

**FEDERALE OVERHEIDSDIENST, VOLKSGEZONDHEID, VEILIGHEID
VAN DE VOEDSELKETEN EN LEEFMILIEU**

COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE

**DIENST VOOR LABORATORIA VAN KLINISCHE BIOLOGIE
COMITE VAN DESKUNDIGEN**

GLOBAL RAPPORT

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR
ANALYSEN KLINISCHE BIOLOGIE**

MICRO/SERO/PARA

ENQUETE 2010/03

Microbiologie

Actinobacillus actinomycetemcomitans
Fusobacterium nucleatum
Haemophilus parainfluenzae
Salmonella Typhimurium var. Copenhagen
Streptococcus gallolyticus

Parasitologie

Schistosoma mansoni
Afwezigheid van parasieten

Serologie

HBV
HCV
HIV

WIV-10/03/Micro/Sero/Para/81

Dienst Klinische Biologie
J. Wytsmanstraat, 14
1050 Brussel | België

www.wiv-isp.be

COMITE VAN EXPERTEN VOOR MICRO/SERO/PARA

WIV (secretariaat)	:	02/642.55.22 – FAX : 02/642.56.45
(Dr. VERNELEN K.)	:	02/642.55.29 – FAX : 02/642.56.45
(Coördinator)	:	e-mail : kris.vernelen@wiv-isp.be
Apr. BOEL An	:	053/72.47.85 - FAX : 053/72.45.88
	:	e-mail : an.boel@olvz-aalst.be
Dr. CLAEYS Geert	:	09/332.36.45 – FAX : 09/332.49.85
	:	e-mail : geert.claeys@ugent.be
Dr. DE BEENHOUWER Hans	:	053/72.42.72 – FAX : 053/72.45.88
	:	e-mail : hans.de.beenhouwer@olvz-aalst.be
Dr. DE GHELDRE Yves	:	02/340.41.34 – FAX : 02/340.41.79
	:	e-mail : yves.degheldre@chirec.be
Dr. DEDISTE Anne	:	02/535.45.42
	:	e-mail : anne_dediste@stpierre-bru.be
Dr. DELFORGE Marie-Luce	:	02/555.34.53 – FAX : 02/555.64.59
	:	e-mail : mdelforg@ulb.ac.be
Dr. LAGROU Katrien	:	016/34.70.98 – FAX : 016/34.79.31
	:	e-mail : katrien.lagrou@uz.kuleuven.ac.be
Apr. LONTIE Marc	:	016/31.01.72 – FAX : 016/31.01.88
	:	e-mail : marc.lontie@mchlvwo.be
Dr. MAGERMAN Koen	:	011/30.97.40 – FAX : 011/30.97.50
	:	e-mail : koen.magerman@jessazh.be
Dr. NAESSENS Anne	:	02/477.50.02 – FAX : 02/477.50.15
	:	e-mail : anne.naessens@uzbrussel.be
Dr. PADALKO Elizaveta	:	09/332.21.08 – FAX : 09/332.49.85
	:	e-mail : elizaveta.padalko@uzgent.be
Dr. REYNDERS Marijke	:	050/45.39.27 – FAX : 050/45.26.19
	:	e-mail : marijke.reynders@azsintjan.be
Dr. VAN ESBROECK Marjan	:	03/247.64.37 – FAX : 03/247.64.40
	:	e-mail : mvesbroeck@itg.be
Dr. VERHAEGEN Jan	:	016/34.70.73 – FAX : 016/34.79.31
	:	e-mail : jan.verhaegen@uz.kuleuven.ac.be
Dr. WOESTYN Sophie	:	056/85.58.85 – FAX : 056/85.58.86
	:	e-mail : sophie.woestyn@skynet.be

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports_annee.htm

I. Algemene bemerkingen

Voor de 3^e evaluatie van het jaar 2010 (enquête 2010/3) werd volgend materiaal verzonden op 4 oktober 2010.

1.1. Vier gelyofiliseerde monsters voor identificatie.

Voor 2 monsters werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd. Onder staalnummer M/10605 werden verschillende kiemen verstuurd naar de laboratoria met paar en onpaar erkenningsnummer.

1.2. Twee geformoliseerde fecesstalen voor parasitologisch onderzoek.

1.3. Vier plasmamonsters voor de serologie van HIV, HBV en HCV.

AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg:

1. Voor identificatie en antibiogram:	171
2. Voor parasitologie:	162
3. Voor de serologie	
HIV:	170
HBV:	171
HCV:	165

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:

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/nl/microbiologie.htm
en vervolgens klikt u onder "Codes" op "Overzicht verstuurde kiemen"

Parasitologie:

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/nl/parasitologie.htm
en vervolgens klikt u onder "Codes" op "Overzicht verstuurde parasieten"

Infectieuze serologie:

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/nl/inf_serologie.htm
en vervolgens klikt u op "Lijst van de geëvalueerde parameters"

II. Identificaties

2.1. Cultuur M/10237 *Streptococcus gallolyticus*

Taxonomie, biologie, identificatie en infecties

S. gallolyticus werd vroeger geïdentificeerd als *S. bovis*, waarvan men een aantal biotypes onderscheidde: door veranderde taxonomische inzichten is het species nu opgesplitst in subspecies en zelfs species zoals *S. equinus*, *S. gallolyticus*, *S. infantarius*, *S. pasteurianus* en *S. alactolyticus*. Bij dergelijke naamwijzigingen is het steeds moeilijk te kiezen tussen de wetenschappelijk juiste naam en de naam die bij artsen gekend is en die in de niet-recente literatuur is gebruikt. *S. bovis* en *S. gallolyticus* kunnen dus allebei gebruikt worden en voor de communicatie kunnen we zelfs *S. gallolyticus (bovis)* aanvaarden.

Deze species hebben kenmerken gemeen met zowel de enterokokken (darmcommensaal, groei op BEA, esculine positief, aanwezigheid van het D Lancefield antigeen) als met de viridans streptokokken (gevoeligheid voor antibiotica, niet-hemolytisch, geen groei op bodem met 6,5% NaCl). In vele monsters worden deze species wellicht niet of verkeerd geïdentificeerd als men eenvoudige identificatie schemata gebruikt. Bij hemoculturen wordt de identificatie doorgaans verder doorgedreven, wat gemakkelijker leidt tot een juiste identificatie.

De frequentie in 'gewone' monsters is niet goed gekend, maar het (sub)species *gallolyticus* is geassocieerd met endocarditis (17 % van de verwekkers van endocarditis) en een onderliggende gastro-intestinale maligniteit (gevonden bij 77 % van de gevallen) en (sub)species *pasteurianus* met meningitis (meestal bij jonge kinderen).

Voor een volledige identificatie van de *S. bovis* groep en streptokokken in het algemeen verwijzen we naar de bestaande naslagwerken en basisliteratuur.

Behandeling:

Wat gevoeligheid voor antibiotica betreft leunt *S. gallolyticus* aan bij de viridans-streptokokken, en is bijna steeds gevoelig aan penicilline. Voor de behandeling van endocarditis moeten we nauwkeuriger zijn en is de MIC waarde van belang voor de juiste keuze van antibiotica combinaties en duur van de behandeling. Hierna geven wij het schema dat aanbevolen wordt door de American Heart Association (en verder uitgebreid in de Sanford guide). Een kortere therapieduur kan natuurlijk bij afwezigheid van endocarditis en opsporen van een intestinale pathologie wordt ook aanbevolen.

MIC ≤ 0.12

B-lactam (PenG High dose of Ceftriaxone) + gentamicine: 2 weken

B-lactam alleen: 4 weken (> 65, of verminderde nierfunctie, of schade
gehoorzenuw)

6 weken voor kunstklep

0.5 ≥ MIC > 0.12

B-lactam 4 weken + gentamicine 2 weken

B-lactam 6 weken + gentamicine 2 weken bij kunstklep

MIC > 0.5 (en gevoelig)

Ampicilline of penicilline 4 – 6 weken + gentamicine 2 weken

6 weken voor kunstklep

Intolerantie voor B-lactams:

vancomycine 4 weken, en tot 6 weken voor kunstklep

verdere modificatie gebaseerd op tijdsduur van infectie voor de diagnose: 4 weken indien < 3
maand, te verlengen tot 6 weken bij een tijdsduur van > 3 maand

Het testen voor high –level resistentie tegenover aminosiden is een duidelijke noodzaak bij endocarditis met enterokokken; als er een high-level resistentie aanwezig is, kan geen combinatie van een penicilline met een aminoside worden aanbevolen. Deze vorm van resistentie is vermoedelijk heel weinig frequent voor het ogenblik in *S. viridans* en *S. gallolyticus*, er zijn geen duidelijke technische richtlijnen in de CLSI en de EUCAST richtlijnen, maar wellicht wordt het in de toekomst zinnig deze resistentie detectie ook in te voeren voor deze species.

Geert Claeys, UGent

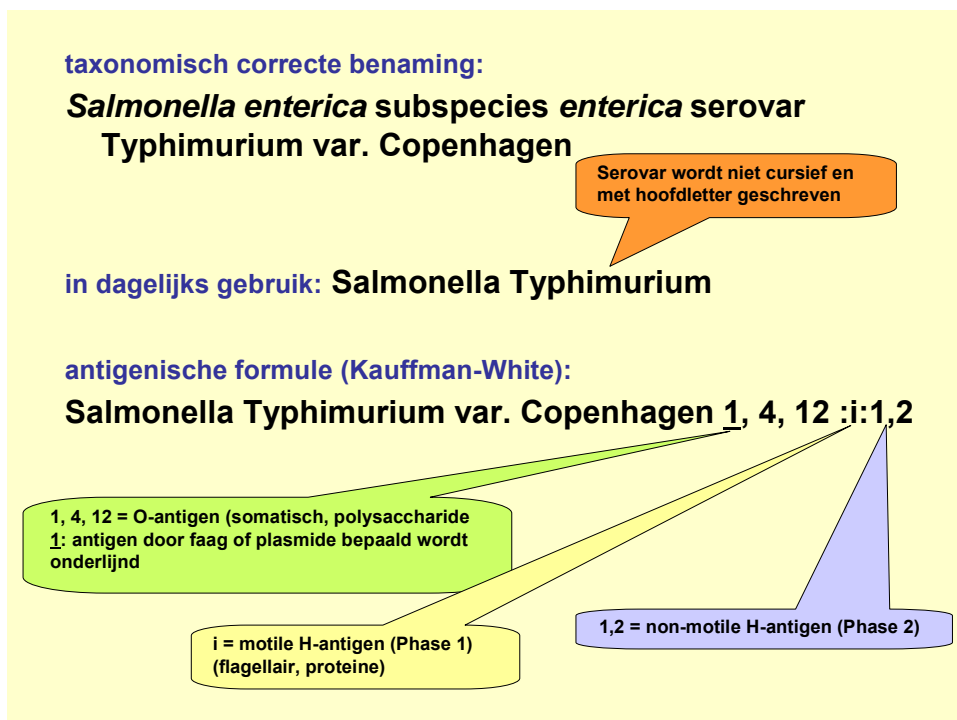
Referenties

1. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PA, Bouvet A. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003 May; 53(Pt 3):631-45
2. Comprehensive study of strains previously designated *Streptococcus bovis* consecutively isolated from human blood cultures and emended description of *Streptococcus gallolyticus* and *Streptococcus infantarius* subsp. coli. Beck M, Frodl R, Funke G. *J Clin Microbiol.* 2008 Sep;46(9):2966-72. Epub 2008 Jul 9.
3. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2de en 3rd Edition, (CD-ROM of boek) Lynne S. Garcia, LSG & Associates. ASM. Press.
4. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. [2009 Churchill Livingstone \(Cdrom, E-livre, ou livre\)](#)
5. Sanford guide for antimicrobial therapy, Belgian Luxembourg Edition, 2010-2011. Belgische vereniging voor infectiologie en klinische microbiologie/ Société belge d' infectiologie et de microbiologie Clinique.
6. Manual of Clinical Microbiology, 9th Edition. Murray P R, Baron E J, Jorgensen J H, *et al*, eds. ASM Press, 2003.

2.2. Cultuur M/10452 Salmonella Tyhimurium var. Copenhagen

Stam EKE 10452 (EKE 2010/3) is een *Salmonella* Tyhimurium, geïsoleerd uit een hemocultuur afgenomen bij een 2 jaar oud meisje in Lemba, Kinshasa (dr. Lunguya, Institut National de Recherche Biomédicale). Doel van deze rondzending was in te gaan op de resistentiebepaling van deze kiem.

Voor diagnostische doeleinden bieden de **identificaties** “*Salmonella* species” of “*Salmonella* groep B”, “*Salmonella* species O:4,5” voldoende relevante klinische informatie. Figuur 1 vat de taxonomisch correcte benaming en schrijfwijze van de antigene formule met enige verklaring samen, wij verwijzen voor uitgebreidere bespreking naar de verslagen 2000/2, 2002/2 en 2004/1. Ter herinnering: de huidige aanduiding “4” (Arabische cijfers) vervangt de oude aanduiding “B” van de hoofdgroepen. In dagelijks gebruik kan de species benaming “*Salmonella enterica*” (hoewel microbiologisch correct) enige verwarring bieden omdat hieronder ook de serovars *Salmonella* Typhi en *Salmonella* Paratyphi vallen en deze hebben een andere klinische betekenis. Een mogelijke benaming die in Angelsaksische literatuur gebruikt wordt is de omschrijving als “non-tyfoïd *Salmonella*” (NTS), waarmee alle *Salmonella* serovars buiten *Salmonella* Typhi en Paratyphi A, B of C bedoeld worden.



Figuur 1. Samenvatting van de nomenclatuur van stam 10452 (2010/3)

Deze stam werd gekweekt uit bloed. Richtlijnen van de CLSI handleiding (M100-S20) raden in geval van isolaten uit feces aan om antibiotica gevoeligheid te testen voor ampicilline, trimethoprim-sulphamethoxazole en een fluorochinolone. Voor **extra-intestinale isolaten** wordt tevens aangeraden een derde generatie cefalosporine te testen.

Stam M/10452 is resistent aan **derde generatie cefalosporine** antibiotica en produceert een Extended-Spectrum Beta-lactamase (ESBL). De resultaten van het comité van experts duiden op een MIC voor cefotaxime en ceftriaxone van 4 mg/l voor beide antibiotica. Identificatie op moleculair niveau (Prof. Youri Glupczynski) toonde het SHV-2 like gen aan (ESBL DNA low-density array, Check-Points, Wageningen, Nederland).

De nieuwe interpretatieve criteria van de CLSI handleiding (M100-S20) en de EUCAST richtlijnen ondervangen de noodzaak om te testen voor ESBL productie – overigens was de aanbeveling van de vorige CLSI handleiding om ESBL productie op te sporen beperkt tot *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. en *Proteus* spp. Een deel van de rapporten “gevoelig” voor derde generatie cefalosporines bij het gebruik van disks kan verklaard worden doordat de oude CLSI criteria gebruikt werden.

Bovendien vertoont stam M/10452 **resistentie tegen chinolone antibiotica** zoals ciprofloxacin, moxifloxacin en levofloxacin. De resultaten van het comité van experts toonden een MIC waarde voor ciprofloxacin van 0.5 mg/l. Chinolone antibiotica zijn omwille van hun intracellulaire penetratie efficiënte antibiotica in de behandeling van extra-intestinale infecties door *Salmonella* spp., en zijn bijvoorbeeld de eerste keuze voor de behandeling van buiktyfus.

De CLSI breekpunten van ciprofloxacin voor *Enterobacteriaceae* zijn ≤ 1 mg/l en ≥ 4 mg/l, deze van EUCAST zijn ≤ 0.5 mg/l en > 1 mg/l. Klinische observaties toonden aan dat sommige patiënten met buiktyfus niet goed reageerden op behandeling met fluorochinolone antibiotica, ondanks schijnbare *in-vitro* gevoeligheid. Deze isolaten bleken een zogenaamde “decreased ciprofloxacin susceptibility” te vertonen (“DCS”), met MIC waarden tussen 0.125 mg/l en 1.0 mg/l. Het mechanisme van resistentie berust op een puntmutatie in het *gyrA* gen, waardoor een aminozuur substitutie plaatsgrijpt in het bacteriële DNA-gyrase dat het aangrijpingspunt vormt van de fluorochinolone antibiotica. Bij deze stam M/10453 werd één mutatie bij positie Asp87 van het *gyrA* gen gedetecteerd (Dr. Sophie Bertrand, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid). Verminderde gevoeligheid voor fluorochinolone antibiotica kan met goede accuraatheid aangetoond worden door middel van resistentie tegen nalidixinezuur, een voorloper van de fluorochinolone antibiotica. Isolaten die resistentie vertonen tegen nalidixinezuur worden aangeduid als “nalidixic acid resistant *S. Typhi*” kortweg “NARST”. Een klein aandeel van de “DCS” stammen kan echter niet door middel van de nalidixinezuur resistentiebepaling opgespoord worden.

De CLSI handleiding beveelt aldus aan om bij extra-intestinale isolaten de gevoeligheid voor nalidixinezuur te bepalen en in geval van resistentie de clinicus te informeren over het potentieel falen van fluorochinolone antibiotica. De EUCAST richtlijnen vermeldden het alternatief van nalidixinezuur gevoeligheidsbepaling in de vroegere versies maar schraptten dit vanaf versie 1.2 van december 2010, en vulden deze aan met de “low-level fluoroquinolone resistance”, gedefinieerd als een MIC voor ciprofloxacin > 0.064 mg/l. Hiervoor is het dus nodig een MIC bepaling voor ciprofloxacin te bepalen, welke met E-strips of gelijkaardige strips kan uitgevoerd worden (Tabel 1.)

CLSI M100-S21	EUCAST versie 1.3
Breekpunten Ciprofloxacine voor Enterobacteriaceae: ≤ 1 mg/l en ≥ 4 mg/l	Breekpunten Ciprofloxacine voor Enterobacteriaceae: ≤ 0.5 mg/l en > 1 mg/l
Bepaal Nalidixinezuur resistentie als test voor "reduced fluoroquinolone susceptibility" bij extraintestinale infecties met Salmonella spp., breekpunten ≤ 16 mg/l en ≥ 32 mg/l	"Low level fluoroquinolone resistance" van Salmonella spp. bij ciprofloxacine MIC waarde > 0.064 mg/l

Tabel 1. Verminderde gevoeligheid van Salmonella spp. aan fluoroquinolone antibiotica, benadering door CLSI handleiding en EUCAST richtlijnen.

Voor extra-intestinale infecties met non-typhi Salmonella species zijn er gelijkaardige (maar minder duidelijke) klinische waarnemingen van falende therapie in geval van 'low-level fluoroquinolone resistance' en de CLSI handleiding zowel als EUCAST richtlijnen sluiten de non-typhi Salmonella spp. in voor wat betreft de hierboven vermelde aanbevelingen.

De behandeling van extra-intestinale infecties veroorzaakt door Salmonella spp. met "decreased fluoroquinolone resistance" dient per geval bekeken te worden. Derde generatie cefalosporines zijn het alternatief voor intraveneuze therapie, voor perorale therapie komt azithromycine in aanmerking. Het dient echter opgemerkt te worden dat voor dit antibioticum de CLSI handleiding noch de EUCAST richtlijnen breekpunten geven. Goede resultaten zijn behaald bij de behandeling van S. Typhi infecties met MIC -waarden ≤ 16 mg/l.

Jan Jacobs, ITG

Referenties

1. Al-Mashhadan M, Hewson R, Vivancos R, Keenan A, Beeching NJ, Wain J, et al. Foreign travel and decreased ciprofloxacin susceptibility in *Salmonella enterica* infections. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jan; [Epub ahead of print] <http://www.cdc.gov/eid/content/17/1/pdfs/10-0999.pdf>
2. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement. CLSI document M100-S21. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
3. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *The Cochrane collaboration*, 2008. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab006083.html>
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, January 5, 2011. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.3_pdf.pdf
5. Hakanen AJ, Lindgren M, Huovinen P, Jalava J, Siitonen A, Kotilainen P. New quinolone resistance phenomenon in *Salmonella enterica*: nalidixic acid-susceptible isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 775-8 <http://jcm.asm.org/cgi/reprint/43/11/5775>
6. Parry Suitable disk antimicrobial susceptibility breakpoints defining *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec;54(12):5201-8. Epub 2010 Sep 13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981260/pdf/0963-10.pdf>
7. Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, Ramotar K, Jessamine P, Guibord C, Teye B. Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. *BMC Infect Dis*, 2004;4:36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC521077/pdf/1471-2334-4-36.pdf>

2.3. Cultuur M/10562 *Fusobacterium nucleatum*

Fusobacteria zijn anaërobe Gram negatieve bacillen. Binnen dit genus is *Fusobacterium nucleatum* de meest frequente species. Dit micro-organisme bestaat uit zeer fijne, weinig gekleurde bacillen met naaldvormige uiteinden terwijl andere *Fusobacteria* onder de vorm van pleomorfe lange bacillen met ronde uiteinden voorkomen (zie figuur). De naaldvormige morfologie van *Fusobacterium nucleatum* komt ook voor in de microaërofiële *Capnocytophaga* spp. en *Leptotrichia* spp. die door een zorgvuldige aërotolerantie test en hun positieve indol reactie moeten worden onderscheiden.

Fusobacterium nucleatum is indol positief en groeit tot aan een schijfje briljantgroen maar wordt door gal geïnhibeerd. Hij is kanamycine en colistine gevoelig maar vancomycine resistent. Deze kenmerken en de morfologie in de Gram kleuring zijn voldoende om hem met een redelijke graad van zekerheid te identificeren. Commerciële systemen bekomen meestal goede resultaten voor dit genus, maar niet altijd tot op het species niveau (Blairon *et al.* 2010, Anaerobe 16:355).

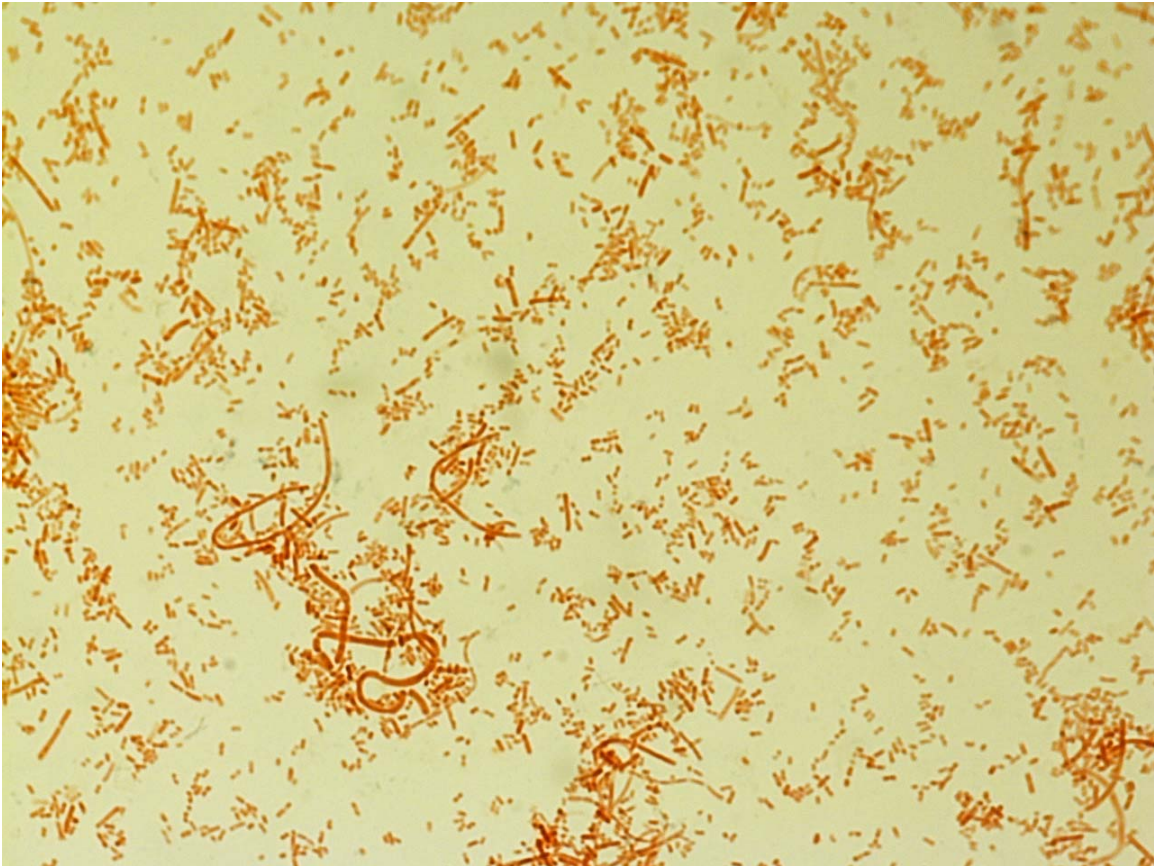
Binnen het genus *Fusobacterium* wordt *F. nucleatum* het meest frequent gevonden in klinische infecties. Dit micro-organisme wordt in de mond, in de bovenste luchtwegen en in de genitale en gastrointestinale tractus aangetroffen. Hij wordt vaak in menginfecties teruggevonden, in het bijzonder oraal of pleuropulmonair, maar wordt soms als enig pathogeen gekweekt uit empyemen. Hij is minder pathogeen als *F. necrophorum*, vaak aanwezig in ernstige infecties van de mond en bovenste luchtwegen, zoals het syndroom van Lemierre. Hij is bijna altijd zeer gevoelig voor alle antibiotica met anti-anaërobe activiteit en de productie van een β -lactamase is uitzonderlijk.

Deze strikte anaërobe is niet bijzonder moeilijk te kweken op de anaërobe media die altijd bloed bevatten, op voorwaarde dat een goede anaërobiose wordt bereikt. De resultaten van de deelnemers tonen aan dat dit meestal het geval is in de Belgische laboratoria, maar dit blijft een kritische factor. Slechts 18 laboratoria konden geen groei bekomen, waarbij moet toegevoegd worden dat 15 van de 16 laboratoria die een tweede staal vroegen wel groei bekwamen na herhaling.

D. Pierard, UZ Brussel



Figuur 1: morfologie van *F. nucleatum* in de Gram kleuring.



Figuur 2: morfologie van *F. necrophorum* in de Gram kleuring.

2.4. Cultuur M/10605 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* en *Haemophilus parainfluenzae*

Isolaten M/10605, opgestuurd naar de deelnemers als hemocultuurisolaten bij personen met symptomen van endocarditis waren resp. *Haemophilus parainfluenzae* (onpare labo's) en *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (vroeger *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) (Aa.) (pare labo's).

Taxonomie, biologie en infecties

Beide species horen tot de HACEK-groep, acroniem voor *Haemophilus aphrophilus* (nu ook in het genus *Aggregatibacter* ondergebracht) en *H. parainfluenzae*, Aa., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* en *Kingella* (meestal) *kingae*.

Haemophilus parainfluenzae behoort tot het genus *Haemophilus*, is een bewoner van de nasopharynx, wordt ook in plaque aangetroffen, speelt i.t.t. tot het andere species *H. influenzae* nauwelijks een rol in respiratoire infecties en invasieve infecties, maar is af en toe een verwekker van endocarditis (of een andere diepe infectie).

De bacterie die men vroeger *Actinobacillus actinomycetemcomitans* noemde werd recent, opnieuw op basis van veranderde taxonomische inzichten, hernoemd tot *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Dit species is een mondcommensaal, voorkomend in supra-en subgingivale plaque, en sterk geassocieerd met parodontitis. Recent wordt aangenomen dat de associatie eerder oorzaak dan gevolg is bij vele adulte vormen van parodontitis, en dat er alleen een oorzakelijk verband is met sommige agressieve, juveniele vormen. Genetische factoren zijn zeker van belang, en er wordt onderscheid gemaakt tussen virulente en niet virulente serotypes. Dit species produceert heel wat immuno-modulerende en virulentiefactoren. De koloniemorfologie van Aa. wordt beschreven als typisch stervormig, maar uit ervaring blijkt dat dit niet altijd typisch is en in de rondgestuurde stam waren 2 kolonie-types aanwezig: sommige droog eerder stervormig, andere rond en eerder glad.

De genoemde bacteriën, samen met de andere leden van de HACEK-groep, zijn een uitdaging als ze worden geïsoleerd als reinkultuur uit bloed (evt ook lumbaalvocht of andere diepe sites): ze zijn niet gemakkelijk te identificeren en komen bovendien vaak voor bij patiënten met een niet zo duidelijk infectieverloop. Omgekeerd leidt de identificatie van deze species tot het sterke vermoeden van endocarditis. Typisch is het subacute verloop; bij vele infecties is er een onduidelijk ziekteverloop van vele weken tot enkele maanden. Op het moment van de positieve hemoculturen zijn er dan ook vaak reeds grote vegetaties, en metastatische infecties, en zelfs chronisch hartfalen.

Tot de reeks moeilijk groeiende bacteriën gevonden in bloedkweken, al dan niet bij een endocarditis, horen niet alleen de HACEK groep. Zo werd bij de positieve kweek van het *H. parainfluenzae*-isolaat zowel microbiologisch (kleine coccobacillaire gram-negatieve staafjes) als klinisch (vrouw met FECl uit een landbouwmidden) wel aan Brucellose gedacht, maar dan snel weer uitgesloten door afwezigheid van urease-activiteit. Men moet bij het vinden van een moeilijk groeiende bacterie in hemoculturen verder ook nog denken aan *Capnocytophaga* (humane species zowel als *C. canimorsus*), *N. gonorrhoeae*, *Bordetella*, CDC DF3 en EF4, *Abiotropha*, *Streptobacillus*. Tenslotte komen we tot het probleem van de klinische vermoede endocarditis met negatieve kweken. Het is interessant uit Mandell te citeren: Met de huidige hemocultuurkweekbodems en toestellen is het niet meer nodig de incubatie tijd te verlengen maar 'Specialized methods, and not extended incubation times, are recommended for recovery of fastidious agents of IE.' Het gaat hier over zeer ongewone verwekkers van endocarditis zoals *Coxiella*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Bartonella*, *Tropheryma*, *Spirillum minus* e.a., waarvoor o.m. serologie en moleculaire detectie nodig zijn.

In deze grabbelton van moeilijke gram-negatieve bacteriën kan de klassieke microbioloog nog eens zijn hartje ophalen. Er zijn geen galerijen die alle genera en groepen omvatten, en bovendien zijn ze niet erg trefzeker. Vaak duurt het dan ook dagen voor men dergelijk isolaat heeft op naam gebracht. Moleculaire technieken leken veelbelovend en analyse van het genetisch materiaal is doeltreffend, maar beperkt tot enkele centra, en wordt meestal niet snel uitgevoerd. Voor de nabije toekomst lijkt de massaspectrografische analyse met Malditof zeer beloftevol (zelfde-dag identificatie van een gegroeide kolonie), en binnenkort kunnen we verwachten dat de gelukkige Malditof eigenaars identificatie van uit andere labo's toegestuurde stammen zonder probleem kunnen uitvoeren voor de minder gelukkigen.

Identificatie:

Het is niet de bedoeling van de volledige identificatie van de HACEK-groep en verwante bacteriën te beschrijven, daarvoor dienen de referentiewerken. We beperken ons tot een algemene oriëntatie.

We beginnen met urease (*Brucella* !), katalase, oxidase, X en V factor, een aantal suikerfermentaties (sucrose, lactose, ... evt mannitol en maltose), waar reeds heel wat nuttige info kan bekomen worden en een goede beschrijving van het microscopisch en macroscopisch uitzicht.

- Sterke haemophilus geur (pas op met het 'rieken' aan kolonies CAVE *Brucella*), corroderende spreidende kolonies, relatief lange staafjes met afgesneden uiteinde: *Eikenella corrodens* (verder asaccharolytisch)
- Kleine ronde kolonies, geen spreading, coccobacillen: *H. parainfluenzae* (X (of V?)) factor +), *H. aphrophilus* en *A.a.* (X en V independent)
- Corroderende, niet geurende kolonies, lange onregelmatige staven met 'kronkels en blazen', indol (zwak)+: *Cardiobacterium hominis*
- Zeer sterke urease activiteit, zeer klein na 2-3 dagen: *Brucella species*
- Forse diplococcobacillen, vaak corroderende kolonies: *Kingella (kingae)*
- Spreading kolonies, geen geur, fijne fusiformen (aeroob): *Capnocytophaga spp.*

Behandeling:

HACEK bacteriën zijn traditioneel gevoelig voor ampicilline, maar de resistentie neemt toe, waardoor ceftriaxone, 2 gram dd gedurende 4 weken (6 weken bij een kunstklep infectie) de aanbevolen behandeling is. Andere antibiotica (bv ampicilline + gentamicine) kunnen worden overwogen op basis van een MIC bepaling.

Geert Claeys, UGent

Referenties

1. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. [Nørskov-Lauritsen N](#), [Kilian M](#). *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006 Sep;56:2135-46.
2. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2de en 3rd Edition, (CD-ROM of boek) Lynne S. Garcia, LSG & Associates. ASM. Press.
3. Manual of Clinical Microbiology, 9th Edition. Murray P R, Baron E J, Jorgensen J H, *et al*, eds. ASM Press, 2003.
4. Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009 Churchill Livingstone (Cdrom, E-livre, ou livre)
5. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. [EJ Baron](#), [JD Scott](#), [LS Tompkins](#) Clin Infect Dis (2005) 41: 1677-80.
6. Sanford guide for antimicrobial therapy, Belgian Luxembourg Edition, 2010-2011. Belgische vereniging voor infectiologie en klinische microbiologie/ Société belge d' infectiologie et de microbiologie Clinique.

III. Resultaten van de identificaties

171 laboratoria hebben een antwoord ingestuurd.
De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

3.1. Cultuur M/10237 *Streptococcus_gallolyticus/bovis* (endocarditis)

<u><i>Streptococcus gallolyticus ssp. gallolyticus</i></u>	25	14.6%
<u><i>Streptococcus gallolyticus</i></u>	36	21.1%
<u><i>Streptococcus type D gallolyticus</i></u>	1	0.6%
<u><i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i></u>	14	8.2%
<u><i>Streptococcus gallolyticus (bovis I)</i></u>	1	0.6%
<i>Streptococcus gallolyticus ssp. pasteurianus</i> (biotype II/2)	1	0.6%
<u><i>Streptococcus bovis</i></u>	55	32.2%
<u><i>Streptococcus bovis I</i></u>	5	2.9%
<i>Streptococcus bovis II</i>	3	1.7%
<i>Streptococcus mutans</i>	23	
<i>Streptococcus gallactolyticus</i>	1	
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	
<i>Streptococcus milleri</i> groep	1	
<i>Streptococcus viridans</i>	1	
<i>Streptococcus species</i>	2	
Gram positieve kokken	1	

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

Antwoord	N labo's
Epidemiologische redenen	5
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹	23
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram	3
Wordt niet doorgestuurd	137
Geen antwoord op de vraag	3
Totaal	171

¹ Vijf laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft (3 vermelden expliciet dat het om de bepaling van de MIC gaat)

3.2. Cultuur M/10452 *Salmonella Typhimurium* var. Copenhagen (hemocultuur)

<u>Salmonella species</u>	115	67.3%
<u>Salmonella species O:4,5</u>	1	0.6%
<u>Salmonella groep B</u>	40	23.4%
<u>Salmonella groep B O:4,5</u>	2	1.2%
<u>Salmonella groep B O4: +; Hi: -; H1,2:+</u>	1	0.6%
<u>Salmonella groep B Vi negatief</u>	1	0.6%
<u>Salmonella Typhimurium</u>	4	2.4%
<u>Salmonella enterica</u>	4	2.4%
<u>Salmonella enterica groep B</u>	1	0.6%
<u>Salmonella paratyphi A groep B</u>	1	
<u>Salmonella groep D</u>	1	

36 laboratoria vermelden expliciet de aanwezigheid van een ESBL bij de identificatie. Één laboratorium vermeldt de aanwezigheid van een ESBL en chinolone-resistentie.

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

Antwoord	N labo's
Epidemiologische redenen	65
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹	20
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram ²	72
Epidemiologische redenen + andere reden (niet gepreciseerd)	1
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram + andere reden (niet gepreciseerd)	1
Doorstuur zonder vermelding van de reden	1
Wordt niet doorgestuurd	11
Totaal	171

¹ Vier laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van de identificatie betreft (serotypering); één laboratorium vermeldt dat het om de bepaling van het antibiogram van nalidixinezuur gaat.

² Veertien laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van de identificatie betreft (speciesbepaling, serotypering); twee laboratoria vermelden dat het om confirmatie van het antibiogram gaat.

3.3. Cultuur M/10561 *Fusobacterium nucleatum* (empeem)

<i>Fusobacterium species</i>	69	40.4%
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	70	40.9%
<i>Fusobacterium necroforum/nucleatum</i>	1	0.6%
<i>Fusobacterium necroforum</i>	2	
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	1	
Anaërobe kiem: <i>Fusobacterium?</i>	1	
Gram negatieve fusiforme staaf	1	
Anaërobe Gram negatieve fusiforme staaf; geen groei voor verdere identificatie: Gramkleuring geeft beeld van <i>Fusobacterium</i>	1	
Anaërobe Gram negatieve fusiforme bacterie	1	
Gram negatieve fusiforme staaf; cultuur aëroob en anaëroob negatief	1	
Vermoeden van <i>Fusobacterium</i> op direct onderzoek; cultuur negatief	1	
Anaërobe cultuur: 1 kolonie van lange, fijne Gram negatieve bacterie; groeit niet meer bij overenten	1	
Geen groei; Gramkleuring: grote, Gram negatieve fusiforme staaf	1	
Geen groei; Gramkleuring: fijne, Gram negatieve staaf	1	
Geen groei; Gramkleuring: Gram positieve staaf	1	
Geen groei	10	
Geen pathogenen aanwezig aëroob; versturen voor opsporen anaëroben	1	
<i>Leptotrichia species</i>	1	
<i>Prevotella species</i>	1	
<i>Propionibacterium acnes</i>	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
<i>Streptococcus bovis</i>	1	
<i>Tissierella praeacuta</i>	1	

De antwoorden die de vermelding « anaëroob » bevatten, waarbij het laboratorium vermeldde dat het staal in routine zou doorgestuurd worden, worden als aanvaardbaar beschouwd.

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

Antwoord	N labo's
Epidemiologische redenen	1
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹	15
Epidemiologische redenen + opsporen van anaëroben	1
Bij twijfel worden anaëroben doorgestuurd	1
Wordt niet doorgestuurd	128
Geen antwoord op de vraag	25
Totaal	171

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

3.4. Cultuur M/10605 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (even labo's; N = 101) en *Haemophilus parainfluenzae* (oneven labo's; N = 70) (hemocultuur)

Labo's met even erkenningsnummer

<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	40	39.6%
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	14	13.8%
<i>Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans</i>	3	3.0%
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> of <i>Brucella</i> species: doorstuur naar referentielaboratorium	1	1.0%
<i>Haemophilus actinomycetemcomitans</i>	1	
<i>Actinobacillus hominis</i>	1	
<i>Actinobacillus</i> species	3	
<i>Haemophilus</i> species	1	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	
<i>Haemophilus aphrophilus</i>	2	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	2	
<i>Brucella</i> species	2	
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	
<i>Francisella tularensis</i>	2	
<i>Gemella haemolysans</i>	1	
<i>Pasteurella</i> species	4	
<i>Pasteurella multocida</i>	10	
<i>Pasteurella canis</i>	1	
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	
Moeilijk groeiende niet-fermenterende Gram negatieve bacil, doorstuur voor identificatie	1	
Niet geïdentificeerde Gram negatieve bacil	1	
Kleine Gram negatieve bacil, 2 verschillende morfologische aspecten, niet geïdentificeerd	1	
Gram negatieve cocco-bacil	1	
Gram negatieve parvobacterie	1	

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

Antwoord	N labo's
Epidemiologische redenen	1
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram [†]	42
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram	3
Wordt niet doorgestuurd	50
Geen antwoord op de vraag	5
Totaal	101

[†] Vier laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van de identificatie betreft.

uabo's met oneven erkenningsnummer

<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	57	81.4%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> biotype II	1	1.4%
<i>Haemophilus parainfluenzae/aphrophilus</i>	1	1.4%
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	
<i>Haemophilus</i> species	2	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	2	
<i>Actinobacillus equuli</i>	1	
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1	
<i>Actinobacillus</i> species	1	
<i>Aerococcus viridans</i>	1	
<i>Pasteurella canis</i>	1	
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	1	

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

Antwoord	N labo's
Epidemiologische redenen	2
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹	11
Wordt niet doorgestuurd	55
Geen antwoord op de vraag	2
Totaal	70

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

Het feit dat enkele laboratoria het resultaat behorende bij de andere groep geantwoord hebben, doet het vermoeden ontstaan dat sommigen onder hen telefonisch overleg gepleegd hebben. Hoewel het uiteraard toegestaan is bij twijfel te overleggen, raden wij u aan om steeds het resultaat dat uzelf bekomen hebt te antwoorden.

In de toekomst zullen wij nog dergelijke "gesplitste" zendingen versturen.

IV. Antibioqram

Een algemeen overzicht van de resultaten per staal wordt gegeven bij het begin van de bespreking van ieder staal. In de verdere verwerking worden de resultaten geanalyseerd naargelang de methode.

Het type antibiogram werd opgesteld op basis van resultaten van de verschillende experten.

Eén laboratorium stuurde geen antwoord in voor het antibiogram van staal M/10237 maar vermeldde dat het antibiogram van deze kiem in routine doorgestuurd wordt. Een ander laboratorium stuurde evenmin een antibiogram in voor M/10237 zonder opgave van reden. Een derde laboratorium stuurde voor geen van beide antibiogrammen een antwoord in.

Er werden met andere woorden 168 antibiogrammen voor M/10237 en 170 voor M/10452 ingestuurd.

4.1 Cultuur M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*)

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. Een aantal laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor meer dan één 3^e generatie cefalosporine.

Tabel 4.1.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	I	R	*
Penicilline	S	164	135 ¹	21	1	7 ²
Vancomycine	S	161	159 ³	-	-	1 ⁴
Cefalosporines 3 ^e generatie						
Ceftazidime	S	19	18	-	-	1 ⁵
Ceftriaxone	S	54	49 ⁶	1	1	3 ⁷
Cefotaxime	S	76	72	-	3	1 ⁸
Cefepime	S	2	2	-	-	-
Cefixime		1	-	-	1	-
Cefalosporine 3 ^e generatie ⁹	S	4	4	-	-	-

¹ Twee laboratoria raadden wel aan dit resultaat te bevestigen met een MIC-bepaling.

² Zes laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is. Eén laboratorium (met een resultaat 0.185 mg/L voor de MICE) antwoordde: "dosage antibioticum wordt aangepast in functie MIC".

³ Eén laboratorium raadde wel aan dit resultaat te bevestigen met een MIC-bepaling.

⁴ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is.

⁵ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is.

⁶ Eén laboratorium raadde wel aan dit resultaat te bevestigen met een MIC-bepaling.

⁷ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is. Een tweede laboratorium vermeldde dat de gevoeligheid voor de cefalosporines afhankelijk is van de gevoeligheid voor penicilline (waarvoor een MIC-bepaling, die het niet zelf uitvoert, noodzakelijk is). Een derde laboratorium (met een resultaat 0.75 mg/L voor de MICE) antwoordde: "dosage antibioticum wordt aangepast in functie MIC".

⁸ Eén laboratorium vermeldde dat de gevoeligheid voor de cefalosporines afhankelijk is van de gevoeligheid voor penicilline (waarvoor een MIC-bepaling, die het niet zelf uitvoert, noodzakelijk is).

⁹ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte cefalosporine niet.

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

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

De resultaten van de laboratoria die de Osiris gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.1.10.

Tabel 4.1.2. Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	12 (15)	6 ¹	29	10 – 34	10	1	1	3 ²
Vancomycine	25 (29)	30	21	13 – 25	26	-	-	3 ³
Cefalosporines 3 ^e generatie								
Ceftazidime	3 (4)	30	30	18 – 30	3	-	-	1 ⁴
Ceftriaxone	12 (12)	30	28	24 – 31	10	-	1	1 ⁵
Cefotaxime	14 (14)	30	30	22 – 38	13	-	1	-

¹ 6 µg = 10 U.

² Drie laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling noodzakelijk is. Twee voeren deze niet zelf uit; het derde heeft deze bepaald met als resultaat "I".

³ Drie laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling noodzakelijk is. Twee voeren deze niet zelf uit; het derde heeft deze bepaald met als resultaat "S".

⁴ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het niet zelf uitvoert) noodzakelijk is.

⁵ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het niet zelf uitvoert) noodzakelijk is.

Zoals in voorgaande rapporten vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes de schijfjes met klassieke Neosensitabs ladingen ("old") en met de nieuwe ladingen ladingen ("new") afzonderlijk. U vindt de resultaten in tabellen 4.1.3. a en b. De resultaten van de laboratoria die de Sirscan gebruikt hebben om de diameters van deze schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.1.11 a en b.

Tabel 4.1.3.a. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	48 (53)	5	28	21 – 38	47	4	-	2 ¹
Vancomycine	51 (58)	5	20	17 – 35	58 ²	-	-	-
Cefalosporines generatie 3 ^e								
Ceftazidime	9 (11)	30	28	25 – 31	11	-	-	-
Ceftriaxone	17 (19)	30	30	20 – 36	17 ³	1	-	1 ⁴
Cefotaxime	21 (21)	30	32	28 – 40	19	-	1	1 ⁵
Cefepime	1(1)	30	30	30 – 30	1	-	-	-

¹ Twee laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling noodzakelijk is. Eén voert deze niet zelf uit; het tweede heeft deze bepaald met als resultaat "I".

² Eén laboratorium raadde wel aan dit resultaat te bevestigen met een MIC-bepaling.

³ Eén laboratorium raadde wel aan dit resultaat te bevestigen met een MIC-bepaling.

⁴ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het niet zelf uitvoert) noodzakelijk is.

⁵ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het niet zelf uitvoert) noodzakelijk is.

Tabel 4.1.3.b. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	4 (5)	6 ¹	35	30 – 36	4 ²	-	-	1 ³
Vancomycine	2 (2)	30	23.5	22 – 25	2	-	-	-
Cefalosporines generatie 3 ^e								
Cefotaxime	- (2)	2 ladingen gebruikt ≠	-	-	2	-	-	-

¹ 6µg = 10 U

² Twee laboratoria raadden wel aan dit resultaat te bevestigen met een MIC-bepaling.

³ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het niet zelf uitvoert) noodzakelijk is

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

Tabel 4.1.4. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

	Aantal resultaten	*	MIC (mg/L)							Resultaat				
			≤0.016	0.016 – 0.032	0.032 – 0.064	0.064 – 0.128	0.128 – 0.256	0.256 – 0.512	0.512 – 1.024	1.024 – 2.048	S	I	R	
Penicilline	46	1 ¹	1		5	34	5					40	6	-
Vancomycine	27	3 ²					15	6	2	1		27	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie														
Ceftriaxone	16				9	5	2					16	-	-
Cefotaxime	17				5	11		1				17	-	-
Cefalosporine 3 ^e gen	1				1			1				2	-	-

¹ Tevens antwoordde één laboratorium een MIC <0.125 mg/L.

² Tevens antwoordden drie laboratoria een MIC <0.5 mg/L.

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

Tabel 4.1.5. Resultaten bekomen MIC-waarden met de MICE-test voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

	Aantal resultaten	MIC (mg/L)				Resultaat			
		0.12 – 0.24	0.24 – 0.48	0.48 – 0.96	0.96 – 1.92	S	I	R	*
Penicilline	19	8	11			9	9	-	1 ¹
Vancomycine	12	3		8	1	12	-	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie									
Ceftriaxone	3	2	2	1		2	-	-	1 ²
Cefotaxime	10	1	9		2	10	-	-	-

¹ Eén laboratorium (met een resultaat 0.185 mg/L voor de MICE) antwoordde: "dosage antibioticum wordt aangepast in functie MIC".

² Eén laboratorium (met een resultaat 0.75 mg/L voor de MICE) antwoordde: "dosage antibioticum wordt aangepast in functie MIC".

De resultaten die met de MIC Test Strip bekomen werden, zijn samengevat in onderstaande tabel.

Tabel 4.1.6 Resultaten bekomen MIC-waarden met de MIC Test Strip voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	Aantal laboratoria	Resultaat	MIC-waarde (mg/l)
Penicilline	3	2 x S 1 x I	0.032 mg/L; 0.064 mg/L 0.25 mg/L
Vancomycine	1	1 x S	0.25 mg/L
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Ceftriaxone	1	1 x S	0.19 mg/L
Cefotaxime	1	1 x S	0.5 mg/L

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.1.7.

Tabel 4.1.7. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	Vitek 2			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	Vitek 2 compact			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	Finaal resultaat					Finaal resultaat				
	S	I	R			S	I	R		
Penicilline	8	-	-	≤0.12	6 (8)	4	-	-	≤0.12	3 (4)
Vancomycine	8	-	-	≤0.5	8 (8)	5	-	-	≤0.5	4 (5)
Cefalosporines 3 ^e generatie										
Ceftazidime	2	-	-	0.12	1 (2)	-	-	-	-	-
Cefotaxime	-	-	-	-	-	1	-	-	≤1	1 (1)
Cefixime	-	-	-	-	-	-	-	1	-	- (1)
Cefalosporine 3 ^e generatie	-	-	-	-	-	1	-	-	-	- (1)

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

- voor penicilline vond met Vitek 2 één laboratorium een MIC ≤ 0.06 mg/L en één laboratorium een MIC ≤ 0.1

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.1.8

Tabel 4.1.8. Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	S	I	R
Penicilline	14	1	-
Vancomycine	17	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Cefotaxime	12	-	1
Cefalosporine 3 ^e generatie	1	-	-

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.1.9.

Tabel 4.1.9. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/10237 (Streptococcus gallolyticus).

Antibioticum	Resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/l)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	S	I	R		
Penicilline	5	-	-	0.125	4 (5)
Vancomycine	6	-	-	≤0.5	3 (6)
Cefalosporines 3 ^e generatie					
Ceftriaxone	1	-	-	0.25	1 (1)
Cefotaxime	4	-	-	≤0.5	3 (4)

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

- voor penicilline vond 1 laboratorium een MIC van 0.25 mg/L
- voor vancomycine vonden 2 laboratoria een MIC van 0.25 mg/L en 1 laboratorium een MIC ≤ 1 mg/L
- voor cefotaxime vond 1 laboratorium een MIC van 0.125 mg/L

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.1.10. en 4.1.11 a en b Gezien de meeste deelnemers die deze afleestoestellen (Osiris voor de papieren schijfjes en Sirscan voor de Neosensitabs disks) gebruiken, de diameters rapporteren, geven wij in volgende tabellen de medianen, minima en maxima van deze diameters weer.

Tabel 4.1.10 Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/10237 (Streptococcus gallolyticus).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Penicilline	3 (3)	6 ¹	30	30 – 39	3	-	-
Vancomycine	2 (2)	30	22	22 – 22	2	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie							
Ceftazidime	1 (1)	10	21	21 – 21	1	-	-
Ceftriaxone	2 (2)	30	28.5	27 – 30	2	-	-
Cefepime	1 (1)	30	34	34 – 34	1	-	-

¹ 6µg = 10 U

Tabel 4.1.11.a. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Penicilline	1 (3)	5	20	20 – 20	2	1	-
Vancomycine	1 (3)	5	20	20 – 20	3	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie							
Ceftriaxone	1 (1)	30	28	28 – 28	1	-	-

Tabel 4.1.11b. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/10237 (*Streptococcus gallolyticus*)

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Penicilline	3 (4)	6 ¹	30	28 – 31	4	-	-
Vancomycine	5 (6)	30	22	20 – 24	6	-	-
Cefalosporines 3 ^e generatie							
Ceftazidime	- (1)	-	-	-	1	-	-
Ceftriaxone	1 (1)	30	31	31 – 31	1	-	-
Cefotaxime	2 (3)	30	31.5	30 – 33	3	-	-

¹ 6µg = 10 U

Tevens moeten we nog vermelden dat:

- één laboratorium de Microscan gebruikt heeft voor de bepaling van de gevoeligheid voor penicilline en vancomycine (beide “S”)
- één laboratorium de techniek voor de bepaling van de penicilline-gevoeligheid niet vermeld heeft (resultaat: “I”)
- één laboratorium de penicillinegevoeligheid getest heeft met het oxa1 schijfje (Rosco klassiek) diameter 18, ruw S:→penicilline S
- twee laboratoria vermelden dat er een MIC-bepaling moet gebeuren

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:

- penicilline:
 - S→I
 - Rosco klassiek: 2 labo's (mede op basis van andere technieken)
- ceftriaxone:
 - I/R→R
 - Papieren schijfjes: 1 labo
 - S→I
 - Rosco klassiek: 1 labo
- norfloxacin
 - I/R→R
 - Papieren schijfjes: 1 labo
 - I→R
 - Rosco klassiek: 1 labo
 - S→R
 - ATB: 1 labo

4.2 Cultuur M/10452 (*Salmonella* species)

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor meer dan één chinolone of meer dan één derde generatie cefalosporine. 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.

Een groot aantal laboratoria voorzagen hun resultaat van een opmerking:

- 75 laboratoria hebben de aanwezigheid van een ESBL vermeld
- 1 laboratorium heeft vermeld dat ESBL negatief is
- 7 laboratoria vermeldden de gevoeligheid voor de fluoroquinolones niet te kunnen beoordelen daar zij geen antibiogram voor nalidixinezuur uitvoeren
- 21 laboratoria vermeldden een verminderde gevoeligheid voor de fluoroquinolones op basis van de nalidixinezuurresistentie
 - 12 antwoordden de fluoroquinolones als resistent
 - 3 antwoordden de fluoroquinolones als intermediair gevoelig/resistent
 - 6 antwoordden de fluoroquinolones als gevoelig maar met een opmerking dat therapiefalen mogelijk is, bepaling van nalidixinezuurresistentie noodzakelijk is, de clinicus gecontacteerd zou worden,...

Tabel 4.2.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	I	R	*
Nalidixinezuur	R	112	-	-	112	-
Ampicilline	R	164	-	-	162	2 ¹
Cefalosporines 3 ^e generatie						
Cefotaxime	R	86	5	7	74	-
Ceftazidime	R	58	8	4	46	-
Ceftriaxone	R	34	1	7	24	2 ²
Cefepime	R	1	-	-	1	-
Cefalosporine 3 ^e generatie ³	R	5	1	-	4	-
Fluoroquinolones						
Ciprofloxacin		131	38 ⁴	8	79	6 ⁵
Levofloxacin		25	10	-	15	-
Moxifloxacin		1	-	-	-	1 ⁶
Norfloxacin		11	3	-	7	1 ⁷
Ofloxacin		6	3 ⁸	1	-	2 ⁹
Fluoroquinolone ¹⁰		2	-	-	2	-

¹ Eén laboratorium antwoordde wel de diameter en het ruw resultaat ("R") maar geen finaal resultaat. Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling noodzakelijk is.

² Eén laboratorium antwoordde wel de diameter en het ruw resultaat ("R") maar geen finaal resultaat. Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling noodzakelijk is.

³ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte cefalosporine niet.

⁴ Een aantal laboratoria verzag het antwoord "S" van een opmerking:

- nalidixinezuur is resistent:→mogelijk verminderde ciprofloxacinegevoeligheid
- resultaat van ciprofloxacin onder voorbehoud want nog geen resultaat voor nalidixinezuur (wordt in routine doorgestuurd) en extra-intestinaal isolaat
- nalidixinezuur resistent:→ telefonisch contact met clinicus voor bespreking van behandeling
- nalidixinezuur zou verminderde gevoeligheid in vivo van ciprofloxacin kunnen voorspellen maar wordt in routine in labo niet getest

- risico op therapie falen in geval van behandeling met fluorochinolones
- ⁵ Vijf laboratoria vermeldden dat het resultaat van nalidixinezuur (dat ze zelf niet testen) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden
Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling noodzakelijk is.
 - ⁶ Eén laboratorium vermeldde dat het resultaat van nalidixinezuur (dat het zelf niet test) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden.
 - ⁷ Eén laboratorium vermeldde dat het resultaat van nalidixinezuur (dat het zelf niet test) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden.
 - ⁸ Eén laboratorium vermeldde dat nalidixinezuur resistent is:→in vivo verminderde gevoeligheid voor fluorochinolones (MIC-bepaling noodzakelijk).
 - ⁹ Twee laboratoria vermeldden dat het resultaat van nalidixinezuur (dat ze zelf niet testen) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden.
 - ¹⁰ Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte fluorochinolone niet..

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.

Niet alle deelnemers vermeldden de gebruikte methode of lading. Voor zover deze aangegeven werd door de deelnemers, hebben wij voor de schijfjesmethode met de papieren schijfjes of Neosensitabs schijfjes mediaan, minimum en maximum diameter bepaald. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading of vermeldden de lading niet; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen. Er dient opgemerkt dat een aantal laboratoria bij groei tot tegen het schijfje een diameter gelijk aan “nul” rapporteren. Nochtans is het aangewezen dat in dergelijke gevallen geen “nul” geantwoord wordt, doch de diameter van het schijfje gerapporteerd wordt. Deze resultaten werden evenmin in aanmerking genomen in de hiernavolgende tabellen.

De resultaten van de laboratoria die de Osiris gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.2.8.

Tabel 4.2.2. Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Nalidixinezuur	10 (11)	30	6	6 – 11	-	-	11	-
Ampicilline	20 (21)	10	6	6 – 10	-	-	20	1 ¹
Cefalosporines 3 ^e generatie								
Cefotaxime	10 (11)	30	18.5	15 – 22	-	4	7	-
Ceftazidime	6 (7)	30	22	13 – 23	3	-	4	-
Ceftriaxone	6 (6)	30	18.5	16 – 24	1	1	3	1 ²
Fluorochinolones								
Ciprofloxacin	14 (15)	5	25	21 – 26	9 ³	-	4	2 ⁴
Levofloxacin	3 (3)	5	20	18 – 23	1	-	2	-
Norfloxacin	1 (1)	10	13	13 – 13	-	1	-	-
Ofloxacin	- (2)	2 ≠ ladingen gebruikt	-	-	1	-	-	1 ⁵

¹ Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling noodzakelijk is.

² Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling noodzakelijk is.

³ Eén laboratorium voorzag het antwoord "S" van een opmerking:

"nalidixinezuur zou verminderde gevoeligheid in vivo van ciprofloxacin kunnen voorspellen maar wordt in routine in labo niet getest"

⁴ Eén laboratorium vermeldde dat het resultaat van nalidixinezuur (dat het zelf niet test) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden. Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling noodzakelijk is.

⁵ Eén laboratorium vermeldde dat het resultaat van nalidixinezuur (dat het zelf niet test) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden.

Zoals in voorgaande rapporten vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes de schijfjes met klassieke Neosensitabs ladingen ("old") en met de nieuwe ladingen ladingen ("new") afzonderlijk. U vindt de resultaten in tabellen 4.2.3. a en b. De resultaten van de laboratoria die de Sirscan gebruikt hebben om de diameters van deze schijfjes af te lezen vindt u in tabellen 4.2.9 a en b.

Tabel 4.2.3.a. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

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	*
Nalidixinezuur	17 (23)	130	9 ¹	9 – 10	-	-	23	-
Ampicilline	24 (31)	33	9 ²	9 – 12	-	-	30	1 ³
Cefalosporines generatie	3 ^e							
Cefotaxime	14 (15)	30	22	17 – 26	2	1	12	-
Ceftazidime	8 (10)	30	23.5 ⁴	19 – 26	3	2	5	-
Ceftriaxone	13 (14)	30	19	16 – 22	-	2	11	1 ⁵
Fluoroquinolones								
Ciprofloxacin	20 (22)	10	25	16 – 31	12 ⁶	3	5	2 ⁷
Levofloxacin	7 (8)	5	19	18 – 24	3	-	5	-
Norfloxacin	1 (1)	10	17	17 – 17	1	-	-	-
Ofloxacin	2 (2)	10	21	20 – 22	2 ⁸	-	-	-

¹ Tevens antwoordde één laboratorium een diameter gelijk aan "0".

² Tevens antwoordden 2 laboratoria een diameter gelijk aan "0".

³ Eén laboratorium antwoordde wel de diameter (10 mm) en het ruw resultaat ("R") maar geen finaal resultaat.

⁴ Tevens antwoordde één laboratorium een diameter gelijk aan "0".

⁵ Eén laboratorium antwoordde wel de diameter (18 mm) en het ruw resultaat ("R") maar geen finaal resultaat.

⁶ Twee laboratoria voorzagen het antwoord "S" van een opmerking:

- nalidixinezuur is resistent:→mogelijk verminderde ciprofloxacinegevoeligheid: →eradicatie kan onvolledig zijn
- resultaat van ciprofloxacin onder voorbehoud want nog geen resultaat voor nalidixinezuur (wordt in routine doorgestuurd) en extra-intestinaal isolaat

⁷ Twee laboratoria vermeldden dat het resultaat van nalidixinezuur (dat ze zelf niet testen) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluoroquinolones te kunnen antwoorden.

⁸ Eén laboratorium vermeldde dat nalidixinezuur resistent is:→in vivo verminderde gevoeligheid voor fluoroquinolones (MIC-bepaling noodzakelijk).

Tabel 4.2.3.b. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Nalidixinezuur	3 (3)	30	9	9 – 10	-	-	3	-
Ampicilline	4 (4)	10	9	9 – 10	-	-	4	-
Cefalosporines 3 ^e generatie								
Ceftazidime	1 (1)	30	20	20 – 20	-	-	1	-
Ceftriaxone	1 (1)	30	21	21 – 21	-	-	1	-
Fluorochinolones								
Ciprofloxacin	2 (2)	5	23	21 – 25	1	-	-	1 ¹
Moxifloxacin	1 (1)	5	14	14 – 14	-	-	-	1 ¹
Ofloxacin	1 (1)	5	19	19 – 19	-	1	-	-

¹ Eén laboratorium vermeldde dat het resultaat van nalidixinezuur (dat het zelf niet test) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden.

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

Tabel 4.2.4. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Aantal laboratoria	Resultaat	MIC-waarde (mg/l)
Nalidixinezuur	1	1 x R	> 256 mg/L
Ampicilline	2	2 x R	2 x ≥ 256 mg/L
Cefalosporines 3 ^e generatie			
Cefotaxime	1	1 x R	4 mg/L
Ceftriaxone	1	1 x R	4 mg/L
Cefalosporine 3 ^e generatie	1	1 x R	> 32 mg/L
Fluorochinolones			
Ciprofloxacin	5	4 x R 1 x S	3 x 0.25 mg/L; 1 x 0.38 mg/L 0.38 mg/L

Eén laboratorium gebruikte de MICE-test voor ciprofloxacin (MIC 0.5 mg/L; interpretatie R, na wijziging ruw resultaat).

Eén laboratorium gebruikte de MIC Test Strip voor de 3e generatie cefalosporines (MIC 12 mg/L; interpretatie R).

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.2.5.

Tabel 4.2.5. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Vitek 2			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)		Vitek 2 compact			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	Finaal resultaat	S	I			R	Finaal resultaat	S		
Nalidixinezuur	-	-	46	≥32	46 (46)	-	-	25	≥32	24 (25)
Ampicilline	-	-	62	≥32	60 (62)	-	-	35	≥32	33 (35)
Cefalosporines 3 ^e generatie										
Cefotaxime	1	1	41	4	42 (43)	1	-	14	4	15 (15)
Ceftazidime	-	2	20	4	20 (22)	1	-	16	4	14 (17)
Ceftriaxone	-	-	2	4	1 (2)	-	-	-	-	-
Cefepime	-	-	-	-	-	-	-	1	≤1	1 (1)
Cefalosporine 3 ^e gen	1	-	2	4	2 (3)	-	-	-	-	-
Fluorochinolones										
Ciprofloxacin	6 ¹	4	37	0.5	30 (47)	2	-	25	0.5	16 (27)
Levofloxacin	2	-	8	1	9 (10)	1	-	3	1	4 (4)
Norfloxacin	1	-	5	2	6 (6)	-	-	2	2	2 (2)

¹ Eén laboratorium voorzag het antwoord "S" van een opmerking: "nalidixinezuur resistent:→ telefonisch contact met clinicus voor bespreking van behandeling"

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

- voor ceftazidime vond 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L met Vitek 2 en één laboratorium deze waarde met Vitek 2 compact; één laboratorium vond met Vitek 2 een MIC van 16 mg/L
- voor de 3^e generatie cefalosporines vond 1 laboratorium een MIC van 2 mg/L met Vitek 2
- voor ciprofloxacin vonden 8 deelnemers met Vitek 2 en 4 met Vitek 2 compact een MIC ≤0.25 mg/L; 8 deelnemers met Vitek 2 en 6 met Vitek 2 compact vonden een MIC van 1 mg/L

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.2.6

Tabel 4.2.6. Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/10452 (*Salmonella species*)

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Nalidixinezuur	-	-	3
Ampicilline	-	-	2
Cefalosporines 3e generatie			
Cefotaxime	2	-	1
Ceftazidime	1	-	-
Fluorochinolones			
Ciprofloxacin	1	-	2
Levofloxacin	1	-	-

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.2.7.

Tabel 4.2.7. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/10452 (*Salmonella species*).

Antibioticum	Resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/l)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	S	I	R		
Ampicilline	-	-	11	>16	7 (11)
Cefalosporines 3e generatie					
Ceftazidime	-	1	1	2 en 4	1 en 1 (2)
Ceftriaxone	-	1	7	≥4	4 (8)
Fluorochinolones					
Ciprofloxacin	3 ¹	2	3	≤0.5	6 (8)
Levofloxacin	1	-	1	≤1	2 (2)

¹ Eén laboratorium voorzag het antwoord "S" van een opmerking: "risico op therapie falen in geval van behandeling met fluorochinolones"

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

- voor ampicilline vonden 4 deelnemers een MIC > 8 mg/L
- voor ceftriaxone vonden 3 deelnemers een MIC ≥32 mg/L en één deelnemer een MIC van 16 mg/L
- voor ciprofloxacin vonden 2 deelnemers een MIC van 1 mg/L

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.2.8. en 4.2.9 a en b. Gezien de meeste deelnemers die deze afleestoestellen (Osiris voor de papieren schijfjes en Sirscan voor de Neosensitabs disks) gebruiken, de diameters rapporteren, geven wij in volgende tabellen de medianen, minima en maxima van deze diameters weer.

Tabel 4.2.8. Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Ampicilline	4 (4)	10	6	6 – 6	-	-	4	-
Cefalosporines 3e generatie								
Cefotaxime	1 (1)	30	20	20 – 20	-	1	-	-
Ceftazidime	1 (2)	30	23	23 – 23	-	1	1	-
Ceftriaxone	1 (1)	30	16	16 – 16	-	1	-	-
Fluoroquinolones								
Ciprofloxacin	4 (4)	5	25	24 – 26	3	-	-	1 [†]

[†] Eén laboratorium vermeldde dat het resultaat van nalidixinezuur (dat het zelf niet test) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluoroquinolones te kunnen antwoorden.

Tabel 4.2.9.a. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Nalidixinezuur	2 (2)	130	9	9 – 9	-	-	2
Ampicilline	2 (2)	33	10.5	9 – 12	-	-	2
Cefalosporines 3e generatie							
Cefotaxime	1 (1)	30	32	32 – 32	-	1	-
Ceftriaxone	1 (1)	30	20	20 – 20	-	1	-
Fluorochinolones							
Ciprofloxacine	2 (2)	10	29	29 – 29	1	1	-

Tabel 4.2.9.b. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/10452 (*Salmonella* species).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Nalidixinezuur	3 (3)	30	9	9 – 9	-	-	3	-
Ampicilline	5 (5)	10	9	6 – 9	-	-	5	-
Cefalosporines 3e generatie								
Cefotaxime	- (1)	-	-	-	-	1	-	-
Ceftazidime	1 (2)	30	22	22 – 22	1	-	1	-
Ceftriaxone	1 (1)	30	15	15 – 15	-	1	-	-
Céfalosporine 3 ^e gen	1 (1)	30	13	13 – 13	-	-	1	-
Fluorochinolones								
Ciprofloxacine	3 (4)	5	24	23 – 24	2	-	2	-
Levofloxacine	1 (1)	5	27	27 – 27	1	-	-	-
Ofloxacine	1 (1)	5	18	18 – 18	-	-	-	1 ¹

¹ Eén laboratorium vermeldde dat het resultaat van nalidixinezuur (dat het zelf niet test) noodzakelijk is om de gevoeligheid/resistentie van de fluorochinolones te kunnen antwoorden.

Tevens moeten we nog vermelden dat:

- één laboratorium de Microscan gebruikt heeft voor de bepaling van de gevoeligheid voor ampicilline (“R”), ceftriaxone (“R”) en levofloxacine (“S”)
- één laboratorium ciprofloxacine als resistent geantwoord heeft op basis van de nalidixinezuurresistentie

Een aantal laboratoria wijzigden het ruw resultaat dat ze bekwamen meestal in relatie met de opmerking die ze over deze stam gaven (cfr. begin van dit hoofdstuk); in een aantal gevallen voerden de laboratoria deze wijzigingen uit door gebruik te maken van verschillende technieken:

- Cefotaxime:
 - o S→I
 - Sirscan klassiek: 1 labo
 - Vitek 2: 1 labo
 - o S→R
 - Papieren schijfjes: 1 labo
 - Rosco klassiek: 4 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Phoenix: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 33 labo's (waarvan 3 mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 11 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - o I→R
 - Papieren schijfjes: 3 labo's
 - Rosco klassiek: 5 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - Osiris: 1 labo
 - ATB: 1 labo
- Ceftazidime:
 - o S→I
 - Rosco klassiek: 1 labo
 - Vitek 2: labo (mede op basis van andere technieken)
 - o S→R
 - Papieren schijfjes: 2 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Rosco klassiek: 4 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - Osiris: 1 labo
 - Sirscan nieuw: 1 labo
 - Vitek 2: 16 labo's (waarvan 3 mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 9 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - o I→R
 - Papieren schijfjes: 1 labo
 - Rosco nieuw: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 1 labo
 - Vitek 2 compact: 1 labo

- Ceftriaxone
 - o S→I
 - Rosco klassiek: 1 labo
 - Sirscan klassiek: 1 labo
 - o S→R
 - Papieren schijfjes: 1 labo
 - Rosco klassiek: 3 labo's
 - Rosco nieuw: 1 labo
 - Phoenix: 1 labo
 - Vitek 2: 1 labo
 - o S→R
 - Papieren schijfjes: 3 labo's
 - Rosco klassiek: 5 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - E-test: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Phoenix: 1 labo
- Ciprofloxacin
 - o S→I
 - Rosco klassiek: 2 labo's (mede op basis van andere technieken)
 - Sirscan klassiek: 1 labo
 - Phoenix: 1 labo
 - Vitek 2: 3 labo's
 - o S→R
 - Papieren schijfjes: 4 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Rosco klassiek: 3 labo's
 - Sirscan nieuw: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - ATB: 2 labo's
 - E-test: 2 labo's (mede op basis van andere technieken)
 - Phoenix: 2 labo's
 - Vitek 2: 33 labo's (waarvan 3 mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 18 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - MICE: 1 labo
 - o I→R
 - Phoenix: 1 labo
 - Vitek 2 compact: 2 labo's
- Levofloxacin
 - o S→R
 - Papieren schijfjes: 2 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Rosco klassiek: 4 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - Phoenix: 1 labo
 - Vitek 2: 3 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 2 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - o I→R
 - Rosco klassiek: 1 labo (mede op basis van andere technieken)

- Norfloxacin
 - o S→R
 - Vitek 2 compact: 3 labo's
- Ofloxacin
 - o S→I
 - Rosco nieuw: 1 labo

V. Parasitologie

5.1. De monsters

Ter gelegenheid van deze enquête werden 2 geformaliseerde bloedstalen verzonden. 163 laboratoria hebben aan deze enquête deelgenomen.

Wij willen erop aandringen dat u steeds voor alle stalen een antwoord zou insturen, ook bvb. bij vermoeden van afwezigheid van parasieten.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 49.7%. Wij zouden willen vragen om zoveel mogelijk van deze antwoordmogelijkheid gebruik te maken. Bovendien een snellere verwerking, biedt de toolkit tevens het voordeel dat een aantal fouten vermeden kunnen worden: schrijffouten, gebruik van oudere codes, encodagefouten,...

De stalen waren vergezeld van volgende klinische informatie :

P/10417

De patiënt is een jonge man uit Benin die sinds 7 maanden in ons land is en consulteert voor anale ongemakken. Het blijkt dat hij een anale fistel heeft met recidiverende abcedaties.

P/10603

Een voetbalsupporter heeft het wereldkampioenschap in Zuid-Afrika bezocht. Na zijn terugkeer in België consulteert hij zijn huisarts voor diarree en abdominale krampen.

Staal P/10417 bevatte eieren van *Schistosoma mansoni*.

Staal P/10603 bevatte geen parasieten.

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/10417

De 163 laboratoria leverden 176 antwoorden in. Achttien laboratoria antwoordden "Afwezigheid van parasieten", 133 laboratoria antwoordden één parasiet, elf laboratoria antwoordden 2 parasieten en één laboratorium 3 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.2.1. Resultaten voor staal P/10417

Resultaat	Aantal
<i>Schistosoma mansoni</i>	139
<i>Schistosoma haematobium</i>	2
<i>Acanthamoeba</i> species	1
<i>Blastocystis hominis</i>	3
<i>Cryptosporidium parvum</i>	2
<i>Endolimax nana</i>	5
<i>Entamoeba coli</i>	4
<i>Entamoeba hartmanni</i>	1
<i>Retortamonas intestinalis</i>	1
Afwezigheid van parasieten	18
Totaal	176

Twee laboratoria die "Afwezigheid" antwoorden, hebben wellicht beide stalen verwisseld: ze hebben immers voor staal P/10603 "*S. mansoni*" geantwoord; ook één van de laboratoria dat "*C. parvum*" antwoordde, heeft mogelijk beide stalen verwisseld gezien dit labo voor P/10603 eveneens "*S. mansoni*" antwoordde.

De combinaties van 2 parasieten welke door de laboratoria geantwoord werden, worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 5.2.2. Combinatie van 2 parasieten geantwoord voor staal P/10417

Combinatie van parasieten	Aantal
<i>Schistosoma mansoni</i> + <i>Endolimax nana</i>	5
<i>Schistosoma mansoni</i> + <i>Entamoeba coli</i>	3
<i>Schistosoma mansoni</i> + <i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Schistosoma mansoni</i> + <i>Retortamonas intestinalis</i>	1
<i>Schistosoma mansoni</i> + <i>Schistosoma haematobium</i>	1
Totaal	11

Het laboratorium dat 3 parasieten antwoordde, vermeldde *Schistosoma mansoni* + *Entamoeba coli* + *Blastocystis hominis*.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Schistosoma mansoni* worden in tabel 5.2.3. weergegeven.

Tabel 5.2.3. Evolutiestadia voor *Schistosoma mansoni* voor staal P/10417

Evolutiestadium	Aantal laboratoria
Ei	136
Bevrucht ei	1
Cyste	2
Totaal	139

Ter gelegenheid van deze enquête hebben wij voor de eerste maal gevraagd of de laboratoria dit staal in routine naar een referentiecentrum zouden doorsturen. Eénentwintig laboratoria zouden het staal doorsturen; dit betreft 18 laboratoria die "*Schistosoma mansoni*" antwoorden en telkens één laboratorium dat "*Schistosoma mansoni* + *Schistosoma haematobium*", "*Schistosoma mansoni* + *Retortamonas intestinalis*" en "*Entamoeba hartmanni*" antwoorden.

Commentaar over *Schistosoma mansoni*

Van de 162 laboratoria vonden er 141 (87%) eieren van *Schistosoma*. Van die groep waren er slechts twee die de species verkeerd identificeerden. Inderdaad is het vinden van de meest voorkomende *Schistosoma* eieren wellicht moeilijker dan de identificatie ervan tot op het niveau van de species. De concentratie van eieren in het staal van de EKE was niet hoog (2-6 eieren per plaatje). Naast eieren van *Schistosoma* kon in het staal af en toe een slecht herkenbare *Blastocystis* gevonden worden.

Schistosomiasis is samen met malaria, één van de belangrijkste parasitaire ziekten die jaarlijks 250 miljoen mensen treft. De drie belangrijkste species voor de mens zijn *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* en *Schistosoma haematobium*. *Schistosoma mansoni* komt voor in Afrika, het Arabische schiereiland, Brazilië en sommige eilanden in de Caraïben. *Schistosoma haematobium* komt voor in Afrika, Libanon, Syrië, Iran, het Arabische schiereiland, en Madagaskar. *Schistosoma japonicum* komt voor in China, de Filipijnen en andere landen van Zuidoost-Azië. Species zoals *Schistosoma mekongi* (Mekong delta) en *Schistosoma intercalatum* (delen van Kameroen en de Democratische Republiek Kongo) zijn omwille van hun zeer beperkte geografische verspreiding van minder belang voor de mens.

Ook voor de veel voorkomende species geldt dat de spreiding sterk focaal is.

Het geslacht *Schistosoma* behoort tot de klasse van de trematoden, zuigwormen of botten.

De mens besmet zich door contact met zoetwater waarin de tussengastheer (slak) zich bevindt. Wanneer een *Schistosoma* ei in het water terecht komt, ontsnapt de larve, het miracidium, uit het ei en infecteert een slak. De slak produceert cercariën die in het water terechtkomen en vervolgens de huid van de gastheer binnendringen. Bij de mens migreren de schistosomulen door de longen naar de lever waar ze uitgroeien tot

volwassen wormen en paren. De gepaarde wormen vestigen zich vervolgens in de mesenteriale venen of de bloedvaten rond de blaas waar de vrouwelijke worm haar eieren deponereert. De eieren vinden hun weg door de darm- of blaaswand en worden uitgescheiden in feces of urine. De afzetting van eieren in weefsels leidt tot vorming van granulomen.

Eieren van *Schistosoma* zijn dunschalig en hebben geen operculum.

Schistosoma mansoni eieren zijn 110-175 μ lang en 45-70 μ breed, zijn asymmetrisch flesvormig of ovaal en hebben een grote laterale stekel. Zij bevatten een miracidium. Daar de vrouwelijke *Schistosoma mansoni* worm maximum 300 eieren per dag produceert waarvan maar de helft in de stoelgang terecht komt is het van belang een concentratietechniek toe te passen voor de detectie. De formol-ether-concentratie en zijn variaties zijn zeer geschikt. Glycerine-sedimentatie is een minder gebruikte want omslachtige techniek die specifiek voor detectie van *Schistosoma* eieren is ontwikkeld. Herhaling van het onderzoek is nuttig om de kans te verhogen de eieren te detecteren.

Het onderscheid moet gemaakt worden met eieren van andere *Schistosoma* species die men in de stoelgang kan aantreffen en met eieren van Fasciolidae.

Eieren van *Schistosoma haematobium* zijn vergelijkbaar van grootte, 112-170 μ lang en 40-70 μ breed en zijn meestal symmetrisch ovaal van vorm. De stekel is een stuk kleiner dan bij *Schistosoma mansoni* en is eindstandig.

Eieren van *Schistosoma japonicum* zijn kleiner, 68-100 μ lang en 45-80 μ breed, ovaal tot rond, en hebben een kleine, onopvallende laterale stekel die wat verborgen zit in een indeuking van de eischaal.

Eieren van *Schistosoma mekongi* zijn 51 tot 73 μ lang en 39 tot 66 μ breed, hebben dezelfde morfologie als die van *Schistosoma japonicum* maar zijn een beetje kleiner.

Eieren van *Schistosoma intercalatum* zijn 140-240 μ lang en 50-85 μ breed, meestal symmetrisch, ovaal tot ruitvormig en hebben een grote eindstandige stekel. Ze worden niet vaak in de ontlasting gevonden omdat ze in het rectum blijven steken. De eieren zijn zuurvast en kleuren rood met de Ziehl-Neelsenkleuring, wat nuttig kan zijn om het onderscheid met eieren van *Schistosoma haematobium* te maken.

Het is mogelijk dat eieren van verschillende *Schistosoma* species in eenzelfde stoelgangstaal worden aangetroffen.

Eieren van *Schistosoma mansoni* moeten ook onderscheiden worden van eieren van Fasciolidae. Deze laatste bezitten een operculum, hebben geen stekel en zijn niet geëmbryoneerd bij uitscheiding.

Vooral bij *S. haematobium* maar ook bij *S. mansoni* kunnen lange tijd na een geslaagde therapie nog beperkte aantallen eieren in de urine of stoelgang worden aangetroffen. Daarom kan het van belang zijn de aanwezigheid van al dan niet levende eieren te melden aan de arts. Levende miracidia herkent men aan de beweging van de vlamcellen of het trilhaarepitheel. Bij levende miracidia is het mogelijk details in de structuur te ontwaren zoals de vlamcellen of soms blazen met secretieproducten tussen miracidium en eischaal. Bij dode eieren worden deze structuren onherkenbaar door verkalking. Het onderscheid tussen levende en dode eieren is mogelijk bij rechtstreeks onderzoek of na een glycerine-sedimentatie. Bij formol-ether-concentratie worden de miracidia gedood.

Bij staal P/10603, dat geen parasieten bevatte, viel op dat acht laboratoria *Cryptosporidium parvum* antwoordden.

Vier laboratoria vonden *Cryptosporidium* microscopisch waarvan drie na een zuurvaste kleuring en één na kleuring met safranine. In drie laboratoria werd de *Cryptosporidium* gedetecteerd met een immunochromatografische test. Het is belangrijk de bijsluiter te lezen en na te gaan of de test gebruikt kan worden op geformaliseerde stalen. Slechts één laboratorium vermeldde die beperking en kon het positief resultaat van de immunochromatografische test niet bevestigen met een zuurvaste kleuring. Eén laboratorium verkreeg het positief resultaat met een immunofluorescentietest.

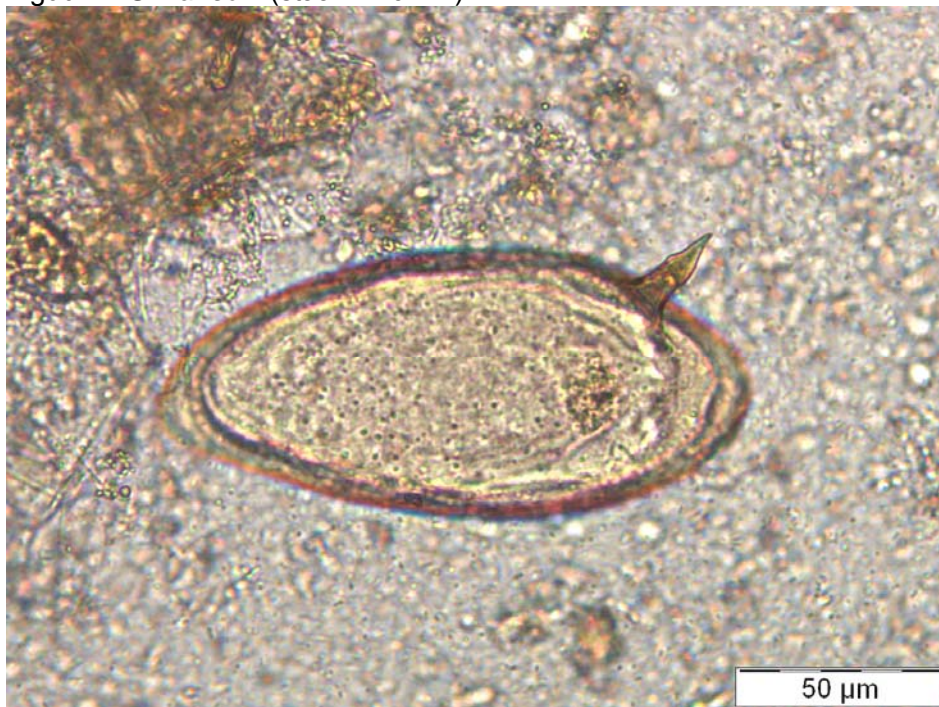
Met dank aan Marc Lontie voor de foto's.

Marjan Van Esbroeck, ITG

Figuur 1: *S. mansoni* (staal P/10417)



Figuur 2: *S. mansoni* (staal P/10417)



Figuur 3: *S. mansoni* (staal P/10417)



Figuur 4: *S. mansoni* (staal P/10417)



Figuur 5: *Biomphalaria camerunensis*, afkomstig uit Mayombe, Democratische Republiek Congo

Biomphalaria ssp. zijn de tussengastheer voor *S. mansoni* (ref: Ripert C., 1998, Epidémiologie des maladies parasitaires, 2. Helminthoses, p.233, Editions Médicales Internationales, F-94234, Cachan cedex)



5.3 Resultaten voor staal P/10603

De 163 laboratoria leverden 164 antwoorden in. 145 laboratoria antwoordden "Afwezigheid van parasieten", 17 laboratoria antwoordden één parasiet en één laboratorium antwoordde 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.3.1. Resultaten voor staal P/10603

Resultaat	Aantal
Afwezigheid van parasieten	145
<i>Cryptosporidium parvum</i>	8
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3
<i>Schistosoma mansoni</i>	3
<i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1
<i>Fasciola gigantica</i>	1
microsporidia	1
<i>Necator americanus</i>	1
Totaal	164

De drie laboratoria die "*S. mansoni*" antwoorden, hebben wellicht beide stalen verwisseld (cfr. hoofdstuk 5.2).

Dit staal werd reeds verstuurd in de enquêtes 2006/1 (als P/6695) en 2007/1 (als P/7255). Tabel 5.3.2. toont de vergelijking van de correcte resultaten van deze 3 enquêtes.

Tabel 5.3.2. Vergelijking van de correcte resultaten van de enquêtes 2006/1, 2007/1 en 2010/3.

N labo's: 189 (P/6695), 178 (P/7255), 163 (P/10603)

	P/6695 (2006/1)	P/7255 (2007/1)	P/10603 (2010/3)
Afwezigheid van parasieten	86.8%	92.1%	89.0%

Vier laboratoria zouden dit staal in routine doorsturen naar een referentiecentrum: 2 laboratoria die "Afwezigheid" antwoordden, één dat "*C. parvum*" antwoordde en één dat "*C. parvum* + *C. cayetanensis*" antwoordde.

VI. Serologie

6.1. HIV

6.1.1 Informatie betreffende de verstuurde stalen

Er werden 2 “klaar-voor-gebruik” stalen (S/5626 en S/8693) verstuurd voor de bepaling van HIV-antistoffen.

Er werd eveneens gevraagd welke de houding van de laboratoria zou zijn, indien de stalen afkomstig zouden zijn van een kind jonger dan 6 maanden.

De verwachte resultaten waren:

Staal S/5626 was negatief op HIV-antistoffen.

Staal S/8693 was positief op HIV-antistoffen.

6.1.2. De deelnemers

In het totaal stuurden 172 laboratoria hun antwoordformulier terug: 170 Belgische en Luxemburgse en 2 andere buitenlandse (Frankrijk). Deze laatsten werden niet in de verdere verwerking opgenomen.

Onderstaande tabel geeft het aantal uitgevoerde screeningstesten per staal weer. Drie laboratoria gebruikten 2 maal dezelfde screeningstest: deze werden telkens als 1 bepaling beschouwd.

Een aantal laboratoria voerde 2 verschillende screeningstesten uit per staal.

Tabel 6.1.1. Screeningstesten uitgevoerd voor de bepaling van HIV

Echantillon	1 test	2 testen	Totaal
S/5626 (N labo's)	157	13	170
S/8693 (N labo's)	147	23	170

Er werden dus 183 screeningstesten uitgevoerd op staal S/5626 en 193 op staal S/8693.

Daarnaast vermelden voor staal S/5626, 10 deelnemers het resultaat van de Ag p24 test die zij bekwamen met de VIDAS HIV DUO ULTRA kit (bioMérieux). Voor staal S/8693 vermelden 9 deelnemers het resultaat van de Ag p24 test bekomen met de VIDAS HIV DUO ULTRA kit .

Op staal S/5626 bepaalden 2 laboratoria het p24 Ag met de VIDAS HIV p24 II kit (bioMérieux).

Op staal S/8693 hebben twee laboratoria het p24 Ag bepaald met de VIDAS HIV p24 II kit (bioMérieux) en één met de Innotest HIV Antigen mAb (Innogenetics); drie laboratoria voerden een confirmatietest uit: één met de Inno-LIA HIV I/II Score (Innogenetics), één met de GENELABS HIV 2.2 BLOT (Genelab Diagnostics) en één met de HIV-Blot 2.2 (MP Diagnostics).

6.1.3. Gebruikte reagentia

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

Tabel 6.1.2. Reagentia gebruikt voor de screeningstesten voor de bepaling van HIV.

Fabrikant	Reagens	S/5626	S/8693
Abbott	Architect HIV Ag/Ab Combo	46	46
	AxSYM HIV Ag/Ab Combo	25	26
	AxSYM HIV-1/2gO	2	2
Alere Health bioMérieux	PRISM HIV 0 Plus	1	1
	Determine HIV-1/2	1	2
	VIDAS HIV DUO ULTRA	20	25
BioRad	VIDAS HIV DUO QUICK	10	13
	Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ab	3	3
	Access HIV 1/2 New op Unicel DxI 800 ¹	12	12
Biotest	Access HIV 1/2 New op Access ¹	5	5
	Anti-HIV Tetra Elisa	1	1
DiaSorin	Murex HIV Ag/Ab	2	2
Ortho Diagnostics	VITROS Immunodiagnostic Products anti HIV 1+2	9	9
Roche	Cobas HIV Combi 2 ^{no} Generation	23	23
	Cobas HIV Combi	3	3
Siemens	Modular HIV Combi	1	1
	ADVIA Centaur EHIV	12	12
	ADVIA Centaur HIV Combo	4	4
	Enzygnost HIV Integral II	2	2
	Enzygnost anti-HIV 1/2 PLUS	1	1
Totaal		183	193

¹ De Access HIV 1/2 New kit wordt geproduceerd door de firma BioRad; de bepalingen met deze kit gebeuren op toestellen verdeeld door de firma Analis.

6.1.4. Resultaten

6.1.4.1. Staal S/5626

169 laboratoria bekwamen een negatief resultaat (laboratoria die twee methoden gebruikten, bekwamen met beide een negatief resultaat). Eén laboratorium bekwam een positief resultaat (kwantitatief resultaat net boven de cut-off).

Een kwantitatieve beoordeling van deze resultaten werd niet uitgevoerd, gezien het beperkte belang hiervan bij een negatief staal.

Alle resultaten van de Ag p24 testen waren negatief.

6.1.4.2. Staal S/8693

169 laboratoria bekwamen een positief resultaat met de screeningstesten (laboratoria die 2 technieken gebruikten bekwamen een positief resultaat met beide technieken). Eén laboratorium bekwam een borderline resultaat.

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers hebben wij mediaan, minimum en maximum berekend, voor zover de laboratoria een kwantitatief resultaat geantwoord hebben en in dezelfde eenheden gerapporteerd hebben. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.1.3.

Tabel 6.1.3. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-HIV antistoffen op staal S/8693 voor de meest gebruikte kits.

Kit	Aantal labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect HIV Ag/Ab Combo (index S/CO)	44	17.21	11.37	25.18	≥ 1.0
AxSYM HIV Ag/Ab Combo (index S/CO)	26	15.18	11.82	22.45	≥ 1.0
VIDAS HIV DUO QUICK (index)	13	3.53	3.21	4.83	≥ 0.25
VIDAS HIV DUO ULTRA (index)	22	4.15	3.42	6.43	≥ 0.25
Access HIV 1/2 new op Unicef DxI 800 (index S/CO)	12	53.47	43.60	80.06	≥ 1.0
VITROS ECi anti HIV 1+2 (index)	8	29.80	18.16	32.40	≥ 1.0
Cobas Combi 2 nd generation (index)	23	258.8	231.0	290.7	≥ 1.0
ADVIA Centaur EHIV (index) ¹	11	26.55	16.72	30.45	≥ 1.0

¹ Tevens was er 1 laboratorium dat het resultaat >50 gaf.

De 9 laboratoria die dit resultaat van de Ag p24 test voor de VIDAS HIV DUO ULTRA kit antwoordden, gaven het antwoord "ND" "Not Determined" weer.

De resultaten van de VIDAS HIV p24 II waren allen negatief met een waarde < 3 pg/ml. Het resultaat van de Innostest HIV Antigen mAb was eveneens negatief.

De resultaten van de GENELABS HIV 2.2 BLOT, Inno-LIA HIV I/II score en de HIV-Blot 2.2 waren allen positief.

6.1.4.3. Interpretaties

Er werd gevraagd welke de houding van de laboratoria zou zijn, indien de stalen afkomstig zouden zijn van een kind jonger dan 6 maanden.

We hadden dit laatste gegeven als klinische informatie vermeld; beide stalen waren van verschillende kinderen afkomstig (de klinische informatie diende dus meer als "background" en niet zozeer als interpretatie-basis). Gezien we echter vermeld hadden: "Deze stalen zijn afkomstig van een kind onder de 6 maand", bleek dit tot een zekere verwarring te leiden: een aantal laboratoria veronderstelden dat de beide stalen van eenzelfde kind afkomstig waren waarbij zij verklaarden dat in dit geval het onmogelijk was de resultaten te interpreteren gezien er onvoldoende data waren om de beide stalen te vergelijken (geboortedatum, afnamedatum van beide stalen, gegevens van de moeder,...).

Indien we in de toekomst dergelijke oefening herhalen, zullen we erover waken deze verwarring te vermijden.

Desalniettemin gaven de meerderheid van de laboratoria weer welke hun houding is t.o.v. positieve stalen van kinderen onder de leeftijd van 6 maanden. U vindt hieronder een overzicht van de antwoorden op de 3 gestelde vragen (ter vereenvoudiging hebben wij gepoogd gelijkaardige antwoorden te groeperen).

1. Is het kind besmet bij positieve test?

89 laboratoria antwoordden dat dit niet met zekerheid vast te stellen is gezien de mogelijkheid bestaat dat de antistoffen afkomstig zijn van de moeder.

11 laboratoria antwoordden "neen" gezien de mogelijkheid bestaat dat de antistoffen afkomstig zijn van de moeder.

6 laboratoria antwoordden "mogelijk".

2 laboratoria antwoordden "mogelijk, doch confirmatietesten zijn nodig om dit te bevestigen".

14 laboratoria antwoordden "niet noodzakelijk".

13 laboratoria antwoorden dat er geen uitspraak mogelijk is.

4 laboratoria antwoordden dat er geen uitspraak mogelijk is maar dat confirmatietesten nodig zijn.

10 laboratoria antwoordden "neen".

3 laboratoria antwoordden "ja".

1 laboratorium antwoordde "ja, indien er bevestiging volgt van het referentiecentrum".

1 laboratorium antwoordde "ja, want het Ag is positief".

8 laboratoria antwoorden dat het niet mogelijk is hierop te antwoorden omdat er onvoldoende gegevens zijn om beide stalen te vergelijken.

6 laboratoria hebben de vraag niet beantwoord.

2 bloedtransfusiecentra hebben geantwoord dat de vraag voor hen niet van toepassing is.

2. Zijn deze stalen (serum) geschikt voor de diagnose?

Tabel 6.1.4 Antwoorden op vraag 2 van de interpretatie

Antwoord	Aantal
Neen	143 ¹
Ja	18 ²
Indien seronegatief ja, indien seropositief neen	1
Niet interpreteerbaar. Noodzakelijk voor beoordeling: geboortedatum, afnamedatum beide stalen	1
Geen antwoord	5
Niet van toepassing	2
Totaal	170

¹ Eén laboratorium verduidelijkte zijn antwoord met de opmerking: "wel als 1e stap wanneer HIV status van moeder niet gekend is: moeder en kind prikken"

² Vier laboratoria gaven een verduidelijking van hun antwoord:

- afhankelijk van confirmatietesten
- de stalen zijn geschikt doch methode (serologie) is ongeschikt
- d.m.v. PCR of Ag p24 detectie
- Maar men moet om de diagnose van HIV-positiviteit te kunnen stellen bij baby's het HIV-virus aantonen; met de As weet men niets aangezien deze tot 2 jaar na de geboorte positief kunnen zijn bij niet met HIV-geïnfecteerde baby's

3) Welk type staal zou u naar een referentielaboratorium versturen?

Tabel 6.1.5 Antwoorden op vraag 3 van de interpretatie

Type afname	Uit te voeren testen	N laboratoria
EDTA (vol)bloed	PCR HIV DNA	11
	PCR HIV DNA en/of RT-PCR	2
	PCR HIV DNA en/of PCR HIV RNA/virale lading	1
	PCR HIV RNA/virale lading	7
	PCR HIV	14
	PCR HIV na 1 en 3 maanden	1
	Opsporen provirus/progenoom	2
	PCR HIV of viruskweek uit lymfocytencultuur	1
	Niet gepreciseerd	8
EDTA (vol)bloed + serum	PCR HIV DNA en PCR HIV RNA + serologie na 15 md. ¹	1
	PCR HIV + serologie na 15 md.	1
	PCR HIV + HIV IgA	1
	Niet gepreciseerd	1
EDTA (vol)bloed + diepgevroren EDTA plasma	PCR HIV + virale lading	1
EDTA of heparine (vol)bloed	PCR HIV	1
EDTA plasma	PCR HIV RNA/virale lading	4
	PCR HIV	3
	PCR HIV + dosage HIV Ag	1
Diepgevroren EDTA plasma	PCR HIV	1
	Niet gepreciseerd	2
Vers EDTA plasma	Niet gepreciseerd	1

Afname op EDTA		
	PCR HIV DNA	2
	PCR HIV RNA	1
	PCR HIV DNA + PCR HIV RNA + informatie over moeder	1
	PCR HIV	7
	PCR HIV RNA + virale lading	1
	Virale lading	5
	Diagnose HIV	1
	Niet gepreciseerd	6
Afname op EDTA + serum		
	PCR HIV DNA + controle serologie	1
	PCR HIV + controle serologie	1
	PCR HIV DNA + virale lading + controle serologie	1
	PCR HIV + controle serologie (en Western Blot) na 18 md.	1
	PCR HIV + bepaling Ag p24	1
Volbloed		
	PCR HIV DNA	2
	PCR HIV DNA of HIV-kweek op lymfocyten	1
	PCR HIV DNA of HIV-kweek op lymfocyten of CD4	1
	lymfocytentelling	
	PCR HIV	5
	PCR HIV en/of virale lading	1
	virale lading	1
Plasma		
	PCR HIV RNA	1
	PCR HIV DNA en/of PCR HIV RNA en/of cultuur	1
Serum		
	Ag p24	1
	Niet gepreciseerd	2
	Niet gepreciseerd, afname bij kind > 6md.	1
Serum of plasma		
	Niet gepreciseerd	1
Type afname niet gepreciseerd		
	PCR HIV DNA	6
	PCR HIV DNA en/of PCR HIV RNA/virale lading	2
	PCR HIV	11
	PCR HIV op nieuwe afname	2
	PCR HIV, 2 positieve stalen na 18 md.	1
	PCR HIV op 1 en 3 md., As na 18 md.	1
	PCR HIV en/of viruskweek	1
	PCR HIV of Ag p24 bepaling	1
	Virale lading	1
	Western blot + confirmatie serologie	1
	Ag p24 bepaling + controle serologie + immunoblot	1
Afname moeder en kind		
	Moleculaire diagnostiek	2
	Virale lading	1
	PCR HIV + serologie	1
	Virale lading + serologie	1
	Afname bij moeder en PCR + CD4 dosering bij kind	1
	Niet gepreciseerd	3

Diagnostische schema's ²		
Directe diagnose: bloedafname voor PCR-RNA en DNA proviraal op 3 dagen/1, 3 en 6 maand: 1) als +:→ confirmatie binnen 8 dagen als deze + is: kind is besmet 2) als -: → kind is niet besmet		1
Bij kind < 6 maanden, als positief:		1
- directe diagnose: bepalen van de virale lading (PCR RNA) op plasma in de dagen die volgen op de geboorte (tot 6 maanden) en kwantitatieve PCR voor proviraal DNA uitvoeren		
- indirecte diagnose: altijd 2 technieken zoals bij de volwassene (en 2 sera). Te bevestigen met Western Blot. Opvolgen gedurende 24 maanden. Verdwijnen van de WB banden en negativering van de serologische testen door verdwijnen van de maternele As als het kind niet besmet is		
Antwoorden van de laboratoria die beide stalen als afkomstig van 1 kind beschouwden (cfr. supra)		
S/8693		6
Beiden		1
Geen van beiden		1
Positieve resultaten		1
Niet mogelijk, geen data voor vergelijking van beide stalen		1
Geen antwoord		7
Niet van toepassing		2
Totaal		170

¹ Dit laboratorium verwijst naar de diagnostische strategie weergegeven op <http://www.wiv-isp.be/epidemiologie/EPIEN/AIDS/ARLEN/nCHILD.html>

² Twee labo's hebben een diagnostisch schema geantwoord

6.1.5. Commentaar

De testen die op deze twee serumstalen werden uitgevoerd door de deelnemers stellen weinig problemen. Wanneer dan vermeld wordt dat deze stalen afkomstig zijn van een kind onder de 6 maand, krijgen we echter zeer gevarieerde antwoorden. Eén van de redenen is de onduidelijkheid in de informatie, waarbij men kon veronderstellen dat de afnames bij eenzelfde kind gebeurden, zonder de volgorde of de timing van de stalen te geven. Bij kleine kinderen van een HIV besmette moeder zijn er altijd maternale antistoffen, die tot na 15 maand kunnen aanhouden. De diagnose moet dus beroep doen op andere testen dan de serologische (zie de site van de AIDS referentielaboratoria: <http://www.wiv-isp.be/epidemiology/EPIEN/AIDSEN/ARLEN/nindex.html>) en hiervoor is het nuttig stalen naar een AIDS referentielaboratorium te sturen volgens het schema op de site. De belangrijkste test is het opsporen van proviraal DNA in witte bloedcellen. Hiervoor moet vol bloed op een anticoagulans afgenomen worden, liefst EDTA (citraat kan ook gebruikt worden maar veroorzaakt een zekere staaldilutie en heparine moet vermeden worden want sporen ervan kunnen de polymerase in de polymerase kettingreactie of PCR inhiberen). Een staal, kort na de geboorte laat dikwijls reeds de diagnose toe, maar mag in geen geval afgenomen worden van de navelstreng, wegens een te hoog risico van contaminatie door het bloed van de moeder. Vervolgens doet men afnames op 1 en 3 maand en eventueel ook op 2 en 6. Het is belangrijk een positief resultaat te bekomen op twee onafhankelijke stalen vóór men besluit tot besmetting van het kind. Een kind dat seronegatief geworden is kan met klassieke serologie gevolgd worden indien nodig

Antwoord op de vragen :

- 1) Is het kind besmet bij positieve test? Het antwoord is « nee » of « het is niet mogelijk het uit te maken », want de gebruikte serologische test is niet geschikt en nutteloos. De test kan evengoed positief zijn wegens maternale antistoffen.
- 2) Zijn deze stalen (serum) geschikt voor de diagnose? Deze stalen zijn niet geschikt. Er moet bloed afgenomen worden op EDTA om opsporing van het virale DNA uit te voeren.
- 3) Welk type staal zou u naar een referentielaboratorium versturen? Men stuurt een bloedstaal op EDTA, zoals hierboven uitgelegd. Het AIDS referentielaboratorium zal het proviraal genoom en eventueel het virale RNA opsporen.

Om af te sluiten is het misschien nodig eraan te herinneren dat in ons land, waar de behandeling van de zwangeren toelaat hun viremie meestal op een ondetecteerbaar niveau te brengen, de transmissie van HIV van moeder op kind uiterst zeldzaam geworden is.

P. Goubau, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles, pour les LRS

6.2. Hepatitis B

6.2.1. De stalen

Er werden 2 stalen rondgestuurd: staal S/6624 was een gelyofiliseerd en staal S/5631 was "klaar-voor-gebruik".

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

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

De verwachte resultaten voor HBV waren:

S/5631:

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

S/6624:

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

6.2.2. De deelnemers

171 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria hebben de hepatitis B serologie uitgevoerd.

Ook 2 Franse laboratoria (met de Monolisa kits van Biorad (HBsAg en anti-HBc As) en de Axsym kits van Abbott (anti-HBs As en anti-HBe As)) voerden de hepatitis B serologie uit met correcte resultaten.

Voor staal S/5631 voerden de 171 laboratoria 672 testen uit die als volgt verdeeld waren:

- HBs Ag:	172 testen
- HBs Ag confirmatie:	1 test
- anti-HBs As:	169 testen
- anti-HBc totale As:	164 testen
- IgM anti-HBc:	3 testen
- HBe Ag:	83 testen
- anti-HBe As:	80 testen

1 laboratorium voerde 1 test uit, 5 laboratoria 2 testen, 81 laboratoria 3 testen, 5 laboratoria 4 testen, 78 laboratoria 5 testen en 1 laboratorium 8 testen.

Voor staal S/6624 voerden de 171 laboratoria 738 testen uit die als volgt verdeeld waren.

- HBs Ag:	172 testen
- HBs Ag confirmatie:	7 testen
- anti-HBs As:	170 testen
- anti-HBc totale As:	164 testen
- IgM anti-HBc:	6 testen
- HBe Ag:	112 testen
- anti-HBe As:	107 testen

Eén laboratorium voerde 1 test uit, 4 laboratoria 2 testen, 52 laboratoria 3 testen, 7 laboratoria 4 testen, 100 laboratoria 5 testen, 5 laboratoria 6 testen, 1 laboratorium 7 testen en 1 laboratorium 8 testen.

De combinaties per laboratorium worden in volgende tabel weergegeven.

Tabel 6.2.1. Combinatie van parameters van de hepatitis B serologie

Aantal testen	Uitgevoerde parameters	S/5631	S/6624
1 test	HBs Ag	1	1
2 testen	HBs Ag + HBs As	3	3
	HBs Ag + HBc As	2	1
3 testen		78	49
	HBs Ag + HBs As + HBc As	2	2
	HBs Ag + HBs As + HBc IgM	1	1
4 testen	HBs Ag + HBs As + HBe Ag	3	4
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag	1	3
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBs Ag conf.	1	-
5 testen		77	99
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As	1	1
	HBs Ag + HBs As + HBc IgM + HBe Ag + HBe As		
6 testen		-	2
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As + HBc IgM		
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As + HBs Ag conf.	-	3
7 testen		-	1
	HBs Ag + HBs As + HBc As + HBe Ag + HBe As + HBc IgM + HBs Ag conf.		
8 testen			
	2 HBs Ag + 2 HBs As + 2 HBc As + HBe Ag + HBe As	1	1
Totaal		171	171

6.2.3. Gebruikte reagentia

Tabellen 6.2.2. tot en met 6.2.8. geven in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden voor de verschillende parameters. Niet alle laboratoria bepaalden alle parameters.

Tabel 6.2.2. Reagentia gebruikt voor de bepaling van HBs Ag

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect HBsAg	49	49
	AxSYM HBsAg	23	23
	Prism HBsAg	1	1
Beckman (verdelers Analis)	Unicel DxI HBsAg V3	12	12
	Access HBsAg	8	8
bioMérieux	VIDAS HBs Ag Ultra	12	13
DiaSorin	LIAISON HBsAg	6	6
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg	9	9
Roche	Modular HBsAg II	14	14
	Cobas HBsAg II	7	7
	Elecsys HBsAg	6	5
	Cobas HBsAg	2	2
Siemens	ADVIA Centaur HBsAg	16	16
	Immulite HBsAg	7	7
Totaal		172	172

Tabel 6.2.3. Reagentia gebruikt voor de HBs Ag confirmatie

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect HBsAg Confirmatory	1	2
Beckman (verdelers Analis)	Unicel DxI HBsAg Confirmatory	-	2
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg confirmatory	-	1
Roche	Modular HbsAg Confirmatory	-	2
Totaal		1	7

Tabel 6.2.4. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBs As

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect anti-HBs	47	47
	AxSYM AUSAB	22	22
Beckman (verdelers Analis)	Unicel DxI HBsAb	11	11
	Access HBsAb	6	6
bioMérieux	VIDAS anti-HBST Quick	13	13
Dia.Pro Diagnostic Bioproducts	HBs Ab	1	1
DiaSorin	LIAISON anti-HBs	10	10
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBs	9	9
Roche	Modular anti-HBs	13	14
	Cobas anti-HBs	8	8
	Elecsys anti-HBs	6	6
Siemens	ADVIA Centaur anti-HBs 2	13	13
	Immulite anti-HBs	7	7
	ADVIA Centaur anti-HBs	3	3
Totaal		169	170

Tabel 6.2.5. Reagentia gebruikt voor de bepaling van totale anti-HBc As

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect anti-HBc II	46	46
	AxSYM CORE	21	21
Beckman (verdelers Analis)	Unicel DxI HBcAb	10	10
	Access HBcAb	8	8
bioMérieux	VIDAS anti-HBc Totaal II	16	16
DiaSorin	LIAISON anti-HBc	9	9
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc	9	9
Roche	Modular anti-HBc	13	13
	Cobas anti-HBc	8	8
	Elecsys anti-HBc	5	5
Siemens	ADVIA Centaur HBc Totaal	13	13
	Immolute anti-HBc	6	6
Totaal		164	164

Tabel 6.2.6. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBc IgM

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect anti-HBc IgM	-	1
bioMérieux	VIDAS HBc IgM II	1	1
DiaSorin	LIAISON HBc IgM	-	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc IgM	1	2
Roche	Modular anti-HBc IgM	1	1
Totaal		3	6

Tabel 6.2.7. Reagentia gebruikt voor de bepaling van HBe Ag

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect HBeAg	19	25
	AxSYM HBe 2.0	10	11
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	29	48
DiaSorin	LIAISON HBeAg	9	9
	ETI-EBK PLUS (HBeAg)	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBeAg	2	4
Roche	Modular HBeAg	5	5
	Cobas HBeAg	1	2
	Elecsys HBeAg	1	1
Siemens	ADVIA Centaur HBeAg	6	6
Totaal		83	112

Tabel 6.2.8. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HBe As

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect anti-HBe	21	26
	AxSYM anti-HBe 2.0	9	10
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	25	43
DiaSorin	LIAISON anti-HBe	9	9
	ETI-AB-EBK PLUS (anti-HBe)	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBe	2	4
Roche	Modular anti-HBe	5	5
	Cobas anti-HBe	1	2
	Elecsys anti-HBe	1	1
Siemens	ADVIA Centaur anti-HBe	6	6
Totaal		80	107

6.2.4. Resultaten

6.2.4.1 Staal S/5631

De resultaten die de laboratoria geantwoord hebben voor de verschillende parameters voor staal S/5631 zijn weergegeven in tabel 6.2.9.

Tabel 6.2.9. Resultaten voor HBV voor staal S/5631

	HBs Ag ¹	HBs Ag conf.	HBs As ¹	HBc tot As ¹	HBc IgM	HBe Ag	HBe As
Positief	5	-	2	-	-	-	-
Borderline	1	-	-	-	-	-	-
Negatief	165	1	166	163	3	83	80
Totaal	171	1	168	163	3	83	80

¹ Het laboratorium dat HBsAg, HBsAs en HBcAs met 2 methoden bepaalde, bekwam voor al deze parameters negatieve resultaten met beide methoden.

De positieve en borderline resultaten werden bekomen met volgende kits:

- HBs Ag: VIDAS HBs Ag Ultra (2 labo's, positief), Access HBsAg (1 labo, positief), AxSYM HBsAg (V2) (1 labo, positief), Unicel Dxl HbsAg V3 (1 labo, positief), Cobas HBsAg II (1 labo, borderline)
- HBs As: ADVIA Centaur Anti-HBs 2 (1 labo, positief), LIAISON Anti-HBs (1 labo, positief)

6.2.4.2 Staal S/6624

De resultaten die de laboratoria geantwoord hebben voor de verschillende parameters voor staal S/6624 zijn weergegeven in tabel 6.2.10.

Tabel 6.2.10. Resultaten voor HBV voor staal S/6624

	HBs Ag ¹	HBs Ag conf.	HBs As ¹	HBc tot As ¹	HBc IgM	HBe Ag	HBe As
Positief	171	7	-	162	-	2	105
Borderline	-	-	-	-	-	-	-
Negatief	-	-	169	1	6	110	2
Totaal	171	7	169	163	6	112	107

¹ Het laboratorium dat HBsAg, HBsAs en HBcAs met 2 methoden bepaalden, bekwam voor alle parameters positieve resultaten met beide methoden.

De afwijkende resultaten werden bekomen met verschillende kits:

- HBc As: Access HBc Ab (1 labo, negatief)
- HBe Ag: AxSYM HBe 2.0 (1 labo, positief), LIAISON HBeAg (1 labo, positief)
- HBe As: Architect anti-HBe (1 labo, negatief), LIAISON Anti-HBe (1 labo, negatief)

De afwijkende resultaten bekomen met de LIASION kits voor de HBe Ag en As werden door eenzelfde laboratorium gerapporteerd.

Voor de meest gebruikte kits van de parameters waar een beoordeling van het kwantitatief resultaat relevant is, hebben we, voor zover de laboratoria dit kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabellen 6.2.11. tot en met 6.2.13.

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

Tabel 6.2.11. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor HBsAg voor staal S/6624

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect HBsAg Qualitative (index s/co) ¹	46	1923.69	1455.09	2199.25	≥ 1.0
AxSYM HBsAg (V2) (index s/co)	23	357.5	159.4	454.8	≥ 1.0
Acces HbsAg (index s/co)	8	411.53	337.00	490.37	≥ 1.0
Unicel Dxl HbsAg V3 (index s/co)	12	450.19	413.30	498.06	≥ 1.0
VIDAS HBs Ag Ultra (test value) ²	9	21.58	17.70	29.07	≥ 0.1
Cobas HBsAg II (index)	9	2950	2777	3019	≥ 1.0
Modular HBsAg II (index s/co)	13	2896	2557	3279	≥ 1.0

¹ Tevens antwoordde één laboratorium een index van 166.

² Tevens antwoordde één laboratorium een test value van 6.81, één labo een test value van 8.13 en één labo een test value van 9.00.

We vermeldden verder ook dat :

voor ADVIA Centaur HBsAg, 15 laboratoria een resultaat > 1000 (index) antwoordden

Tabel 6.2.12. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor totale anti HBc As voor staal S/6624

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect anti-HBc II (index s/co)	44	10.97	8.19	12.33	≥ 1.0
AxSYM CORE (index s/co) ¹	20	0.07	0.05	0.10	Waarden in de range 0.000 tot 1.000 worden als "reactief" beschouwd
Acces HbcAb (index s/co)	8	129.68	122.18	163.89	≥ 1.0
Unicel Dxl HBc Ab (index s/co)	10	145.6	132.9	166.1	≥ 1.0
Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc (index)	8	0.04	0.02	0.08	Een resultaat < 1.00 wijst op een "reactief" staal.
Cobas anti-HBc (index)	8	0.004	0	0.01	Stalen met een index ≤ 1.0 worden als "reactief" beschouwd
Modular anti-HBc (index s/co) ²	11	0.004	0.004	0.005	Stalen met een index ≤ 1.0 worden als "reactief" beschouwd

¹ Tevens antwoordde één laboratorium een s/co van 11.6 (interpretatie: positief).

² Tevens antwoordde één laboratorium een index van 0.07 en één laboratorium een index <0.1.

We vermeldden verder ook dat :

- voor VIDAS Anti-HBc Total II 14 laboratoria een test value gelijk aan 0 antwoordden en één laboratorium 54 IU/mL
- voor Liaison anti-HBc 7 laboratoria een index <0.10 antwoordden, één laboratorium een index <0.11 en één laboratorium een index <10
- voor ADVIA Centaur HBc Total 12 laboratoria een index >8 antwoordden.

Tabel 6.2.13. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor HBe As voor staal S/6624

Kit (eenheid)	N labos	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect anti-HBe (index s/co)	25	0.02	0.01	0.06	Stalen met een s/co ≤ 1.0 worden als "reactief" beschouwd
AxSYM anti-HBe 2.0 (index s/co) ¹	9	0.064	0	0.188	Stalen met een s/co ≤ 1.0 worden als "reactief" beschouwd

¹ Tevens antwoordde één laboratorium een index van 0.38.

We vermelden verder ook dat:

- voor LIAISON Anti-HBe 7 laboratoria een index <0.1 antwoordden en 2 laboratoria een index <0.01
- voor VIDAS HBe/anti-HBe 36 laboratoria een test value gelijk aan "0" antwoordden

6.3. HCV

6.3.1. Staal

Zoals reeds vermeld in hoofdstuk 6.2. dienden de HBV en HCV serologie op dezelfde stalen uitgevoerd te worden.

De verwachte resultaten voor HCV waren :

S/5631: HCV: antistoffen positief

S/6624: HCV: antistoffen negatief

6.3.2. De deelnemers

165 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria hebben de anti-HCV antistoffen bepaald. Voor staal S/5631 ontvingen we echter slechts 164 evalueerbare resultaten; één laboratorium antwoordde immers dat het over onvoldoende staal beschikte om de HCV-As te bepalen. Wij willen herhalen dat u, ingeval van onvoldoende hoeveelheid of beschadiging van een staal, in de loop van een enquête steeds een 2^e staal mag vragen.

Ook één firma-laboratorium (met de recomBlot HCV IgG 2.0 van Mikrogen) en 2 buitenlandse laboratoria (met de HCV Version 3.0 ELISA van Ortho Diagnostics (en Innolia HCV Score (Innogenetics) op staal S/5631) en de Monolisa anti-HCV Plus Version 2 van Biorad) bepaalden de anti-HCV antistoffen met correcte resultaten.

Twee laboratoria gebruikten 2 maal dezelfde test: deze werden telkens als 1 bepaling beschouwd. Een aantal laboratoria voerde 2 verschillende testen uit per staal. Onderstaande tabel geeft het aantal uitgevoerde testen per staal weer.

Tabel 6.3.1. Aantal uitgevoerde bepalingen van totale anti-HCV antistoffen per staal

Staal	1 test	2 testen	Totaal
S/5631	154	10	164
S/6624	163	2	165

Er werden dus 174 testen uitgevoerd op staal S/5631 en 167 testen op staal S/6624.

De aard van de uitgevoerde testen wordt weergegeven in tabel 6.3.2.

Tabel 6.3.2. Aard van de uitgevoerde HCV testen per staal weergegeven in functie van het aantal laboratoria.

Staal	1 test		2 testen		Totaal
	Elisa	Elisa + Elisa	Elisa + Blot	Elisa + LIA ¹	
S/5631	154	4	4	2	164
S/6624	163	2	-	-	165

¹ LIA = Line ImmunoAssay

6.3.3. Gebruikte reagentia

L Tabel 6.3.3. geeft in aantal weer welke reagentia door de deelnemers gebruikt werden :

Tabel 6.3.3. Reagentia gebruikt voor de bepaling van anti-HCV antistoffen.

Fabrikant	Reagens	S/5631	S/6624
Abbott	Architect HCV	51	51
	AxSYM HCV 3.0	23	23
	IMx HCV 3.0	1	1
	PRISM HCV	1	1
BioRad	Access HCV Ab Plus op toestel Unicel Dxl 800 ¹	16	16
	Access HCV Ab Plus op toestel Access ¹	7	7
	Monolisa Anti-HCV Plus Version 2	2	1
	DeciScan HCV Plus	1	-
Innogenetics	Innotest HCV Ab IV	3	2
	Innolia HCV score	2	-
Mikrogen (verdelers Euribel)	recomBlot HCV IgG 2.0	1	-
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HCV	11	12
	HCV version 3.0 Elisa	4	4
	Chiron RIBA HCV 3.0 SIA	2	-
Roche	Modular anti-HCV	12	12
	Cobas e anti-HCV	11	11
	Elecsys anti-HCV	6	6
Siemens	ADVIA Centaur HCV	20	20
Totaal		174	167

¹ Deze beide toestellen worden door de firma Analis Beckman gecommmercialiseerd

6.3.4. Resultaten

6.3.4.1. Staal S/5631

164 laboratoria bekwamen een positief resultaat voor alle gebruikte methoden. Eén laboratorium bekwam een positief resultaat met één methode en een borderline met een andere methode.

Voor de meest gebruikte methoden waarbij het kwantitatieve resultaat geantwoord werd, hebben we minimum, maximum en mediaan bepaald. Deze gegevens worden weergegeven in tabel 6.3.4. Voor de kit ADVIA Centaur HCV (Siemens) hebben 19 laboratoria het resultaat > 11.0 geantwoord.

Tabel 6.3.4. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor HCV-antistoffen voor S/5631 voor de meest gebruikte kits (de resultaten worden telkens uitgedrukt in index (sample/cut-off)).

Fabrikant	Reagens	Aantal labo's	Mediaan	Maximum	Minimum	Cut-off
Abbott	Architect HCV ¹	48	12.91	11.06	14.42	≥ 1.0
	AxSYM HCV 3.0	23	43.93	35.39	60.49	≥ 1.0
BioRad	Access HCV Ab Plus op toestel Unicel	16	9.43	8.42	12.0	≥ 1.0
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HCV ²	10	27.71	25.10	29.50	≥ 1.0
Roche	Cobas e anti-HCV ³	9	539.3	284.4	699.7	≥ 1.0
	Modular anti-HCV	12	505.2	322.2	696.7	≥ 1.0

¹ Tevens antwoordde 1 laboratorium een index van 40.17

² Tevens antwoordde 1 laboratorium een index van 47.58

³ Tevens antwoordde 1 laboratorium een OD van 905

6.3.4.2. Staal S/6624

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat (laboratoria die 2 methoden gebruikten, bekwamen met beide een negatief resultaat).

6.4. Interpretaties voor stalen S/5631 en S/6624

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

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

Onderstaande analyse heeft enkel betrekking op de Belgische en Luxemburgse laboratoria voor klinische biologie (cfr. voorgaande hoofdstukken).

171 laboratoria voerden de testen voor HBV- en/of HCV-serologie uit: 164 laboratoria beide serologieën op staal S/5631 en 165 laboratoria beide serologieën op staal S/6624 (één laboratorium verklaarde onvoldoende staal te hebben voor de bepaling van HCV op S/5631). Zeven laboratoria voerden enkel de HBV-serologie uit op staal S/5631 en zes op staal S/6624.

169 laboratoria zonden het antwoordformulier van de interpretaties terug.

Daarnaast bleken de interpretaties van één laboratorium voor beide stalen (bepaling van HBV en HCV) en van een ander laboratorium voor staal S/5631 (enkel bepaling van HBV) niet bruikbaar in de analyse van de interpretaties (gebruik van niet bestaande codes of codes die niet correspondeerden met de gebruikte testen).

Tevens antwoordde één laboratorium geen interpretatie te kunnen geven aangezien zij enkel HBs Ag uitvoeren en de overige testen doorsturen.

In onderstaande analyse zijn dus uiteindelijk de interpretaties van 166 laboratoria (5 HBV en 161 HBV + HCV) verwerkt voor S/5631 en van 167 laboratoria (5 HBV en 162 HBV + HCV) voor S/6624.

De verwachte interpretaties waren:

S/5631 : “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken” (code 08)

S/6624 : “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” (code 01)

6.4.1. Staal S/5631

6.4.1.1. De laboratoria die enkel de HBV-interpretatie antwoordden

Een overzicht hiervan wordt in tabel 6.4.1. gegeven:

Tabel 6.4.1. Interpretatie voor staal S/5631 (HBV alleen)

Interpretatie	N labo's
Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus (code 12)	5
Totaal	5

Onder "opmerkingen" vermeldden 4 laboratoria dat een bevestiging niet nodig is en één laboratorium dat een bevestiging wenselijk is door de bepaling van anti-HBc As (labo dat enkel HBsAg en anti-HBs As uitvoert).

6.4.1.2. De laboratoria die de HBV- en HCV-interpretatie antwoordden

6.4.1.2.1. Eigenlijke interpretatie

Voor staal S/5631 opteerde de meerderheid van de laboratoria voor de interpretatie "Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken" (code 08). Enkele verkozen een andere van de voorgestelde interpretaties. Nog anderen stelden een eigen interpretatie voor.

Een overzicht van de interpretaties wordt in onderstaande tabel 6.:

Tabel 6.4.2. Interpretatie voor staal S/5631 (HBV en HCV).

Interpretatie	N labo's
Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken (code 08)	148
Geen evidentie voor HBV of immuniteit voor HBV. Serologisch profiel van een HCV-infectie ¹	1
Geen evidentie voor HBV-infectie of immuniteit voor HBV. Positief voor HCV-infectie ²	1
Geen evidentie voor HBV infectie. HCV-infectie dient bevestigd te worden. ³	1
Positiviteit van het HBs Ag niet bevestigd door neutralisatietest (onvoldoende hoeveelheid staal). Infectie door HCV dient bevestigd te worden door bijkomende testen (PCR), aangezien de RIBA-HCV positief is. ⁴	1
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken (code 02). ⁵	5
Immuniteit na hepatitis B vaccinatie; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken (code 04). ⁶	2
Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; er is evenmin evidentie voor hepatitis C virus infectie (code 07) ⁷	2
Totaal	161

¹ Antwoord gegeven door een laboratorium dat de HCV-As bevestigde met de Inno-Lia HCV score.

² Antwoord gegeven door een laboratorium dat de HCV-As bepaalde met een ELISA-techniek en een hoge ratio bekam.

³ Antwoord gegeven door een laboratorium dat negatieve resultaten voor HBs Ag en HBc As bekam (en een positief voor de HCV-As).

⁴ Antwoord gegeven door een laboratorium dat volgende resultaten bekam voor HBV: HBs Ag: +; HBs As: -; HBc As: -, HBe Ag: -; HBe As: -.

⁵ Vier van deze laboratoria kwamen een positief resultaat voor HBs Ag en negatieve voor HBs As en HBc As; het vijfde laboratorium kwam een borderline resultaat voor HBs Ag en negatieve voor HBs As, HBc As, HBe Ag en HBe As.

⁶ Deze beide laboratoria kwamen een positief resultaat voor HBs As en negatieve voor HBs Ag, HBc As, HBe Ag en HBe As.

⁷ Deze beide laboratoria kwamen een positief resultaat voor de HCV-As. Aangezien zij beiden als bijkomende testen HCV PCR voorstelden, hebben zij mogelijk de verkeerde code ingevuld bij de interpretatie.

6.4.1.2.2. Opmerkingen bij de interpretatiecode 8

140 laboratoria gaven bij het verwachte antwoord “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken” een opmerking. Tabel 6.4.3. geeft deze opmerkingen weer.

Tabel 6.4.3. Opmerkingen voor staal S/5631 gegeven door de laboratoria die de interpretatie “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken” gaven.

Opmerking	N labo's
Een bevestiging is gewenst door complementaire test(en)	128
Een bevestiging is gewenst door een nieuwe afname	5
Een bevestiging is gewenst door complementaire test(en) en door een nieuwe afname	4
Een bevestiging is niet nodig	3
Totaal	140

6.4.1.2.3. Bijkomende testen bij interpretatiecode 8

Tabel 6.4.4. geeft weer welke complementaire testen de laboratoria voorstelden.

Tabel 6.4.4. Complementaire testen voorgesteld door de laboratoria die de interpretatie “Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken” voor staal S/5631 gaven

Test	N labo's
HCV PCR	81
Kwalitatieve HCV PCR	5
HCV PCR + HCV typering	4
HCV PCR + blot (immunoblot of Western blot)	12
HCV PCR + blot + andere ELISA	2
HCV PCR + dosering transaminasen	2
HCV PCR + eventueel andere serologische testen	1
HCV PCR + klinisch bilan	1
HCV PCR of Inno-Lia + vraag voor nieuwe afname ter exclusie van staalverwisseling	1
Virale lading in geval een behandeling gepland wordt	1
HCV DNA	1
Anti-HCV blot	1
Western blot	1
Anti-HCV blot; afhankelijk van het resultaat HCV PCR	1
1) bevestiging van aHCV door 2e complementaire techniek vb. ELISA Biorad of immunoblot 2) opzoeken van de aanwezigheid van HCV-RNA via PCR	1
Inno-Lia HCV	1
HCV confirmatie	3
HCV confirmatie; indien positief HCV-RNA	2
HCV confirmatie met andere methode	2
HCV confirmatie met andere methode + immunoblot	1
HCV confirmatie + PCR + typering	2
HCV confirmatie door RIBA test	1
HCV confirmatie serologie, gezien zwangerschap (voorgeschiedenis?), zo serologie +, bepalen viral load	1
Ondanks een hoge positieve index s/co voor HCV (positieve screening) is een kwalitatieve bepaling van het virale RNA gewenst. Ingeval deze positief is, heeft men een bevestiging van de positieve serologie, alsook een bevestiging van de infectieuze status (aanwezige infectie en niet enkel een serologisch litteken). Andere biologische analyses kunnen nuttig zijn om de ernst te evalueren: AST/ALT, bilirubine, albumine, bloedplaatjes en genotype.	1
Niet vermeld welke bijkomende testen	3
Totaal	132

6.4.2. Staal S/6624

6.4.2.1. De laboratoria die enkel de HBV-interpretatie antwoordden

Een overzicht hiervan wordt in tabel 6.4.5. gegeven:

Tabel 6.4.5. Interpretatie voor staal S/6624 (HBV alleen)

Interpretatie	N labo's
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus (code 9)	5
Totaal	5

Onder "opmerkingen" vermeldden 3 laboratoria dat een bevestiging niet nodig is, één laboratorium dat bevestiging wenselijk is door een nieuwe afname (om na te gaan of het HBsAg zich negatieveert) en één laboratorium dat een bevestiging wenselijk is door de bepaling van anti-HBc IgM.

6.4.1.2. De laboratoria die de HBV- en HCV-interpretatie antwoordden

6.4.1.2.1. Eigenlijke interpretatie

Voor staal S/6624 koos een meerderheid van de laboratoria voor de interpretatie "Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie" (code 01). Twee laboratoria verkozen een andere van de voorgestelde interpretaties en één laboratorium stelde een eigen interpretatie voor.

Een overzicht van de interpretaties wordt in onderstaande tabel 6.4.6. weergegeven:

Tabel 6.4.6. Interpretatie voor staal S/6624 (HBV en BCV).

Interpretatie	N labo's
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie (code 01)	159
Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken (code 02) ¹	2
Ofwel acute fase van hepatitis B op het einde van de evolutie, ofwel chronisch drager (aanwezigheid HBs Ag > 6 maanden) ²	1
Totaal	162

¹ Deze beide laboratoria bekwamen desalniettemin een negatief resultaat voor de HCV-As.

² Antwoord gegeven door een laboratorium dat volgende resultaten bekwam: HBs Ag: +, HBs As: -, HBc As: +, HBe Ag: -, HBe As: + (en HCV As: -).

6.4.2.2.2. Opmerkingen bij de interpretatiecode 1

141 laboratoria gaven bij het verwachte antwoord “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” een opmerking. Tabel 6.4.7. geeft deze opmerkingen weer.

Tabel 6.4.7. Opmerkingen voor staal S/6624 gegeven door de laboratoria die de interpretatie “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” gaven

Opmerking	N labo's
Een bevestiging is niet nodig	63
Een bevestiging is gewenst door complementaire test(en)	45
Een bevestiging is gewenst door een nieuwe afname	18
Een bevestiging is gewenst door complementaire test(en) en door een nieuwe afname	5
HBV serologie opvolgen om evolutie te volgen (verdwijnen HBsAg en verschijnen HBsAs)	4
HBsAg opvolgen om evolutie van chronisch dragerschap uit te sluiten (6 md.)	1
Na de bevalling het verdwijnen van de chroniciteit en het verschijnen van HBs As nakijken	1
Opvolging	1
Klinisch bilan en eventueel PCR HBV	1
Kwantitatieve bepaling van het virale DNA bij chronische dragers van het HBsAg	1
In kader van een toevallige vondst van de HBV-infectie: →follow-up (min. 1 bepaling om belang van infectie te kennen) van virale lading om patiënte te counselen bij gastro-enteroloog (eventueel chronisch actieve HBV die dient gevolgd te worden)	1
Totaal	141

6.4.2.2.3. Bijkomende testen bij interpretatiecode 1

Tabel 6.4.8. geeft weer welke complementaire testen de laboratoria voorstelden.

Tabel 6.4.8. Complementaire testen voorgesteld door de laboratoria die de interpretatie “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie” voor staal S/6624 gaven

Test	N labo's
PCR HBV	12
PCR HBV + HBe Ag	1
PCR HBV + HBe serologie	1
PCR HBV + transaminasen	1
PCR HBV + eventueel andere serologische testen	1
PCR HBV + levertesten (ALT)	1
PCR HBV voor opsporen van precore mutant + transaminasen	1
PCR HBV voor opsporen van precore mutant	1
PCR HBV indien transaminasen	1
Hbe Ag en anti-Hbe As	5
Hbe Ag en anti-Hbe As, PCR HBV	7
Hbe Ag en anti-Hbe As, anti-HBc As, PCR HBV	1
Hbe Ag en anti-Hbe As, transaminasen	1
Hbe Ag; opvolgstaal	1
HBe Ag (eventueel HBs As opsporen op een 2e afname)	1
HBs Ag confirmatie	4
HBs Ag confirmatie + HBc IgM	1
HBs Ag confirmatie + HBc IgM + HBV DNA voor controleren of chronisch replicerende HBV	1
HBs Ag confirmatie + opsporen HBV virus	1
HBs Ag confirmatie, die gebeurd is en positief is	1
Kliniek + confirmatie en anti-HBc, anti-Hbe	1
Controle HBV virus	1
Opvolgen HBs As na één maand	1
Serologisch profiel dat kan overeen komen met een chronisch actieve hepatitis met « precore » mutant of met een chronische hepatitis bij een asymptomatische carrier. Een kwantitatieve bepaling van de virale lading aan HBV is nuttig want er bestaan drempels voor klinisch belang. Een controle na 6 maanden van het HBs Ag en de HBs As is nuttig. Bepaling van de transaminasen (GOT/GPT).	1
PCR HCV	1
Niet vermeld welke bijkomende testen	1
Totaal	50

We vermelden verder dat:

- één laboratorium dat een nieuwe afname aanraadde, hierbij vermeldde dat indien HBsAg > 6 maanden aanwezig: chronische HBV carrier
- één laboratorium dat aangaf dat er geen bevestiging nodig was, vermeldde zelf al een bevestiging van het HBsAg uitgevoerd te hebben

6.5. Bespreking van de resultaten van de enquête

Deze beide stalen werden verstuurd met als klinische informatie “screening tijdens de zwangerschap”.

Staal S/5631

Zowel de analytische bepalingen als interpretaties stelden geen noemenswaardige problemen voor dit staal positief voor antistoffen tegen HCV en negatief voor HBsAg, HBsAs, HBcAs. Het dient vermeld te worden dat HBeAs en HBeAg niet hoeven bepaald te worden bij HBsAg-negativiteit. De te verkiezen interpretatie “geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken” werd gegeven door 92% (148 van 161) laboratoria die hun enquêteformulier terug hebben gestuurd voor de gecombineerde interpretatie van HBV en HCV serologie. Ondanks het feit dat de gekozen interpretaties van de 5 laboratoria die code 02 “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken”, 2 laboratoria die code 04 “Immuniteit na hepatitis B vaccinatie; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken” en 1 laboratorium met eigen interpretatie “Positiviteit van het HBsAg niet bevestigd door neutralisatietest (onvoldoende hoeveelheid staal). Infectie door HCV dient bevestigd te worden door bijkomende testen (PCR), aangezien de RIBA-HCV positief is” overeenkwamen met door hen bevonden resultaten op dit staal, zijn de analytische bevindingen die positiviteit voor HBsAg of HBsAs op dit staal gaven niet correct.

De overgrote meerderheid van laboratoria die de correcte interpretatie hebben gebruikt, kozen voor opmerkingen (95%, 140 van 148 laboratoria) die allemaal de bijkomende bevestiging van positieve HCV serologie behandelen. Deze opmerkingen dienen geïnterpreteerd te worden binnen een gevalideerd protocol in het bepaalde laboratorium: zowel HCV PCR als andere EIA of RIBA of LIA of immunoblotting en zelfs geen bevestiging kunnen als correcte complementaire testen gezien worden. Het dient vermeld te worden dat internationaal erkende protocols wel bevestiging van positieve HCV serologie door serologische of moleculair biologische technieken aanbevelen (NHS, CDC). Kwantitatieve bepaling van HCV RNA en HCV genotypering zijn niet noodzakelijk als bevestiging van positieve HCV serologie; HCV DNA vormt een incorrect antwoord gezien HCV een RNA-bevattend virus is.

Staal S/6624

Consistent met de bevindingen van het vorige staal, vertoonden ook hier zowel de analytische bepalingen als interpretaties geen noemenswaardige problemen: 100% (171 van 171) en 99% (162 van 163) van laboratoria gaven verwacht positieve resultaten voor HBsAg en HBcAs respectievelijk en 100 % (169 van 169) en 100% (165 van 165) van laboratoria gaven verwacht negatieve resultaten voor HBsAs en HCV antistoffen respectievelijk. In tegenstelling met het vorige staal, is het op dit HBsAg-positieve staal belangrijk om hepatitis B e-markers te bepalen gezien in de klinische situatie van de zwangerschapsscreening de status van e-markers gaat bepalend zijn of de pasgeborene naast vaccin ook immunoglobulines nodig heeft. De overgrote

meerderheid (98%, 159 van 162) van de laboratoria hebben voor de interpretatie een code 01 "Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie» gekozen. Negatieve resultaten voor HCV antistoffen hoeven niet bevestigd te worden daardoor kan code 02 "Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; de mogelijkheid van een hepatitis C virus infectie dient bevestigd te worden via bijkomende onderzoeken" niet als correcte interpretatie kan beschouwd worden. De overgrote meerderheid van laboratoria (87%, 141 van 162) kozen voor opmerkingen die de bijkomende bevestiging van positieve HBsAg of klinische, serologische en eventueel moleculairdiagnostische opvolging voorstellen. Deze opmerkingen dienen geïnterpreteerd te worden binnen een globaal pakket van uitgevoerde serologische testen en gevalideerde testalgoritmes in het bepaalde laboratorium: zowel nieuwe staalname voor HBsAg bepaling als HBsAg confirmatie en zelfs geen bevestiging van HBsAg positiviteit kunnen als correcte opmerkingen in dit licht gezien worden. Het dient vermeld te worden dat met het vooruitzicht op de correcte postnatale opvolging van pasgeborene, HBsAg bevestiging en hepatitis e-markers de voorkeur genieten en HBV virale lading en opsporing van precoremnanten bieden in deze klinische situatie geen extra waarde.

Elizaveta Padalko, UZ Gent

Referenties

1. KCE Reports 6A: Nationale Richtlijn Prenatale Zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. 2^{de} editie (21 nov 2006; 1^{ste} editie 24 dec 2004) http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5272&CREF=5346
2. NHS NSM – Investigation of Hepatitis C infection by antibody testing or combined antigen/antibody assay.
<http://www.hpa-standardmethods.org.uk/documents/vsop/pdf/vsop5.pdf>
3. CDC DVH - HCV Laboratory Testing for Health Professionals.
<http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/LabTesting.htm>