigation into this survey. On the 2016 WIV ISP proficiency survey, 5 of 16 Meridian Bioscience TRU RSV users obtained a false negative result on specimen Ag/13843. The WIV intended result was positive. We received one complaint from one end-user regarding this issue, and understand that you discussed concerns regarding this survey with our Meridian Bioscience Europe (MBE) office via telephone on February 25, 2016.

As part of our investigation, controls and qualified known value specimens were tested on the implicated kit lot reported by our complaining user, 751330G070. The controls were valid and known value specimens performed as expected, which indicates the kit is continuing to perform acceptably. Additionally, our MBE office performed testing on a new aliquot of the proficiency specimen Ag/13843 on the same kit that was used by the laboratory which reported the complaint. The MBE office obtained a positive result for this specimen, as intended. A second new aliquot of the proficiency specimen Ag/13843 was tested at our Meridian Bioscience Corporate office on kit lot 751330G070, and again tested positive, as intended.

Thank you for interest in this matter regarding the TRU RSV product. Your comments and concerns are a key source of information in our efforts to continuously improve our products and services.”

Eén laboratorium antwoordde dat het in routine de test niet op dit staal zou uitvoeren (maar dit enkel uit te voeren op vraag van de clinicus die de kliniek kent). Een 2^e laboratorium, dat twee testen gebruikte, zou in routine slechts één van beide testen gebruiken.

Drie laboratoria vermeldden de test uit te voeren gezien het de epidemiologische periode betreft. Drie laboratoria vermeldden steeds de test uit te voeren als de clinicus deze aanvraagt.

Commentaar op de resultaten van het onderzoek

Drie stalen werden rondgestuurd voor RSV antige bepaling. Staal Ag/13841 was negatief. Staal Ag/13842 was een cultuur sterk positief voor RSV type A (Ct 18, RT-PCR, ULB Erasme). Staal Ag/13843 was een 1/10 verdunning in cultuurmedium van dit sterk positieve staal.

Analytische performantie was, ondanks de grote verscheidenheid aan gebruikte testen, meer dan behoorlijk. Enkel voor staal Ag/13843 bekwamen 10/132 (7.6%) van de deelnemende laboratoria een vals negatief resultaat. Hiervan maakten vijf laboratoria gebruik van Meridian Bioscience TRU RSV kit (totaal 16 gebruikers).

Het staal werd door de producent opnieuw geanalyseerd met het betrokken lot van de testkit. Reproduceerbaar positieve resultaten werden bekomen.

De meeste RSV infecties in België worden vastgesteld bij kinderen jonger dan 2 jaar tussen week 40 (begin oktober) en week 15 (einde maart). In week 50 (half december) kent de jaarlijkse epidemie doorgaans zijn hoogtepunt (Informatie over bronchiolitis, WIV-ISP, juli 2009).

Er werd tijdens deze enquête nagevraagd of laboratoria RSV antige bepaling ook uitvoeren buiten deze epidemische periode en bij kinderen ouder dan twee jaar. De lage prevalentie van RSV infectie in deze populaties kan immers de klinische performantie van de RSV antigentest beïnvloeden. Anderzijds is ook een verminderde analytische performantie mogelijk door een lagere virale lading bij deze patiënten.

In een Belgische multicenter studie (1) werd de performantie van twee recent geïntroduceerde RSV antigentesten vergeleken met reversed transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) als gouden standaard. RSV prevalentie was 61.7% (153/248) in de onderzochte populatie (kinderen <6 jaar, tussen november en december 2014). Sensitiviteit bedroeg 79.1% voor beide testen. Specificiteit bedroeg 96.8%, respectievelijk 95.8%. Deze antigentesten kunnen dan ook klinisch vooral gebruikt worden voor hun hoge positieve predictieve waarde (PPW, respectievelijk 97.6% en 96.8%): een positief resultaat bevestigt de diagnose van RSV infectie. Daarentegen sluit een negatief resultaat een RSV infectie niet uit (negatieve predictieve waarde NPW, respectievelijk 74,2 en 74,0%). Als we deze antigentesten zouden gebruiken in een populatie met lagere RSV prevalentie dan daalt de PPW tot een onaanvaardbaar cijfer. Bijvoorbeeld bij een prevalentie van 10% is de PPW nog respectievelijk 73.1% en 67.1%. Bij een prevalentie van 5% is de PPW nog amper 57.1% en 50.0% voor deze antigentesten.

Hoewel statistisch niet significant, was er in de studie tevens een trend naar een lagere sensitiviteit bij oudere kinderen: sensitiviteit bedroeg 83.0% bij kinderen jonger

dan 1 jaar en 72.9% bij kinderen ouder dan 1 jaar. Er was ook een (niet significante) associatie tussen leeftijd en Ct (Cycles of threshold)-waarde van de positieve RT-PCR resultaten. Dit wijst op een lagere virale lading in stalen van oudere kinderen wat door de auteurs verklaard wordt door de hogere kans op herinfectie ipv primaire infectie en een moeilijker staalafname.

Het expertencomité wil er met deze enquête de aandacht op vestigen dat RSV antigentesten vooral ontwikkeld en gevalideerd zijn voor de diagnose van RSV infecties bij jonge kinderen (≤ 2 jaar) tijdens de epidemische periode (oktober tot maart). Dit type testen is echter minder geschikt voor gebruik buiten deze epidemische periode en/of bij patiënten ouder dan 2 jaar.

Twee laboratoria vermelden de antigentest niet uit te voeren bij kinderen >2 jaar omdat hiervoor geen terugbetaling is voorzien. Dit is opmerkelijk omdat er spijtig genoeg geen specifieke nomenclatuur is voor het uitvoeren van een RSV antigentest. Waarschijnlijk verwarren deze laboratoria met de nomenclatuur voor het opsporen van rotavirus in faeces.

Bijzonder in de vermelde studie was ook de lagere sensitiviteit van de onderzochte antigentesten voor RSV type B (64.7% en 52.9%) tov type A (80.9% en 82.4%). Deze observatie onderstreept het belang van de organisatie van regelmatige externe kwaliteitscontrole op virale antigentesten. Externe kwaliteitscontrole laat toe dat affiniteitsproblemen van kits met lokaal circulerende virale stammen sneller kunnen ondervangen worden.

J. Van Acker, AZ St-Lucas, Gent

(1) Jonckheere S et al. Multicenter evaluation of BD Veritor System and RSV K-SeT for rapid detection of respiratory syncytial virus in a diagnostic laboratory setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015 Sep;83(1):37-40. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.012. Epub 2015 May 27.

EINDE

© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2016.
Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van het WIV.