

**WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT VOLKSGEZONDHEID  
KWALITEIT VAN MEDISCHE LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE  
COMITE VAN DESKUNDIGEN**

**GLOBAL RAPPORT**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR  
ANALYSEN KLINISCHE BIOLOGIE**

**MICRO/SERO/PARA**

**ENQUETE 2012/01**

**DIT RAPPORT WORDT NIET MEER VERSTUURD MET DE POST**

**Microbiologie**

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Escherichia coli*  
*Salmonella typhimurium*

**Parasitologie**

*Plasmodium falciparum*  
*Plasmodium ovale*

**Serologie**

Toxoplasma  
Syfilis

**Informatie betreffende medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek**

**WIV-12/01/Micro/Sero/Para/86**

Dienst Kwaliteit van medische laboratoria  
J. Wytmanstraat, 14  
1050 Brussel | België

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

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:

[http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external\\_quality/rapports/ nl/rapports\\_annee.htm](http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/ nl/rapports_annee.htm)

© Institut Scientifique de Santé Publique | Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2010.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van het WIV-

## I. Algemene bemerkingen

---

Voor de 1<sup>e</sup> evaluatie van het jaar 2012 (enquête 2012/1) werd volgend materiaal verzonden op 16 januari 2012.

**1.1 Vier gelyofiliseerde monsters** voor identificatie.

Voor 3 monsters werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd.

**1.2 Twee bloeduitstrijkjes** voor parasitologisch onderzoek.

**1.3 Vier plasmamonsters** voor de serologie van **toxoplasma** en **syfilis**.

### AANTAL LABORATORIA DEELNEMERS

Het aantal laboratoria evalueerbare antwoordbulletins bedroeg:

1. Voor identificatie en antibiogram:	164
2. Voor parasitologie:	172
3. Voor de serologie	
Toxoplasma:	157
Syfilis:	156

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

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

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

Bacteriologie:

[http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external\\_quality/\\_nl/microbiologie.htm](http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/_nl/microbiologie.htm)

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

Parasitologie:

[http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external\\_quality/\\_nl/parasitologie.htm](http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/_nl/parasitologie.htm)

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

Infectieuze serologie:

[http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external\\_quality/\\_nl/inf\\_serologie.htm](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/5647** *Staphylococcus aureus*

Wij verwijzen naar de rapporten van voorgaande enquêtes; de 3 laatste waren: 2009/3 (M/7570), 2008/3 (M/4008), 2007/3 (M/7758).

## 2.2. Cultuur M/11283 *S pneumoniae*

De identificatie van deze stam stelde geen problemen aangezien 98.8% van de 164 laboratoria een correct resultaat voor de identificatie rapporteerden.

De resistentie tegen macroliden werd ook door een zeer grote meerderheid van de laboratoria vastgesteld. Voor tetracycline of doxycycline, waartegen de stam wel degelijk resistent was, rapporteerden 9 en 18 laboratoria respectievelijk 'intermediair gevoelig' en 'gevoelig'. De gevoeligheid voor fluorochinolones (levofloxacin of moxifloxacin) werd ook door een grote meerderheid van de laboratoria correct vastgesteld.

Tabel 1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*). (tabel 4.2.1 uit verslag WIV)

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	S/I	S/R	I	I/R	R	*
Penicilline	S	162	26 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>	3 <sup>3</sup>	33 <sup>4</sup>	1 <sup>5</sup>	89 <sup>6</sup>	8 <sup>7</sup>
Azithromycine <sup>8</sup>	R	1	-	-	-	-	-	1	-
Clarithromycine <sup>9</sup>	R	2	-	-	-	-	-	2	-
Erythromycine	R	160	-	-	-	-	-	160	-
Doxycycline <sup>10</sup>		11	5	-	-	4	-	2	-
Tetracycline	R	131	13	-	-	5	-	112	1 <sup>11</sup>
Levofloxacin	S	114	112 <sup>12</sup>	-	-	1	-	1	-
Moxifloxacin	S	125	124	-	-	-	-	1	-

<sup>1</sup> Drie laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- opmerking voor clinicus: bij pneumonie kan deze stam als gevoelig worden beschouwd bij een dosis penicilline van 6 x 2.4 g/d
- Breekpunten penicilline (E-test) afhankelijk van dosering: gebruikt breekpunt is dit bij dosering van 2,4g x 4 of 1,2 x6

interpretatie voor parenterale penicilline

<sup>2</sup> Deze beide laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- bij gebruik van penicilline dosis 2.4gx6: isolaat met MIC ≤2 µg/ml = gevoelig
- I als perorale behandeling, S als parenterale behandeling

<sup>3</sup> Deze drie laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- twee laboratoria: R als perorale behandeling, S als parenterale behandeling
- één laboratorium: R als meningitis, S als niet-meningitis

<sup>4</sup> Twee laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- bij pneumonie kan een MIC ≤2 als gevoelig worden aanzien bij een dosis van 2.4g x 6
- Stam is gevoelig aan penicilline in hoge dosis in geval van pneumonie

<sup>5</sup> Dit laboratorium verzag dit antwoord van de opmerking: R als perorale behandeling, I als parenterale behandeling.

<sup>6</sup> Drie laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- E-test noodzakelijk (labo voerde enkel diskdiffusie uit)
- resistent aan hoge doses penicilline (MIC penicilline = 2 mg/l; MIC cefotaxime = 0.75 mg/l) als meningitis: aan cefotaxime (300 mg/kg/dag) of ceftriaxon (100 mg/kg/dag) vancomycine (60 mg/kg/dag) associëren

<sup>7</sup> Vier laboratoria, die enkel diskdiffusie uitvoerden, vermeldten dat een MIC- bepaling noodzakelijk is. Vier andere laboratoria gaven een opmerking:

- MIC penicilline = 2 mg/L. Als penicilline parenteraal toegediend wordt, is de stam gevoelig; als penicilline peroraal toegediend wordt, is de stam resistent
- Voor pneumonie MIC ≤2 mg/L = S indien hoge dosis penicilline gebruikt wordt. Voor meningitis MIC 0,06 = R
- In functie van dosis = pneumonie 2,7gx 4 of 1,2 x 6 isolaten met MIC ≤1 : S
- oxa 1 R →MIC amoxicilline 4 µg/ml→ stam met verminderde gevoeligheid : behandelen met hoge dosis

<sup>8</sup> Een laboratorium heeft de gevoeligheid voor azithromycine in plaats van voor erythromycine bepaald.

<sup>9</sup> Twee laboratoria hebben de gevoeligheid voor clarithromycine in plaats van voor erythromycine bepaald.

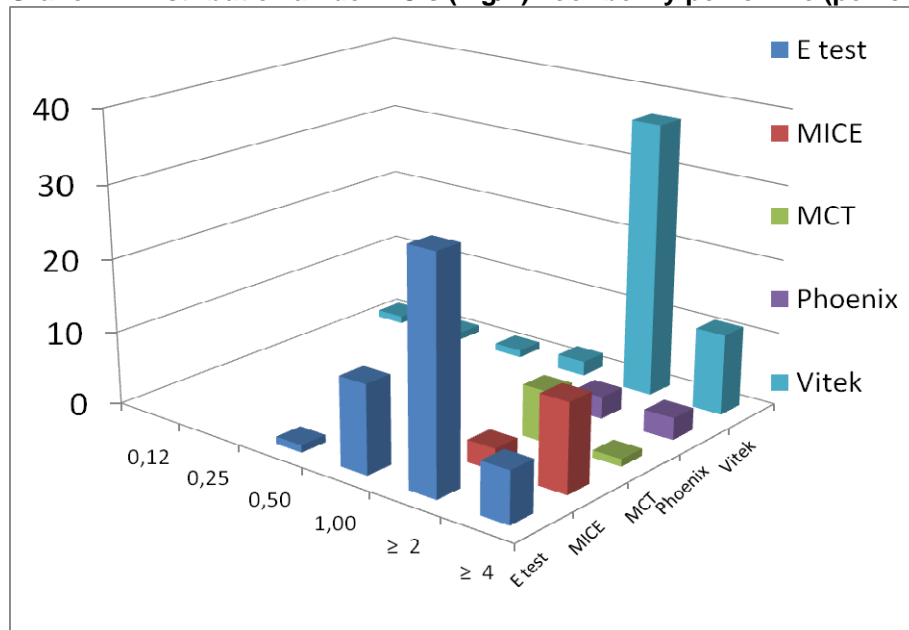
<sup>10</sup> Elf laboratoria hebben de gevoeligheid voor doxycycline in plaats van voor tetracycline bepaald.

<sup>11</sup> Een laboratorium verstreekte het antwoord: "Discordante tetracycline tussen Vitek2 ("R") en diskdiffusie ("S"): doorsturen naar referentielab indien nodig".

<sup>12</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Rosco beveelt aan een reserve in te bouwen "stam met risico op mutatie en resistentie aan fluoroquinolones " voor de stammen die S ( $\phi \geq 18$  mm) zijn maar met een diameter < 20 mm."

Voor de resultaten van benzylpenicilline is de evaluatie echter heel wat complexer. De onderstaande grafiek 1 geeft een overzicht van de MIC waarden die afhankelijk van de gebruikte methode werden gerapporteerd. De gemeten MIC-waarden vallen goed mee, de interpretatie van deze resultaten (tabel 1) is echter heel minder eensluidend. Dit is ongetwijfeld het gevolg van een reeds lang gekende paradox (1) tussen gemeten MIC-waarden voor pneumokokken, gebaseerd op MIC-distributies, en klinische resultaten bij de behandeling van pneumokokken infecties. Dit heeft geleid tot de zogenaamde PK/PD breekpunten, die de laatste jaren meer en meer ingang kregen zowel in de CLSI als de EUCAST norm (tabel 2). De oude breekpunten correleren goed met de outcome bij meningitis maar zijn te streng voor luchtwegeninfecties. Het feit dat de meerderheid van de gebruikers van de grootste groep (Vitek2 met de oude kaart AST GP68) waarden boven de 2 mg/L niet kan meten (zie verder) resulteert in deze eigenaardige grafiek ( $\geq 2$  mg/L en  $\geq 4$  mg/L). Anderzijds stellen we vast dat de meest vermelde MIC-waarde 2 mg/L is (46 x, zie commentaren bij grafiek 1). Met de E-test (n=51) vinden 31 laboratoria (61 %) een MIC waarde van 1.5 of 2 mg/L. Met de MICE-methode (3 x 2mg/L, 9 x 4mg/L en 2 x 8 mg/L), de Phoenix (3 x 2mg/L en 3 x 4mg/L) en ook met de Vitek2 met de nieuwe Vitek-2 kaart AST-ST01 (1 x 2 mg/L en 9 x 4mg/L) worden iets hogere MIC-waarden gemeten (voornamelijk 4 mg/L of één dilutie hoger). We mogen dan ook aannemen dat de meest waarschijnlijke MIC 2 tot 4 mg/L bedraagt. De metingen met de verschillende methodes verdelen zich hoofdzakelijk over drie diluties, 1 mg/L (14x), 2 mg/L (46x) en 4 mg/L (27x) wat zeer aanvaardbaar en in overeenkomst is met eerdere bevindingen (4, 5). Geen enkele van de gebruikte methodes wordt aanzien als een referentiemethode en deze methodes extrapoleren of berekenen de MIC-waarde maar meten ze meestal niet als dusdanig (zie verder voor bv de Vitek2).

**Grafiek 1: Distributie van de MIC's (mg/L) voor benzylpenicilline (penicilline-G)**



### Commentaren bij grafiek 1

≥ 2 mg/L zijnde 35 x ≥ 2 mg/L (op Vitek2 wegens de beperkte range van de kaart AST-GP68) en 46 x 2 mg/L (afgerond naar macht van het getal 2); totaal 81.

≥ 4 zijnde 2 x ≥ 4 mg/L (1 MICE en 1 Vitek2), 27 x 4mg/L, 2 x 8mg/L, 1 x 16mg/L en 2 x ≥ 30 mg/L; totaal 34.

Deze stam werd geïsoleerd uit het sputum van een COPD patiënt. Voor de interpretatie van de bekomen MIC-waarden moet men bijgevolg de criteria gebruiken van “non-meningitis” isolaten. In onderstaande tabel 2 worden de richtlijnen anno 2012 van CLSI (2) en EUCAST (3) weergegeven. De breekpuntconcentraties voor meningitis isolaten wijzigden niet. Het lijkt aangewezen om de commentaren vermeld in de CLSI of EUCAST naast het resultaat te rapporteren.

Tabel 2 : Breekpunten voor penicilline G (mg/L)

Norm		S	I	R	Commentaren
CLSI 2012	meningitis	≤ 0.06		≥ 0.12	A
	non meningitis	≤ 2	4	≥ 8	B
EUCAST 2012	oral (penicillin V)	≤ 0.06	0.12 - 1	≥ 2	
	meningitis	≤ 0.06		≥ 0.12	
	non meningitis	≤ 0.06	0.12 - 2	≥ 4	C

### Commentaren bij tabel 2

- Ten minste 3 miljoen IE eenheden om de vier uren voor een volwassene met een normale nierfunctie (2).
- Ten minste 2 miljoen IE eenheden om de vier uren voor een volwassene met een normale nierfunctie (12 miljoen IE per 24 u) voor stammen met een MIC ≤ 2 mg/L. Voor stammen met een MIC van 4 mg/L 18 tot 24 miljoen IE per 24 u) (2).
- Bij pneumonie vereisen stammen met een MIC ≤ 0.5 mg/L 1.2 g x 4 penicilline-G.  
Bij pneumonie vereisen stammen met een MIC ≤ 1 mg/L 2.4 g x 4 of 1.2 g x 6 penicilline-G.  
Bij pneumonie vereisen stammen met een MIC ≤ 2 mg/L 2.4 g x 6 g penicilline-G.

De oude Vitek2 kaart (AST GP68) werd speciaal ontworpen voor de gevoeligheidsbepaling van *Streptococcus pneumoniae* en gebruikt vier concentraties penicilline G (0.03, 0.06, 0.25 en 0.5 mg/L) waarmee dan afgeleide MIC waarden berekend worden met als bovenste grens ≥ 2 mg/L. Dit betekent dat deze kaart met de huidige CLSI-methode (tabel 2) enkel bruikbaar is voor meningitis en de orale vorm van penicilline (penicilline-V) en met de huidige EUCAST-norm enkel bruikbaar is voor meningitis en voor niet meningitis tot een MIC van 1 mg/L omdat voor een MIC van 2 mg/L een meetbereik tot 4 mg/L vereist is. 35 van de 53 Vitek2 gebruikers rapporteerden voor penicilline een MIC resultaat ≥ 2 mg/L, wat volgens de huidige CLSI norm voor niet meningitisstammen zowel gevoelig (≤ 2 mg/L), intermediair (4 mg/L) als resistent (≥ 8 mg/L) kan zijn bij parenterale toediening (afhankelijk van de reële MIC en de gebruikte dosis) en bij orale penicilline (penicilline V) resistent is. De nieuwe Vitek2 kaart voor streptokokken AST-ST01 (meetbereik tot ≥ 8 mg/L) is daarentegen wel geschikt voor beide normen. E-Test gebruikers die wel het onderscheid kunnen maken tussen een stam met een MIC waarde van 2 mg/L en stammen met hogere MIC waarden maakten geregeld fouten bij de interpretatie van de klinische breekpunten. Van de 31 laboratoria die met E-Test een resultaat van 1.5 of 2 mg/L bekwamen, waren er 9 (29 %) die de stam als resistent catalogeerden, wat in tegenspraak is met zowel CLSI (tenzij voor orale penicilline-V) als EUCAST voor niet meningitis stammen.

Zowel volgens EUCAST en CLSI (zie tabel 2) kunnen patiënten met invasieve pneumokokkeninfecties die geen meningitis hebben perfect met penicilline behandeld worden zolang de MIC  $\leq$  2 mg/L is. Dat de klinische breekpuntconcentraties vermoedelijk minder goed gekend zijn door een aantal laboratoria blijkt ook uit een aantal niet relevante interpretaties zoals I/S (2x), S/R (2x) of geen resultaat (3 x).

De veranderingen van de CLSI-norm voor de interpretatie van de MIC waarden voor benzylicilline scheppen ook heel wat problemen voor de opvolging van de 'Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe' door de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). In de rapporten voor de kalenderjaren 2009 en 2010 (6) behoort België plots tot de zeldzame landen met een prevalentie van penicillineresistentie van  $<1\%$ . Een voetnota in kleine tekst vermeldt echter: 'The proportion of *Streptococcus pneumoniae* non-susceptible to penicillin reported by Belgium dropped from 8% in 2008 to  $<1\%$  in 2009. This is largely due to the fact that the clinical breakpoints (CLSI) used to determine SIR have changed. The laboratory that performs all the susceptibility tests started using the new CLSI clinical breakpoints in the beginning of 2009. During the entire EARS-Net surveillance, the same method of susceptibility testing has been used, only clinical breakpoints have changed.'

De nieuwe CLSI richtlijnen worden zeker niet uniform toegepast door al de referentielaboratoria zodat de vergelijking van deze resistentiepercentages tussen de lidstaten veel minder relevant wordt.

Tabel 3 geeft de evolutie van de proportie van invasieve pneumokokken met verminderde gevoeligheid voor penicilline bij gebruik van verschillende breekpuntconcentraties. De sterke reductie in de EARS-Net rapportering 2008-2009 (8.5% tot 0.5%) is in feite slechts een reductie met 2%, de bijkomende 6% is het gevolg van de wijziging in gebruikte breekpuntconcentratie. Ondertussen is de verminderde gevoeligheid voor penicilline terug aan het toenemen tijdens 2010 en 2011 wanneer we de EUCAST breekpuntconcentratie voor dosis 1.2 g x4 gebruiken.

Tabel 3: Evolutie van de proportie (%) van invasieve pneumokokken met verminderde gevoeligheid voor penicilline in functie van de gehanteerde klinische breekpuntconcentraties (België, 2003-2011).

**Proportie (%) niet gevoelig voor penicilline**

jaar/aantal	Alle isolaten				Bloed				Cerebrospinaalvocht		
	Ears-net	CLSI		EUCAST	Ears-net	CLSI		EUCAST	Ears-net	CLSI	EUCAST
		Oud	Nieuw	1.2gx4		Oud	Nieuw	1.2gx4			
2003/1917	11.7	11.7	0.4	5.5	12	12	0.1	5.4	6.3	6.3	6.3
2004/1744	9.5	9.5	0.5	3.3	9.5	9.5	0.1	3.0	10.0	10.0	10.0
2005/1737	11.9	11.9	1.0	7.1	11.8	11.8	0.5	6.8	13.4	13.4	13.4
2006/1609	9.6	9.6	1.1	6.9	9.4	9.4	0.4	6.6	13.0	13.0	13.0
2007/1726	9.4	9.4	0.7	6.4	9.3	9.3	0.1	6.2	11.3	11.3	11.3
2008/1870	8.5	8.5	0.4	4.3	8.5	8.5	0.0	4.1	9.2	9.2	9.2
2009/2044	0.5	6.5	0.5	3.7	0.1	6.3	0.1	3.4	11.9	11.9	11.9
2010/1992	0.6	8.7	0.6	4.7	0.0	8.4	0.0	4.2	15.9	15.9	15.9
2011/1998	NA	11.8	0.1	6.4	NA	10.3	0.05	6.0	NA	20	20

J. Verhaegen (UZ Gasthuisberg, Leuven), K. Vernelen (WIV-ISP, Brussel-Bruxelles), M. Lontie (MCH, Leuven)



## Referenties

---

1. Bishai W. 2002. The in *vivo-in vitro* paradox in pneumococcal respiratory tract infections. JAC 49:433-436.
2. CLSI. 2012. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Second Informational Supplement. M 100-S22. Vol.32, No. 3.
3. EUCAST. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
4. Lagrou K., De Beenhouwer H., Verhaegen J., Lontie M. 2004. Comparison of antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae* with the Phoenix, the Vitek-2, and E-test. 44rd ICAAC, Poster D-1911.
5. Mittman S.A., Huard R.C., Della-Latta P., Whittier S. 2004. Comparison of BD Phoenix to Vitek 2, MicroScan MICroSTREP, and Etest for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Streptococcus pneumoniae*, J Clin Microb 47:3557-3561.
6. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)

### **2.3. Cultuur M/11407 *Escherichia coli* Fosfomycine**

Deze stam werd rondgestuurd in het kader van de resistentiebepaling tegen fosfomycine.

De resultaten bekomen met de *Escherichia coli* M/11407 en fosfomycine zijn vrij uniform (93,3% R en 4,2 % I). De vrees van de experten dat de fosfomycine-resistentie zou verloren gaan (10) lijkt dus ongegrond in deze evaluatie. 120 (73,6%) van de 163 laboratoria hebben de gevoeligheid van fosfomycine gerapporteerd. De meest vermelde MIC-waardes voor fosfomycine zijn hoog: voor de Phoenix > 64 mg/L en voor de Vitek2  $\geq$  256 mg/L. Dit wijst op een uitgesproken resistentie aan fosfomycine.

#### **Definitie**

Fosfomycine is een antibioticum dat werd ontdekt in *Streptomyces* spp. Fosfomycine interfereert met de bacteriële celwandsynthese. Fosfomycine heeft een specifiek werkingsmechanisme zodat het geen kruisresistentie vertoont met andere antibiotica (6, 9, 11). Er zijn relatief weinig gegevens over het gebruik van fosfomycine (3, 7, 9, 13). De *in vitro* gegevens met fosfomycine zijn beperkt omdat heel wat laboratoria fosfomycine niet testen (7).

#### **Indicaties van fosfomycine**

Wegens zijn breed spectrum met activiteit zowel op Grampositieve als op Gramnegatieve bacteriën (5, 8, 11) (uitgezonderd ondermeer de meeste *Pseudomonas aeruginosa* en *Staphylococcus saprophyticus*) (8) wordt fosfomycine als alternatief voor de nitrofuranen in diverse guidelines, in België (12), in Nederland (9) en de USA (7), aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis of het pyurie dysurie syndroom bij de niet-zwangere vrouw. Aangezien fosfomycine vlug aanleiding geeft tot resistentie wegens het snel uitselcteren van resistente mutanten, dient fosfomycine in principe vooral te worden aanbevolen voor niet-gecompliceerde urinewegeninfecties (7, 11, 12). Fosfomycine resistente mutanten vertonen *in vitro* een verminderde groeicapaciteit. Dit zou kunnen verklaren waarom deze mutanten zich moeilijk kunnen handhaven *in vivo* (10). De laatste jaren worden we meer en meer geconfronteerd met zeer resistente Gramnegatieve bacteriën (ESBL, KPC, CPE, ...). Op deze stammen, die gewoonlijk multiresistent zijn met resistentie tegen nagenoeg alle (orale) antibiotica inclusief de fluorochinolonen, behoudt fosfomycine dikwijls een goede activiteit (6, 13).

Een recente literatuurstudie met voornamelijk rapporten uit Frankrijk en Spanje toonde eveneens een goede activiteit van fosfomycine in de profylaxe en als therapeutisch agens bij infecties (anderen dan urinewegen infecties en gastro-intestinale infecties), dikwijls in combinatie met andere antibiotica (4).

Monuril® bevat het fosfomycine trometanol-zout, dat oraal goed wordt geabsorbeerd (34 – 41 % volgens de bijsluiter). Bij niet gecompliceerde urineweginfecties wordt een éénmalige gift van 3 gram fosfomycine (5,631 g fosfomycine trometanol) aanbevolen. Fosfomycine kan eveneens parenteraal worden toegediend, maar deze vorm is niet beschikbaar in ons land (4, 11). Als voornaamste neveneffecten kunnen nausea, diarree en rash voorkomen (4,11, 12).

#### **Gevoeligheidsbepalingen met fosfomycine**

Er zijn relatief weinig literatuurgegevens over de activiteit van fosfomycine omdat het uittesten van fosfomycine niet eenvoudig is (1, 2, 3,11).

De Amerikaanse CLSI-norm (tabel 1) bevat enkel criteria voor fosfomycine met *E. coli* en *Enterococcus faecalis*, beiden enkel uit urine (1). Men maakt gebruik van schijfjes die 200 µg fosfomycine en 50 µg glucose-6-fosfaat bevatten. De aanbevolen dilutiemethode is agar-dilutie,

*broth*-dilutie wordt afgeraden. De agar bij de diluatiemethode dient aangerijkt te worden met 25 µg glucose-6-fosfaat per mL.

De Franse norm (tabel1) maakt het mogelijk om fosfomycine te testen met Enterobacteriën (ook geldig voor fosfomycine-trometamol), *Pseudomonas aeruginosa*, stafylokokken en *Streptococcus pneumoniae* (2). De aanbevolen schijfjes bevatten 50 µg fosfomycine en 50 µg glucose-6-fosfaat. Men dient geen rekening te houden met groei van kolonies binnen de inhibitiezone.

De Europese EUCAST-norm (tabel 1) maakt enkel melding van breekpunten voor diluatiemethodes met fosfomycine, voor Enterobacteriën zowel voor fosfomycine-trometamol als voor fosfomycine i.v. en voor stafylokokken enkel voor fosfomycine i.v. (3).

Met de Vitek2, de Phoenix, E-test en ROSCO wordt fosfomycine getest in aanwezigheid van glucose-6-fosfaat. Zoals steeds bij het toevoegen van een tweede component (glucose-6-fosfaat) om de gevoeligheid te bepalen (enigszins vergelijkbaar met de problematiek van het uittesten van co-amoxiclav, co-trimoxazole en pip-tazo) kan men zich de vraag stellen in hoeverre deze *in vitro* situaties (concentraties, verhoudingen van concentraties, verloop van dezen over de tijd, PK/PD, ...) overeenkomen met de *in vivo* situaties.

Tabel 1 : Criteria voor het testen van fosfomycine

Norm	Lading schijfje	Zone diameter (mm)			MIC (mg/L) breekpunt		
		S	I	R	S	I	R
CLSI 2012	200 µg *	≥ 16	13 – 15	≤ 12	≤ 64	128	≥ 256
SFM 2011	50 µg *	≥ 14		< 14	≤ 32		> 32
EUCAST					≤ 32		> 32

\* + 50 µg glucose-6- fosfaat

Een Amerikaanse publicatie (5) toonde een goede activiteit van fosfomycine tegen *E. coli* en *E. faecalis*. Een internationale studie (8) naar de gevoeligheid van uropathogenen in Europa en Canada vermeldt een zeer goede activiteit van fosfomycine op de meeste Enterobacteriën, waaronder *E. coli* (0,7 % resistentie). *Klebsiella pneumoniae* (56, 7 % resistentie) en *S. saprophyticus* (100 % resistentie) waren in deze studie de minst gevoelige species (8).

### Samenvatting

*E. coli* M/11407 vertoonde resistentie aan fosfomycine in de meerderheid (93,3% R en 4,2 % I) van de laboratoria (n = 120).

Fosfomycine bezit een goede activiteit op de meest voorkomende verwekkers van lagere urinewegeninfecties (*E. coli*). Bij therapiefalen met fosfomycine kan een urinecultuur aangewezen zijn. Aldus zal men af en toe een fosfomycine-resistente stam aantreffen (zoals *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. saprophyticus* e.a.). Voor multiresistente Enterobacteriën is fosfomycine op basis van het antibiogram dikwijls een bruikbare optie (6, 9, 13).

De beschikbare evidentie met betrekking tot het gebruik van fosfomycine en het uittesten van de gevoeligheid aan fosfomycine is beperkt (3, 6, 7, 9, 13).

M. Lontie, MCH, Leuven, K. Vernelen, WIV, Brussel

## Referenties

---

7. CLSI. 2012. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Second Informational Supplement. M 100-S22. Vol.32, No. 3.
8. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Communiqué 2011.
9. EUCAST. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
10. Falagas M. *et al.* 2008. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *CID*, 46:1069-1077.
11. Fuchs P.C. *et al.* 1999. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. *JAC*, 43:137-140.
12. Garau J. 2008. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *CMI*, 14 (Suppl. 1), 198-202.
13. IDSA. <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/5/e103.full.pdf+html>
14. Kahlmeter. 2003. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS project. *JAC*, 5:69-76.
15. Knottnerus B. *et al.* 2008. Fosfomycine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands. *JAC*, 62:356-359.
16. Nilsson A.I. *et al.* 2003. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *AAC*, 47:2850-2858.
17. Reeves DS. 1994. Fosfomycin trometanol. *JAC*, 34:853-858.
18. Sanford J. *et al.* 2010. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010-2011 (Belgian/Luxembourg Edition). Antimicrobial Therapy Inc. Sperryville VA.
19. Schultsz C., Geerlings S. 2012. Plasmid-mediated resistance in *Enterobacteriaceae*: changing landscape and implications for therapy. *Drugs*, 72:1-16.

#### **2.4. Culture M/11433** *Salmonella typhimurium*

Wij verwijzen naar de rapporten van voorgaande enquêtes; de laatste was: 2010/3 (M/10452).

### III. Resultaten van de identificaties

---

166 laboratoria hebben een antwoord ingestuurd. Naast 164 Belgische of Luxemburgse waren dit 2 andere buitenlandse laboratoria. Deze laatste 2 werden niet in de verwerking der resultaten opgenomen. In één laboratorium worden de analyses van bepaalde afnametypes doorgestuurd naar een andere site van het ziekenhuis; dit laboratorium heeft dan ook enkel voor de stalen M/5467 en M/11283 antwoorden ingestuurd.

De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

#### **3.1. Cultuur M/5467** *Staphylococcus aureus* (hemocultuur) (N = 164)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Een 66-jarige man wordt opgenomen in het ziekenhuis met hoge koorts. Na één dag zijn 6 hemocultuurflessen positief. Identificatie tot op het speciesniveau is vereist.”

<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>	163	99.4%
<u>Coagulase positieve Staphylococcus</u>	1	0.6%

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

<b>Antwoord</b>	<b>N labo's</b>
Epidemiologische redenen	4
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>1</sup>	3
Wordt niet doorgestuurd	156
Geen antwoord op de vraag	1
<b>Totaal</b>	<b>164</b>

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

### **3.2. Cultuur M/11283** *Streptococcus pneumoniae* (sputum) (N = 164)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: "COPD-patiënt van Indische origine, werkzaam in import-export van geneesmiddelen. Laat zijn "eigen" geneesmiddelen overkomen uit Indië. Vertelt dit tegen zijn art(sen) maar overlegt NIET, tenzij post factum! Identificatie tot op het speciesniveau is vereist."

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	162	98.8%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Raoultella planticola</i>	1	
<i>Streptococcus oralis</i>	1	

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

<b>Antwoord</b>	<b>N labo's</b>
Epidemiologische redenen	21
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>1</sup>	18
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>2</sup>	12
Serotyping	1
Andere reden zonder vermelding welke	1
Reden van doorstuur niet vermeld	1
Wordt niet doorgestuurd	106
Geen antwoord op de vraag	4
<b>Totaal</b>	<b>163</b>

<sup>1</sup> Zeven laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft (1 vermeldt expliciet dat het om de bepaling van de MIC van de  $\beta$ -lactams gaat).

<sup>2</sup> Eén laboratorium geeft aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft.

### **3.3. Cultuur M/11407 *Escherichia coli* (urine) (N = 163)**

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Een oudere vrouw wordt op geriatrie opgenomen voor een val. Er wordt een éénmalige urinesondage uitgevoerd met als resultaat: WBC: 686/ $\mu$ L, RBC: 180/ $\mu$ L Identificatie tot op het speciesniveau is vereist.”

*Escherichia coli*

163 100%

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

<b><i>Antwoord</i></b>	<b><i>N labo's</i></b>
Confirmatie van antibiogram	1
Wordt niet doorgestuurd	157
Geen antwoord op de vraag	5
<b><i>Totaal</i></b>	<b>163</b>



### **3.4. Cultuur M/11433 *Salmonella typhimurium* (stoelgang) (N = 163)**

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Een 23-jarige man vertoont krampen, koorts en bloederige diarree, enkele dagen na een barbecue. Identificatie tot op het genusniveau is voldoende.”

<u>Salmonella species</u>	146	89.6%
<u>Salmonella groep B</u>	8	4.9%
<u>Salmonella typhimurium</u>	5	3.1%
<u>Salmonella non-typhi</u>	1	0.6%
<i>Salmonella enterica</i>	1	
<i>Salmonella enterica diarizonae</i>	1	
<i>Salmonella typhi</i>	1	

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

<b>Antwoord</b>	<b>N labo's</b>
Epidemiologische redenen	59
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>1</sup>	25
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram <sup>2</sup>	68
Epidemiologische redenen + andere reden zonder vermelding welke	1
Andere reden zonder vermelding welke	2
Reden van doorstuur niet vermeld	2
Wordt niet doorgestuurd	4
Geen antwoord op de vraag	2
<b>Totaal</b>	<b>163</b>

<sup>1</sup> Acht laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van de identificatie gaat, en dan meer bepaald de speciesbepaling.

<sup>2</sup> Twintig laboratoria geven aan dat het enkel de confirmatie van de identificatie gaat, en dan meer bepaald de speciesbepaling

## IV. Antibioogram

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

Het type antibioogram werd opgesteld op basis van de resultaten van de verschillende experts. Voor staal M/11283, *S. pneumoniae*, werd eveneens het advies van het referentiecentrum ingewonnen.

Aantal deelnemers = 164 voor stalen M/5467 en M/11283 en 163 voor M/11407 (cfr. opmerking onder "III. Identificaties").

### 4.1. M/5467 *Staphylococcus aureus*

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor meer dan één fluorochinolone. 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 voorzagen hun antwoord van een opmerking:

- 35 laboratoria hebben de aanwezigheid van een induceerbare MLS<sub>B</sub>-resistentie vermeld
- laboratorium dat clindamycine als "R" antwoordde, gaf de opmerking dat dit antibioticum bij sommige patiënten toch nog werkzaam kan zijn
- 15 laboratoria vermeldde dat β-lactamase negatief is

**Tabel 4.1.1.** Resultaten der laboratoria voor de antibioogrammen voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Penicilline	S	154	140 <sup>1</sup>	-	13	1 <sup>2</sup>
Oxacilline	S	145	145	-	-	-
Cefoxitine	S	119	119	-	-	-
Clindamycine	R	162	15 <sup>3</sup>	6 <sup>4</sup>	141	-
Clarithromycine <sup>5</sup>	R	2	-	-	2	-
Erythromycine	R	162	1	-	161	-
Vancomycine	S	155	146	1	2 <sup>6</sup>	5 <sup>7</sup>
Chinolone						
Ciprofloxacin	S	51	51	-	-	-
Levofloxacin	S	77	77	-	-	-
Moxifloxacin	S	37	37	-	-	-
Norfloxacin	S	4	4	-	-	-
Ofloxacin	S	10	10	-	-	-
Chinolone <sup>8</sup>	S	3	3	-	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium gaf volgende opmerking: "EUCAST zou in geval van twijfel voor Peni G sneller S antwoorden. Gezien de ernst van de kliniek zouden we gebruik van Peni G niet aanraden."

<sup>2</sup> Eén laboratorium antwoordde wel het kwantitatieve resultaat (MIC ≤ 0.06 mg/L, bekomen met de Phoenix) en het ruwe resultaat ("S") maar liet het finale resultaat open.

<sup>3</sup> Drie laboratoria voorzagen dit antwoord wel van de opmerking dat er een induceerbare MLS<sub>B</sub>-resistentie aanwezig is.

<sup>4</sup> Eén laboratorium verzag dit antwoord wel van de opmerking dat er een induceerbare MLS<sub>B</sub>-resistentie aanwezig is en dat deze therapie afgeraden is voor ernstige infecties.

<sup>5</sup> Twee laboratoria hebben de gevoeligheid voor clarithromycine in plaats van voor erythromycine bepaald

<sup>6</sup> Eén van deze beide laboratoria bekwam dit resultaat met de diskdiffusie en vermeldde dat bevestiging door MIC-bepaling noodzakelijk is.

<sup>7</sup> Vijf laboratoria die enkel de diskdiffusie uitvoerden, vermeldden dat MIC-bepaling noodzakelijk is.

<sup>8</sup> Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte fluorochinolone niet.

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

Het in de tabellen 4.1.2 tot en met 4.1.9. 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.

De resultaten van de laboratoria die de Osiris gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.1.8.

**Tabel 4.1.2.** Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

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	17 (17)	6 <sup>1</sup>	39	30 – 50	17	-	-	-
Oxacilline	12 (12)	1	25	21 – 32	12	-	-	-
Cefoxitine	26 (27) <sup>2</sup>	30	30	23 – 33	27	-	-	-
Clindamycine	18 (20)	2	25	17 – 32	3	1	16	-
Clarithromycine	2 (2)	15	6	6 – 6	-	-	2	-
Erythromycine	17 (17)	15	6	6 – 9	-	-	17	-
Vancomycine	10 (10)	30	17	7 – 21	6	1	-	3 <sup>3</sup>
Chinolone								
Ciprofloxacin	9 (9)	5	26	22 – 28	9	-	-	-
Levofloxacin	4 (4)	5	29	26 – 30	4	-	-	-
Moxifloxacin	3 (3)	5	27	27 – 34	3	-	-	-
Norfloxacin	1 (1)	10	23	-	1	-	-	-
Ofloxacin	3 (3)	5	29	26 – 29	3	-	-	-

<sup>1</sup> 6 µg = 10 u

<sup>2</sup> Tevens antwoordde één labo een diameter > 22 mm.

<sup>3</sup> Drie laboratoria die enkel de diskdiffusie uitvoerden, vermeldden dat MIC-bepaling 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 4.1.9 a en b.

**Tabel 4.1.3.a.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading ( $\mu\text{g/schijfje}$ )	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	12 (13)	5	36	30 – 43	13 <sup>1</sup>	-	-	-
Oxacilline	11 (12)	1	27	23 – 28	12	-	-	-
Cefoxitine	8 (10)	60	35	33 – 42	10	-	-	-
Clindamycine	10 (12)	25	35	26 – 40	2	1	9	-
Erythromycine	12 (14) <sup>2</sup>	78	10	9 – 12	-	-	14	-
Vancomycine	10 (11)	5	17	12 – 24	9	-	2 <sup>3</sup>	-
Chinolone								
Ciprofloxacin	5 (6)	10	28	24 – 30	6	-	-	-
Levofloxacin	2 (2)	5	28	28 – 28	2	-	-	-
Norfloxacin	1 (1)	10	25	-	1	-	-	-
Ofloxacin	1 (1)	10	28	-	1	-	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium gaf volgende opmerking: "EUCAST zou in geval van twijfel voor Peni G sneller S antwoorden. Gezien de ernst van de kliniek zouden we gebruik van Peni G niet aanraden."

<sup>2</sup> Tevens antwoordde één labo een diameter <9 mm.

<sup>3</sup> Eén van deze beide laboratoria vermeldde dat bevestiging door MIC-bepaling noodzakelijk is.

**Tabel 4.1.3.b.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading ( $\mu\text{g/schijfje}$ )	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	5 (5)	10	36	30 – 40	5	-	-	-
Oxacilline	6 (6)	1	25	23 – 30	6	-	-	-
Cefoxitine	9 (11)	30	28	26 – 30	11	-	-	-
Clindamycine	6 (8)	2	25	21 – 29	2	-	8	-
Erythromycine	7 (10)	15	9	9 – 10	-	-	10	-
Vancomycine	3 (6)	30	17	16 – 17	5	-	-	1 <sup>1</sup>
Chinolone								
Ciprofloxacin	4 (5)	5	24	21 – 26	5	-	-	-
Levofloxacin	2 (2)	5	27.5	27 – 28	2	-	-	-
Moxifloxacin	1 (1)	5	30	-	1	-	-	-
Ofloxacin	2 (2)	5	24	23 – 25	2	-	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium dat enkel de diskdiffusie uitvoerde, vermeldde dat MIC-bepaling 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/5467 (*Staphylococcus aureus*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal laboratoria</i>	<i>Resultaat</i>	<i>MIC-waarde (mg/L)</i>
Penicilline	3	3 x S	0.047 mg/L; 0.064 mg/L; 0.125 mg/L
Oxacilline	1	1 x S	0.094 mg/L
Cefoxitine	1	1 x S	4 mg/L
Clindamycine	1	1 x R	0.032 mg/L
Erythromycine	1	1 x R	>256 mg/L
Vancomycine	8	8 x S	2 x 0.75 mg/L; 4 x 1.0 mg/L; 2 x 1.5 mg/L
Chinolone Ciprofloxacin	2	2 x S	0.094 mg/L; 0.38 mg/L

Drie laboratoria gebruikten de MICE test. Twee bekwamen een resultaat "S" (met MICs van respectievelijk 1 mg/L en 2 mg/L) en één het resultaat "I" (MIC 4 mg/L).

Twee laboratoria gebruikten de MIC Test Strip en bekwamen beiden een resultaat "S" (met MICs van respectievelijk 0.5 mg/L en 0.75 mg/L).

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.1.5.

**Tabel 4.1.5.** Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Vitek 2</i>				<i>Vitek 2 compact</i>					
	<i>Finaal resultaat</i>			<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/L)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Finaal resultaat</i>			<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/L)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>			<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>		
Penicilline	53	-	4	0.12	33 (57)	31	-	4	0.12	21 (35)
Oxacilline	60	-	-	≤0.25	46 (60)	34	-	-	≤0.25	23 (34)
Cefoxitine	30	-	-	Screen	30 (30)	15	-	-	Screen	15 (15)
Clindamycine	3 <sup>1</sup>	3	54	≤0.25	58 (60)	1	-	34	≤0.25	33 (35)
Erythromycine	1	-	59	≥8	58 (60)	-	-	35	≥8	33 (35)
Vancomycine	61	-	-	1	32 (61)	35	-	-	≤0.5	18 (35)
Chinolone Ciprofloxacin	2	-	-	≤0.5	2 (2)	2	-	-	≤0.5 en ≤4	1 en 1 (2)
Levofloxacin	39	-	-	≤0.25	36 (39)	27	-	-	0.25	24 (27)
Moxifloxacin	26	-	-	≤0.25	25 (26)	6	-	-	≤0.25	5 (6)
Norfloxacin	-	-	-	-	-	1	-	-	≤0.5	1 (1)
Chinolone	1	-	-	0.25	1 (1)	2	-	-	≤0.12 en 0.25	1 en 1 (2)

<sup>1</sup> Eén laboratorium voorzorg dit antwoord wel van de opmerking dat er een induceerbare MLS<sub>B</sub>-resistentie aanwezig is.

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

- voor penicilline vonden 22 laboratoria een MIC van 0.06 mg/L en één laboratorium een MIC  $\leq 0.03$  mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 10 laboratoria een MIC van 0.06 mg/L en twee laboratoria een MIC  $\leq 0.03$  mg/L
- voor oxacilline vonden 13 deelnemers een MIC van 0.5 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 9 laboratoria een MIC van 0.5 mg/L
- voor vancomycine vonden 26 laboratoria een MIC  $\leq 0.5$  mg/L en één laboratorium een MIC van 2 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 13 laboratoria een MIC van 1 mg/L en twee laboratoria een MIC van 2 mg/L
- voor levofloxacin vonden 2 laboratoria een MIC  $\leq 0.12$  mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC  $\leq 0.12$  mg/L
- voor moxifloxacin vond 1 deelnemer een MIC  $\leq 0.8$  mg/L met Vitek 2

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.1.6.

**Tabel 4.1.6.** Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Resultaat</i>		
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	3	-	-
Oxacilline	3	-	-
Cefoxitine	2	-	-
Clindamycine	-	-	3
Erythromycine	-	-	3
Vancomycine	3	-	-
Chinolone			
Levofloxacin	2	-	-
Norfloxacin	1	-	-
Ofloxacin	1	-	-

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.1.7.

**Tabel 4.1.7.** Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Resultaat</i>				<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/l)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermelde (Totaal aantal gebruikers)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>		
Penicilline	10	-	3	1 <sup>1</sup>	≤0.06	13 (14)
Oxacilline	15	-	-	-	≤0.5	15 (15)
Cefoxitine	15	-	-	-	≤2	15 (15)
Clindamycine	2 <sup>2</sup>	-	13	-	≤0.25	15 (15)
Erythromycine	-	-	15	-	>2	15 (15)
Vancomycine	15	-	-	-	1	11 (15)
Chinolone						
Ciprofloxacin	14	-	-	-	0.25 en 0.5	7 en 7 (14)
Levofloxacin	1	-	-	-	0.5	1 (1)
Moxifloxacin	1	-	-	-	≤0.25	1 (1)

<sup>1</sup> Eén laboratorium antwoordde wel het kwalitatieve resultaat (MIC ≤ 0.06 mg/L) en het ruwe resultaat ("S") bekomen met de Phoenix maar liet het finale resultaat open.

<sup>2</sup> Beide laboratoria voorzagen dit antwoord wel van de opmerking dat er een induceerbare MLS<sub>B</sub>-resistentie aanwezig is

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 0.125 mg/L
- voor vancomycine vonden 4 laboratoria een MIC ≤0.5 mg/L

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.1.8. en 4.1.9 a en b. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze kiem.

**Tabel 4.1.8.** Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	4	4	-	-
Oxacilline	4	4	-	-
Cefoxitine	5	5	-	-
Clindamycine	5	-	-	5
Erythromycine	5	-	-	5
Vancomycine	4	3	1	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	2	2	-	-
Levofloxacin	1	1	-	-
Moxifloxacin	2	2	-	-
Ofloxacin	1	1	-	-

**Tabel 4.1.9.a** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>			
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Penicilline	3	3	-	-	-
Oxacilline	3	3	-	-	-
Cefoxitine	2	2	-	-	-
Clindamycine	3	-	-	3	-
Erythromycine	3	-	-	3	-
Vancomycine	1	-	-	-	1 <sup>1</sup>
Chinolone					
Ciprofloxacin	2	2	-	-	-
Norfloxacin	1	1	-	-	-

<sup>1</sup> Dit laboratorium dat enkel de diskdiffusie uitvoerde, vermeldde dat MIC-bepaling noodzakelijk is.



**Tabel 4.1.9.b** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	6	5	-	1
Oxacilline	2	2	-	-
Cefoxitine	6	6	-	-
Clindamycine	6	2	-	4
Erythromycine	6	-	-	6
Vancomycine	4	4	-	-
Chinolone				
Ciprofloxacin	5	5	-	-
Levofloxacin	1	1	-	-

We moeten verder nog vermelden dat:

- twee laboratoria de Microscan gebruikt hebben; het ene labo voor penicilline (“R”), oxacilline (“S”), cefoxitine (“S”), clindamycine (“R”), erythromycine (“R”), vancomycine (“S”) en levofloxacin (“S”); het andere labo voor penicilline (“S”), oxacilline (“S”), clindamycine (“I” met de opmerking dat er een induceerbare MLS<sub>B</sub>-resistentie aanwezig is en dat deze therapie afgeraden is voor ernstige infecties), erythromycine (“R”), vancomycine (“S”) en ciprofloxacin (“S”)
- twee laboratoria de diameter van de papieren schijfjes afgelezen hebben met de Sirscan; het ene labo voor penicilline (“S”), cefoxitine (“S”), clindamycine (“I”), erythromycine (“R”), vancomycine (“S”) en ciprofloxacin (“S”); het andere labo voor penicilline (“S”), cefoxitine (“S”), clindamycine (“R”), erythromycine (“R”) en levofloxacin (“S”)
- twee laboratoria de diameter van de papieren schijfjes afgelezen hebben met de Adagio; het ene labo voor penicilline (“S”), cefoxitine (“S”), clindamycine (“R”), erythromycine (“R”), en ofloxacin (“S”); het andere labo voor cefoxitine (“S”), clindamycine (“R”), erythromycine (“R”) en moxifloxacin (“S”)
- twee laboratoria de vancoscreen bodem gebruikt hebben; één labo verwijst voor het finale resultaat naar de MIC-bepaling; het andere beschouwt vancomycine als gevoelig (enige gebruikte methode)
- twee laboratoria oxacilline als “S” beschouwen op basis van extrapolatie van het cefoxitine-resultaat en drie laboratoria ciprofloxacin als “S” beschouwen op basis van extrapolatie van het resultaat van andere chinolones

Zoals mocht verwacht worden, hebben vele labo's het ruw resultaat voor clindamycine gewijzigd naar het finale resultaat omwille van de induceerbare MLSB-resistentie. Ook voor een aantal andere antibiotica hebben enkele laboratoria het ruw resultaat gewijzigd (al dan niet op basis van expert regels:

- Penicilline:
  - o S→R
    - Vitek 2: 4 labo's
    - Vitek 2 compact: 3 labo's
    - Phoenix: 2 labo's
    - Sirscan, nieuwe lading: 1 labo
    - Microscan: 1 labo
  - o I→R
    - Phoenix: 1 labo
- Clindamycine:
  - o S→R
    - Papieren schijfjes: 13 labo's (waarvan 4 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Rosco, klassieke lading: 9 labo's (waarvan 2 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Rosco, nieuwe lading: 6 labo's (waarvan 4 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - E-test: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Vitek 2: 47 labo's (waarvan 9 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Vitek 2 compact: 29 labo's (waarvan 3 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - ATB: 2 labo's
    - Phoenix: 13 labo's (waarvan 1 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Osiris: 5 labo's (waarvan 1 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Adagio: 2 labo's
    - Sirscan, nieuwe lading: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Sirscan, papieren schijfjes: 1 labo
    - Microscan: 1 labo
  - o S→I
    - Papieren schijfjes: 1 labo
    - Rosco, klassieke ladingen: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
    - Vitek 2: 3 labo's
    - Sirscan, papieren schijfjes: 1 labo
  - o I→R
    - Papieren schijfjes: 2 labo's
    - Rosco, nieuwe lading: 1 labo
    - Sirscan, nieuwe lading: 1 labo
- Erythromycine
  - o S→R
    - Vitek 2 compact: 1 labo
- Vancomycine
  - o S→I
    - Osiris: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)

#### 4.2. M/11283 *Streptococcus pneumoniae*

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 resultaat van de MIC-bepaling weer te geven.

**Tabel 4.2.1.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	S/I	S/R	I	I/R	R	*
Penicilline	S	162	26 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>	3 <sup>3</sup>	33 <sup>4</sup>	1 <sup>5</sup>	89 <sup>6</sup>	8 <sup>7</sup>
Azithromycine <sup>8</sup>	R	1	-	-	-	-	-	1	-
Clarithromycine <sup>9</sup>	R	2	-	-	-	-	-	2	-
Erythromycine	R	160	-	-	-	-	-	160	-
Doxycycline <sup>10</sup>		11	5	-	-	4	-	2	-
Tetracycline	R	131	13	-	-	5	-	112	1 <sup>11</sup>
Levofloxacin	S	114	112 <sup>12</sup>	-	-	1	-	1	-
Moxifloxacin	S	125	124	-	-	-	-	1	-

<sup>1</sup> Drie laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- opmerking voor clinicus: bij pneumonie kan deze stam als gevoelig worden beschouwd bij een dosis penicilline van 6 x 2.4 g/d
- Breekpunten penicilline (E-test) afhankelijk van dosering: gebruikt breekpunt is dit bij dosering van 2,4g x 4 of 1,2 x6
- interpretatie voor parenterale penicilline

<sup>2</sup> Deze beide laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- bij gebruik van penicilline dosis 2.4gx6: isolaat met MIC ≤2 µg/ml = gevoelig
- I als perorale behandeling, S als parenterale behandeling

<sup>3</sup> Deze drie laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- twee laboratoria: R als perorale behandeling, S als parenterale behandeling
- één laboratorium: R als meningitis, S als niet-meningitis

<sup>4</sup> Twee laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- bij pneumonie kan een MIC ≤2 als gevoelig worden aanzien bij een dosis van 2.4g x 6
- Stam is gevoelig aan penicilline in hoge dosis in geval van pneumonie

<sup>5</sup> Dit laboratorium verzag dit antwoord van de opmerking: R als perorale behandeling, I als parenterale behandeling

<sup>6</sup> Drie laboratoria voorzagen dit antwoord van een opmerking:

- E-test noodzakelijk (labo voerde enkel diskdiffusie uit)
- resistent aan hoge doses penicilline (MIC penicilline = 2 mg/l; MIC cefotaxime = 0.75 mg/l) als meningitis: aan cefotaxime (300 mg/kg/dag) of ceftriaxon (100 mg/kg/dag) vancomycine (60 mg/kg/dag) associëren
- breekpunten orale penicilline V genomen gezien klinische inlichtingen

<sup>7</sup> Vier laboratoria, die enkel diskdiffusie uitvoerden, vermeldden dat een MIC-bepaling noodzakelijk is. Vier andere laboratoria gaven een opmerking:

- MIC penicilline = 2 mg/L. Als penicilline parenteraal toegediend wordt, is de stam gevoelig; als penicilline peroraal toegediend wordt, is de stam resistent
- Voor pneumonie MIC ≤2 mg/L = S indien hoge dosis penicilline gebruikt wordt. Voor meningitis MIC 0,06 = R
- In functie van dosis = pneumonie 2,7gx 4 of 1,2 x 6 isolaten met MIC ≤1 : S
- oxa 1 R →MIC amoxicilline 4 µg/ml→ stam met verminderde gevoeligheid : behandelen met hoge dosis

<sup>8</sup> Een laboratorium heeft de gevoeligheid voor azithromycine in plaats van voor erythromycine bepaald

<sup>9</sup> Twee laboratoria hebben de gevoeligheid voor clarithromycine in plaats van voor erythromycine bepaald

<sup>10</sup> Elf laboratoria hebben de gevoeligheid voor doxycycline in plaats van voor tetracycline bepaald

<sup>11</sup> Een laboratorium verstrekke het antwoord: "Discordante tetracycline tussen Vitek2 ("R") en diskdiffusie ("S"): doorsturen naar referentielab indien nodig".

<sup>12</sup> Een laboratorium gaf de opmerking: "Rosco beveelt aan een reserve in te bouwen "stam met risico op mutatie en resistentie aan fluorochinolones " voor de stammen die S (Ø ≥ 18 mm) zijn maar met een diameter < 20 mm."

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.

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/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading ( $\mu\text{g/schijfje}$ )	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	8 (17)	Oxa1 <sup>1</sup>	6	6 – 7	1	1	8	7 <sup>2</sup>
Clarithromycine	2 (2)	15	6	6 – 6	-	-	2	-
Erythromycine	29 (31)	15	6	5 – 10	-	-	30	1 <sup>3</sup>
Doxycycline	4 (5)	30	18	17 – 20	2	2	1	-
Tetracycline	23 (23)	30	15	6 – 20	-	2	20	1 <sup>4</sup>
Levofloxacin	10 (11)	5	26	22 – 30	11	-	-	-
Moxifloxacin	20 (20)	5	28	21 – 33	18	-	1	1 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Gevoeligheid voor penicilline wordt bepaald aan de hand van het oxacillineschijfje van 1  $\mu\text{g}$

<sup>2</sup> Drie laboratoria verwezen naar het resultaat van de door hun uitgevoerde MIC-bepaling (alle 3 "S"). Twee laboratoria, die enkel diskdiffusie uitvoerden, vermeldden dat een MIC-bepaling noodzakelijk is. Twee andere laboratoria gaven een opmerking:

- Voor pneumonie MIC  $\leq 2$  mg/L = S indien hoge dosis penicilline gebruikt wordt. Voor meningitis MIC 0,06 = R
- oxa 1 R  $\rightarrow$  MIC amoxicilline 4  $\mu\text{g/ml}$   $\rightarrow$  stam met verminderde gevoeligheid : behandelen met hoge dosis

<sup>3</sup> Eén laboratorium verwees naar het resultaat van de door hun uitgevoerde MIC-bepaling ("R")

<sup>4</sup> Eén laboratorium verwees naar het resultaat van de door hun uitgevoerde MIC-bepaling ("R")

<sup>5</sup> Eén laboratorium verwees naar het resultaat van de door hun uitgevoerde MIC-bepaling ("S")

Zoals in voorgaande rapporten vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes de schijfjes met klassieke Neosensitabs ladingen ("old") en met de nieuwe 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 tabel 4.2.9 a en b.

**Tabel 4.2.3.a.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*).

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	9 (18)	Oxa1 <sup>1</sup>	10	9 – 10	1	2 <sup>2</sup>	13	2 <sup>3</sup>
Azithromycine	- (1)	-	-	-	-	-	1	-
Erythromycine	15 (19) <sup>4</sup>	78	10	9 – 10	-	-	19	-
Doxycycline	1 (1)	80	26	-	-	1	-	-
Tetracycline	12 (14)	80	26.5	24 – 31	10	1	3	-
Levofloxacin	11 (11)	5	25	22 – 27	11	-	-	-
Moxifloxacin	10 (12)	5	29.5	19 – 33	12	-	-	-

<sup>1</sup> Gevoeligheid voor penicilline wordt bepaald aan de hand van het oxacillineschijfje van 1 µg

<sup>2</sup> Eén van deze beide labo's vermeldde dat voor het finale resultaat, het resultaat van de MIC-bepaling ("S") weerhouden wordt

<sup>3</sup> Eén laboratorium verwees naar het resultaat van de door hun uitgevoerde MIC-bepaling ("1"). Een ander laboratorium gaf een opmerking: MIC penicilline = 2 mg/L. Als penicilline parenteraal toegediend wordt, is de stam gevoelig; als penicilline peroraal toegediend wordt, is de stam resistent

<sup>4</sup> Tevens antwoordde één laboratorium een diameter <9 mm en één laboratorium een diameter van "0".

**Tabel 4.2.3.b.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading ( $\mu\text{g/schijfje}$ )	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)			
					S	I	R	*
Penicilline	11 (13)	Oxa1 <sup>1</sup>	9	9 – 10	2	-	8 <sup>2</sup>	2 <sup>3</sup>
Erythromycine	12 (17) <sup>4</sup>	15	9	9 – 10	-	-	17	-
Doxycycline	2 (3)	30	24	20 – 28	2	1	-	-
Tetracycline	10 (12)	30	21,5	10 – 26	5 <sup>5</sup>	3	4	-
Levofloxacin	3 (5)	5	25	24 – 25	5	-	-	-
Moxifloxacin	10 (12)	5	28	22 – 30	12	-	-	-

<sup>1</sup> Gevoeligheid voor penicilline wordt bepaald aan de hand van het oxacillineschijfje van 1  $\mu\text{g}$

<sup>2</sup> Eén laboratorium verzagde dit antwoord van een opmerking: E-test noodzakelijk (labo voerde enkel diskdiffusie uit)

<sup>3</sup> Twee laboratoria verwezen naar het resultaat van de door hun uitgevoerde MIC-bepaling: het ene laboratorium: "S"; het andere "I" met de opmerking "Stam is gevoelig aan penicilline in hoge dosis in geval van pneumonie"

<sup>4</sup> Tevens antwoordde één laboratorium een diameter van "0".

<sup>5</sup> Eén laboratorium verstreekte het antwoord: "Discordante tetracycline tussen Vitek2 ("R") en diskdiffusie ("S"): doorsturen naar referentielab indien nodig".

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/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibioticum	Aantal laboratoria	Resultaat	MIC-waarde (mg/L)
Penicilline	51	14 x S <sup>1</sup> 2 x S/I <sup>2</sup> 2 x S/R <sup>3</sup> 16 x I <sup>4</sup> 14 x R <sup>5</sup> 3 x * <sup>6</sup>	2 x 1 mg/L; 9 x 1.5 mg/L; 3 x 2 mg/L 1;5 mg/L; 2 mg/L 2 x 2 mg/L 1 x 0.5 mg/L; 3 x 0.75 mg/L; 5 x 1 mg/L; 4 x 1.5 mg/L; 2 x 2 mg/L; 1 x 4 mg/L 1 x 1 mg/L; 1 x 1.5 mg/L; 6 x 2 mg/L; 1 x 3 mg/L; 3 x 4 mg/L; 1 x 16 mg/L; 1 x $\geq 30$ mg/L 1 x 1mg/L; 2 x 2 mg/L
Erythromycine	4	4 x R	$\geq 256$ mg/L
Tetracycline	1	1 x R	8 mg/L
Levofloxacin	3	3 x S	2 x 0.5 mg/L; 1 x 0.75 mg/L
Moxifloxacin	3	3 x S	0.064 mg/L; 0.09 mg/L; 0.19 mg/L

<sup>1</sup> Drie laboratoria verzagden dit antwoord van een opmerking:

- opmerking voor clinicus: bij pneumonie kan deze stam als gevoelig worden beschouwd bij een dosis penicilline van 6 x 2.4 g/d
- Breekpunten penicilline (E-test) afhankelijk van dosering: gebruikt breekpunt is dit bij dosering van 2,4g x 4 of 1,2 x 6
- interpretatie voor parenterale penicilline

<sup>2</sup> Deze beide laboratoria verzagden dit antwoord van een opmerking:

- bij gebruik van penicilline dosis 2.4gx6: isolaat met MIC  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  = gevoelig
- I als perorale behandeling, S als parenterale behandeling

<sup>3</sup> Deze beide laboratoria verzagden dit antwoord van de opmerking: R als perorale behandeling, S als parenterale behandeling

<sup>4</sup> Twee laboratoria verzagden dit antwoord van een opmerking:

- bij pneumonie kan een MIC  $\leq 2$  als gevoelig worden aanzien bij een diagnose van 2.4g x 6

- Stam is gevoelig aan penicilline in hoge dosis in geval van pneumonie
- <sup>5</sup> Eén laboratorium voorzag dit antwoord van een opmerking: resistent aan hoge doses penicilline (MIC penicilline = 2 mg/l; MIC cefotaxime = 0.75 mg/l) als meningitis: aan cefotaxime (300 mg/kg/dag) of ceftriaxone (100 mg/kg/dag) vancomycine (60 mg/kg/dag) associëren
- <sup>6</sup> Drie laboratoria gaven een opmerking:
  - MIC penicilline = 2 mg/L. Als penicilline parenteraal toegediend wordt, is de stam gevoelig; als penicilline peroraal toegediend wordt, is de stam resistent
  - Voor pneumonie MIC  $\leq 2$  mg/L = S indien hoge dosis penicilline gebruikt wordt. Voor meningitis MIC 0,06 = R
  - In functie van dosis = pneumonie 2,7gx 4 of 1,2 x 6 isolaten met MIC  $\leq 1$  : S

Vijftien laboratoria hebben de MICE test gebruikt voor de bepaling van de gevoeligheid voor penicilline. De resultaten kunnen als volgt samengevat worden:

- 1 x S (MIC: 2 mg/L)
- 6 x I (MIC: 1 x 2 mg/L; 5 x 4 mg/L)
- 8 x R (MIC: 1 x 2 mg/L; 4 x 4 mg/L; 2 x 8 mg/L; 1 x >4 mg/L)

Negen laboratoria hebben de MIC Test Strip gebruikt voor de bepaling van de gevoeligheid voor penicilline. De resultaten kunnen als volgt samengevat worden:

- 3 x S (MIC: 1 x 1.5 mg/L; 2 x 2 mg/L)
- 2 x I (MIC: 2 x 1.5 mg/L)
- 2x R (MIC: 1 x 2 mg/L; 1 x 3 mg/L)
  - Één van deze beide labo's gaf de opmerking: "breekpunten orale penicilline V genomen gezien klinische inlichtingen"
- 1 x S/R (MIC: 2 mg/L)
  - Dit labo gaf de opmerking: "R als meningitis, S als niet-meningitis"

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/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibioticum	Vitek 2						Vitek compact				
	Finaal resultaat				Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)	Finaal resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	S	I	I/R	R			S	I	R		
Penicilline	4	2	1 <sup>1</sup>	27 <sup>2</sup>	≥2	21 (34)	1	2	18	≥2	14 (21)
Erythromycine	-	-	-	42	≥1	34 (42)	-	-	23	≥1	19 (23)
Tetracycline	-	-	-	13 <sup>3</sup>	≥16	43 (43)	-	-	23	≥16	21 (23)
Levofloxacin	42	-	-	1	≤0.5	23 (43)	23	-	-	≤0.5	15 (23)
Moxifloxacin	39	-	-	-	≤0.25	38 (39)	20	-	-	≤0.25	19 (20)

<sup>1</sup> Dit laboratorium voorzag dit antwoord van de opmerking: R als perorale behandeling, I als parenterale behandeling.

<sup>2</sup> Eén laboratorium voorzag dit antwoord van de opmerking: breekpunten orale penicilline V genomen gezien klinische inlichtingen.

<sup>3</sup> Eén laboratorium verstrekke het antwoord: "Discordante tetracycline tussen Vitek2 ("R") en diskdiffusie ("S"): doorsturen naar referentielab indien nodig".

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 één laboratorium een MIC van 0.12 mg/L, één laboratorium een MIC van 0.25 mg/L, één laboratorium een MIC van 0.5 mg/L, één laboratorium een MIC van 1 mg/L, één laboratorium een MIC van 2 mg/L, 7 laboratoria een MIC van 4 mg/L en één laboratorium een MIC ≥30 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC van 1 mg/L, één laboratorium een MIC van 1.5 mg/L en 3 laboratoria een MIC ≥4 mg/L
- voor erythromycine vonden 8 deelnemers een MIC ≥8 mg/L met Vitek 2 en 2 deelnemers een MIC ≥8 mg/L met Vitek 2 compact
- voor levofloxacin vonden 20 laboratoria een MIC van 1 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC ≤0.25 mg/L en 5 laboratoria een MIC van 1 mg/L
- voor moxifloxacin vond 1 deelnemer een MIC <0.5 mg/L met Vitek 2



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/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Resultaat</i>		
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	-	2	1
Erythromycine	-	-	5
Tetracycline	-	-	5
Levofloxacin	5	-	-
Moxifloxacin	4	-	-

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.2.7.

**Tabel 4.2.7.** Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Resultaat</i>			<i>Meest vermelde MIC waarde (mg/l)</i>	<i>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>		
Penicilline	2	1	3	4	3 (6)
Erythromycine	-	-	8	>0.5 en >4	4 en 4 (8)
Tetracycline	-	-	8	>4 en >8	4 en 4 (8)
Levofloxacin	7	-	-	≤0.5	3 (7)
Moxifloxacin	8	-	-	≤0.25	4 (8)

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 1.5 mg/L en 2 laboratoria een MIC van 2 mg/L
- voor levofloxacin vond 1 laboratorium een MIC ≤0.25 mg/L, 2 laboratoria een MIC van 1 mg/L en 1 laboratorium een MIC van 2 mg/L
- voor moxifloxacin vond 1 laboratorium een MIC ≤0.06 mg/L, 2 laboratoria een MIC van 0.125 mg/L en 1 laboratorium een MIC van 0.5 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. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze kiem.

**Tabel 4.2.8.** Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	2	-	-	2
Erythromycine	5	-	-	5
Tetracycline	2	-	1	1
Moxifloxacin	5	5	-	-

**Tabel 4.2.9.a** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Erythromycine	3	-	-	3
Tetracycline	1	-	-	1
Levofloxacin	2	2 <sup>1</sup>	-	-
Moxifloxacin	1	1	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Rosco beveelt aan een reserve in te bouwen "stam met risico op mutatie en resistentie aan fluorochinolones " voor de stammen die S ( $\phi \geq 18$  mm) zijn maar met een diameter < 20 mm."

**Tabel 4.2.9.b** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>			
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Penicilline	5	-	1	3	1 <sup>1</sup>
Erythromycine	6	-	-	6	-
Doxycycline	2	1	1	-	-
Tetracycline	2	-	-	2	-
Levofloxacin	2	2	-	-	-
Moxifloxacin	2	2	-	-	-

<sup>1</sup> Dit laboratorium, dat enkel diskdiffusie uitvoerde, vermeldde dat een MIC-bepaling noodzakelijk is

We moeten verder nog vermelden dat:

- twee laboratoria de Microscan gebruikt hebben; het ene labo voor penicilline ("I"), erythromycine ("R"), tetracycline ("R") en levofloxacin ("I"); het andere labo voor erythromycine ("R"), tetracycline ("R") en levofloxacin ("S")
- drie laboratoria de diameter van de papieren schijfjes afgelezen hebben met de Sirscan; het 1<sup>e</sup> labo voor penicilline ("R" met de opmerking "resistent aan hoge doses penicilline (MIC penicilline = 2 mg/l; MIC cefotaxime = 0.75 mg/l) als meningitis: aan cefotaxime (300 mg/kg/dag) of ceftriaxon (100 mg/kg/dag) vancomycine (60 mg/kg/dag) associëren"), erythromycine ("R"), tetracycline («S»), levofloxacin ("S") en moxifloxacin («S»); het 2<sup>e</sup> labo voor erythromycine ("R"), tetracycline ("R"), levofloxacin ("S") en moxifloxacin ("S"); het 3<sup>e</sup> labo voor erythromycine en tetracycline (beide "R")
- drie laboratoria de diameter van de papieren schijfjes afgelezen hebben met de Adagio; het 1<sup>e</sup> labo voor erythromycine en tetracycline (beide "R"); het 2<sup>e</sup> labo voor erythromycine en tetracycline (beide "R"); het 3<sup>e</sup> labo voor erythromycine ("R") en moxifloxacin ("S")
- één laboratorium levofloxacin als "S" en 2 laboratoria moxifloxacin als "S" beschouwen op basis van het resultaat van andere chinolones

Een aantal labo's hebben het ruw resultaat voor penicilline gewijzigd naar het finale resultaat op basis van expert regels en/of combinatie van verschillende technieken:

- S→R
  - Papieren schijfjes: 1 labo
- I→R
  - Papieren schijfjes: 1 labo
- R→I
  - Papieren schijfjes: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
- I→S
  - E-test: 1 labo
  - Phoenix: 1 labo
- R→S
  - Rosco, klassieke ladingen: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
  - Rosco, nieuwe ladingen: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
  - Vitek 2: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
  - Phoenix: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)

### 4.3. M/11407 *Escherichia coli*

Niet alle deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor alle antibiotica. Sommige deelnemers bepaalden de gevoeligheid voor meer dan één fluorochinolone. 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.

Enkele labo's stelden een dubbele populatie vast, doch op één uitzondering na, waren de finale interpretaties voor beide populaties dezelfde.

**Tabel 4.3.1.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/11407 (*Escherichia coli*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Amoxicilline <sup>1</sup>	S	2	2	-	-	-
Ampicilline	S	160	152	4	3 <sup>2</sup>	1 <sup>3</sup>
Amoxicilline-clavulaanzuur	S	163	161	-	1	1 <sup>4</sup>
Cefuroxime	S	158	146 <sup>5</sup>	6	5	1 <sup>6</sup>
Fosfomycine	R	120	3 <sup>7</sup>	5	112 <sup>8</sup>	-
Chinolone						
Ciprofloxacin	S	122	113 <sup>9</sup>	9 <sup>10</sup>	-	-
Levofloxacin	S	12	12	-	-	-
Nalidixinezuur	S	7	7	-	-	-
Norfloxacin		41	17	2	22	-
Ofloxacin	S	2	1	-	1	-
Chinolone <sup>11</sup>	S	3	2	-	1	-

<sup>1</sup> Twee laboratoria hebben de gevoeligheid voor amoxicilline in plaats van voor ampicilline bepaald

<sup>2</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "gezien ampicilline S en amoxicilline-clavulaanzuur en cefuroxime R zouden wij naar de kliniek R doorgeven"

<sup>3</sup> Eén laboratorium gaf wel het kwantitatieve resultaat ( $\leq 2$  mg/L, Vitek 2) maar niet de interpretatie hiervan.

<sup>4</sup> Eén laboratorium gaf wel het kwantitatieve resultaat (4 mg/L, Vitek 2) maar niet de interpretatie hiervan.

<sup>5</sup> Twee laboratoria gaven hierbij de opmerking dat deze interpretatie geldig is voor een dosering van 3 x 1.5 mg.

<sup>6</sup> Eén laboratorium gaf wel het kwantitatieve resultaat (4 mg/L, Vitek 2) maar niet de interpretatie hiervan.

<sup>7</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Aanwezigheid van kolonies in de inhibitiezone: moet niet in rekening gebracht worden volgens de SFM"

<sup>8</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Beoordeeld als R wegens de aanwezigheid van resistente mutanten"

<sup>9</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Stam met verminderde gevoeligheid voor ciprofloxacin"

<sup>10</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "S→I op basis van resistentie voor norfloxacin"

<sup>11</sup> Een aantal laboratoria vermeldde de naam van het gebruikte fluorochinolone niet.

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

Het in de tabellen 4.3.2 tot en met 4.3.9. 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.

De resultaten van de laboratoria die de Osiris gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.3.8.

**Tabel 4.3.2.** Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Lading (µg/schijfje)</i>	<i>Mediane diameter</i>	<i>Grenswaarden diameter</i>	<i>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</i>			
					<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Ampicilline	19 (21)	10	19	10 – 24	16	3	1	1 <sup>1</sup>
Amoxicilline-clavulaanzuur	18 (19)	20 + 10	23	19 – 26	18	-	-	1 <sup>2</sup>
Cefuroxime	18 (19)	30	22	15 – 34	16	2	-	1 <sup>3</sup>
Fosfomycine	13 (19)	200	11	6 – 18	-	1	18 <sup>4</sup>	-
Chinolone								
Ciprofloxacin	11 (11)	5	22	20 – 29	10	1	-	-
Levofloxacin	2 (2)	5	24.5	20 – 29	2	-	-	-
Nalidixinezuur	1 (1)	30	6	-	-	-	1	-
Norfloxacin	4 (5)	10	24	20 – 27	5	-	-	-
Chinolone	1 (1)	10	25	-	1	-	-	-

<sup>1</sup> Dit laboratorium verwijst naar het resultaat van de MIC-bepaling ("R")

<sup>2</sup> Dit laboratorium verwijst naar het resultaat van de MIC-bepaling ("R")

<sup>3</sup> Dit laboratorium verwijst naar het resultaat van de MIC-bepaling ("R")

<sup>4</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Beoordeeld als R wegens de aanwezigheid van resistente mutanten"

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 4.3.3. 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 4.3.9 a en b.

**Tabel 4.3.3.a.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke ladingen voor staal M/11407 (*Escherichia coli*)).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</b>	<b>Lading (<math>\mu\text{g/schijfje}</math>)</b>	<b>Mediane diameter</b>	<b>Grenswaarden diameter</b>	<b>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</b>		
					<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Amoxicilline	1 (1)	30	24	-	1	-	-
Ampicilline	10 (11)	33	27	22 – 30	11	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	12 (13)	30 + 15	25	22 – 30	13	-	-
Cefuroxime	11 (13)	60	27	25 – 30	12	1	-
Fosfomycine	12 (17)	70	12.5	9 – 22	1	4	12
Chinolone							
Ciprofloxacin	6 (6)	10	23	18 – 32	6	-	-
Levofloxacin	1 (1)	5	26	-	1	-	-
Nalidixinezuur	1 (1)	130	10	-	-	-	1
Norfloxacin	4 (4)	10	20	19 – 25	4	-	-
Chinolone	1 (1)	10	27	-	-	-	1

**Tabel 4.3.3.b.** Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</b>	<b>Lading (<math>\mu\text{g/schijfje}</math>)</b>	<b>Mediane diameter</b>	<b>Grenswaarden diameter</b>	<b>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</b>		
					<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Amoxicilline	- (1)	-	-	-	1	-	-
Ampicilline	6 (7)	10	19	18 – 21	7	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	8 (10)	20 + 10	21	20 – 22	10	-	-
Cefuroxime	7 (9)	30	22	19 – 23	9	-	-
Fosfomycine	6 (7)	200	10	9 – 12	-	-	7
Chinolone							
Ciprofloxacin	4 (6)	5	22	21 – 23	6	-	-
Levofloxacin	1 (1)	5	20	-	1	-	-
Norfloxacin	2 (2)	10	21.5	19 – 24	2	-	-
Ofloxacin	1 (1)	5	23	-	1	-	-

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

**Tabel 4.3.4.** Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Aantal laboratoria</b>	<b>Resultaat</b>	<b>MIC-waarde (mg/L)</b>
Ampicilline	4	4 x S	1 x 2 mg/L; 2 x 3 mg/L; 1 x 6 mg/L
Amoxicilline-clavulaanzuur	3	3 x S	3 mg/L; 4 mg/L; 6 mg/L
Cefuroxime	2	2 x S	4 mg/L; 6 mg/L
Chinolone			
Ciprofloxacine	2	2 x S	2 x 0.38 mg/L
Levofloxacine	1	1 x S	0.5 mg/L

Eén laboratorium gebruikte de MIC Test Strip voor bepaling van de gevoeligheid voor ampicilline: MIC = 64 mg/L, interpretatie: R

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.3.5.

**Tabel 4.3.5.** Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Vitek 2</b>						<b>Vitek 2 compact</b>					
	<b>Finaal resultaat</b>				<b>Meest vermelde MIC waarde (mg/L)</b>	<b>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</b>	<b>Finaal resultaat</b>			<b>Meest vermelde MIC waarde (mg/L)</b>	<b>Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)</b>	
	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>	<b>*</b>			<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>			
Ampicilline	59	-	-	1 <sup>1</sup>	4	30 (60)	35	-	-	≤2	20 (35)	
Amoxicilline-clavulaanzuur	59	-	-	1 <sup>2</sup>	≤2	38 (60)	35	-	-	≤2	22 (35)	
Cefuroxime	58 <sup>3</sup>	1	-	1 <sup>4</sup>	4	52 (60)	35	-	-	4	32 (35)	
Fosfomycine	-	-	29	-	≥256	29 (29)	1	-	16	≥256	15 (17)	
Chinolone												
Ciprofloxacine	44 <sup>5</sup>	4	-	-	0.5	27 (48)	27	2	-	0.5	19 (29)	
Levofloxacine	5	-	-	-	1	4 (5)	1	-	-	1	1 (1)	
Nalidixinezuur	-	-	4	-	≥32	4 (4)	-	-	-	-	-	
Norfloxacine	4	1	14	-	2	19 (19)	1	-	6	2	6 (7)	
Chinolone	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0.5	1 (1)	

<sup>1</sup> Eén laboratorium gaf wel het kwantitatieve resultaat (≤2 mg/L, Vitek 2) maar niet de interpretatie hiervan.

<sup>2</sup> Eén laboratorium gaf wel het kwantitatieve resultaat (4 mg/L, Vitek 2) maar niet de interpretatie hiervan.

<sup>3</sup> Eén laboratorium gaf hierbij de opmerking dat deze interpretatie geldig is voor een dosering van 3 x 1.5 mg.

<sup>4</sup> Eén laboratorium gaf wel het kwantitatieve resultaat (4 mg/L, Vitek 2) maar niet de interpretatie hiervan.

<sup>5</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Stam met verminderde gevoeligheid voor ciprofloxacine"

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 27 laboratoria een MIC  $\leq$  2 mg/L en twee laboratoria een MIC van 8 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 13 laboratoria een MIC van 4 mg/L
- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 20 deelnemers een MIC van 4 mg/L en één laboratorium een MIC van 8mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 11 laboratoria een MIC van 4 mg/L
- voor cefuroxime vonden 7 laboratoria een MIC van 8 mg/L met Vitek 2 en één laboratorium een MIC van 8 mg/L met Vitek 2 compact
- voor fosfomycine vond één laboratorium een MIC  $\leq$ 16 mg/L met Vitek 2 compact
- voor ciprofloxacin vonden 9 laboratoria een MIC  $\leq$ 0.25 mg/L en 10 laboratoria een MIC van 1 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 5 laboratoria een MIC  $\leq$ 0.25 mg/L en 4 laboratoria een MIC van 1 mg/L

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.3.6.

**Tabel 4.3.6.** Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibioticum	Resultaat		
	S	I	R
Ampicilline	3	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	3	-	-
Cefuroxime	1	-	-
Fosfomycine	-	-	4
Chinolone			
Ciprofloxacin	2	-	-
Norfloxacin	-	-	1

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.3.7.

**Tabel 4.3.7.** Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/11407 (*Escherichia coli*)

Antibioticum	Resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/l)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	S	I	R		
Ampicilline	13	-	1 <sup>1</sup>	$\leq$ 2	14 (14)
Amoxicilline-clavulaanzuur	14	-	1	8/2	8 (15)
Cefuroxime	10 <sup>2</sup>	-	5	$\geq$ 8	9 (15)
Fosfomycine	-	-	14	>64	13 (14)
Chinolone					
Ciprofloxacin	11	1 <sup>3</sup>	-	0.5	7 (12)
Levofloxacin	1	-	-	0.5	1 (1)
Norfloxacin	1	1	1	$\leq$ 0.5; 1; 2	(3)

<sup>1</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: “gezien ampicilline S en amoxicilline-clavulaanzuur en cefuroxime R zouden wij naar de kliniek R doorgeven”



<sup>2</sup> Eén laboratorium gaf hierbij de opmerking dat deze interpretatie geldig is voor een dosering van 3 x 1.5 mg.

<sup>3</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "S→I op basis van resistentie voor norfloxacin"

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

- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 6 laboratoria een MIC van 4/2 mg/L en één een MIC >8mg/L
- voor cefuroxime vonden 6 laboratoria een MIC van 4 mg/L
- voor fosfomycine vond 1 laboratorium een MIC >24 mg/L
- voor ciprofloxacin vond 1 laboratorium een MIC ≤0.125 mg/L en 3 laboratoria een MIC van 0.25 mg/L

De resultaten bekomen met de toestellen Osiris en Sirscan worden weergegeven in tabel 4.3.8. en 4.3.9 a en b

De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze kiem.

**Tabel 4.3.8.** Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	5	4	-	1
Amoxicilline-clavulaanzuur	5	5	-	-
Cefuroxime	4	3	1	-
Fosfomycine	5	1 <sup>1</sup>	-	4
Chinolone				
Ciprofloxacin	3	3	-	-
Levofloxacin	1	1	-	-
Norfloxacin	1	1	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium gaf de opmerking: "Aanwezigheid van kolonies in de inhibitiezone: moet niet in rekening gebracht worden volgens de SFM"

**Tabel 4.3.9.a** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (klassieke Neosensitabs ladingen) voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	2	2	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique	2	2	-	-
Céfuroxime	2	2	-	-
Fosfomycine	2	-	-	2
Quinolone				
Ciprofloxacin	2	2	-	-

**Tabel 4.3.9.b** Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/11407 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>			
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Ampicilline	6	5	1	-	
Amoxicilline-clavulaanzuur	6	6	-	-	
Cefuroxime	6	5	1	-	
Fosfomycine	4	-	-	4	
Chinolone					
Ciprofloxacin	5	5	-	-	
Levofloxacin	1	1	-	-	

We moeten verder nog vermelden dat:

- twee laboratoria de Microscan gebruikt hebben; het ene labo voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, levofloxacin (allen "S") en fosfomycine ("R"); het andere labo voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, ciprofloxacin (allen "S") en fosfomycine ("R")
- twee laboratoria de diameter van de papieren schijfjes afgelezen hebben met de Sirscan; het ene labo voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, ciprofloxacin, norfloxacin, nalidixinezuur (allen "S") en fosfomycine ("R"); het andere labo voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, ciprofloxacin, (allen "S") en fosfomycine ("R")
- twee laboratoria de diameter van de papieren schijfjes afgelezen hebben met de Adagio; het ene labo voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, (allen "S"), fosfomycine en ofloxacin (beide "R"); het andere labo voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime (allen "S") en ofloxacin ("I")

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

- Ampicilline:
  - S→I
    - Sirscan, nieuwe ladingen: 1 labo
  - S→R
    - Phoenix: 1 labo (mede op basis van het resultaat van andere technieken)
- Fosfomycine
  - S→R
    - Papieren schijfjes: 2 labo's
    - Rosco, klassieke ladingen: 1 labo
- Ciprofloxacin
  - S→I
    - Vitek 2: 2 labo's
    - Phoenix: 1 labo

- Norfloxacin
- S→R
  - Vitek 2: 10 labo's (waarvan 1 mede op basis van het resultaat van andere technieken)
  - Vitek 2 compact: 3 labo's
- Chinolone
- S→R
  - Rosco, klassieke ladingen: 1 labo

### **5.1. De monsters**

Ter gelegenheid van deze enquête werden 2 bloeditstrijkjes verzonden. Laboratoria met even en oneven erkenningsnummer ontvingen echter een verschillend staal onder hetzelfde staalnummer P/11464.

172 laboratoria namen deel aan de enquête.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 76.7%. 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/9684

Een 12-jarige Togolees komt naar België in het kader van gezinshereniging. Twee weken gelden werd hij in Togo behandeld voor "malaria" (het is niet geweten welke medicatie hem toegediend werd). Bij zijn aankomst in België vertoont hij koorts. Het huidige staal werd drie dagen nadien afgenomen.

P/11464

Een 33-jarige man heeft een reis doorheen Afrika ondernomen (van de Oost- naar de Westkust). Het is onduidelijk of hij gedurende deze periode trouw zijn profylaxe genomen heeft. Kort na zijn terugkeer meldt hij zich bij zijn arts met koorts.

Staal P/9684 bevatte gametocyten van *Plasmodium falciparum*.

Staal P/ 11464 (even laboratoria) bevatte trofozoïeten van *Plasmodium ovale*.

Dit staal werd reeds in de enquête 2007/3 verstuurd onder staalnummer P/7870.

Staal P/ 11464 (oneven laboratoria) bevatte trofozoïeten van *Plasmodium ovale*.

Dit staal werd reeds in de enquête 2010/2 verstuurd onder staalnummer P/9405.

Beide resultaten werden ook via PCR bevestigd.

De uitstrijkjes waren iets ouder, wat kan verklaren waarom een aantal laboratoria moeilijkheden ondervonden om de stalen optimaal te kleuren.

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

## **5.2 Resultaten voor staal P/9684**

De 172 laboratoria leverden 175 antwoorden in. 169 laboratoria antwoordden één parasiet en 3 laboratoria antwoordden 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

**Tabel 5.2.1.** Resultaten voor staal P/9684

<b>Resultaat</b>	<b>Aantal</b>
<i>Plasmodium falciparum</i>	170
<i>Plasmodium species</i>	2
<i>Plasmodium non-falciparum</i>	2
<i>Plasmodium ovale</i>	1
<b>Totaal</b>	<b>175</b>

Eén laboratorium vermeldde de mogelijkheid van een menginfectie met *P. falciparum* en een andere *Plasmodium species* zonder evenwel deze 2<sup>e</sup> te antwoorden.

Eén laboratorium dat *Plasmodium species* antwoordde vermeldde dat het *P. falciparum* of *P. malariae* betrof en dat het staal in routine naar het referentiecentrum doorgestuurd zou worden voor speciesidentificatie.

De beide antwoorden *P. non-falciparum* en het antwoord *P. ovale* werden allen geantwoord in combinatie met *P. falciparum*. Er is met andere woorden geen enkel laboratorium dat de aanwezigheid van enkel een niet-falciparum *Plasmodium* antwoordde.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium falciparum* worden in tabel 5.2.2. weergegeven. 118 laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord, 45 laboratoria hebben 2 evolutiestadia geantwoord en 7 hebben drie evolutiestadia geantwoord.

**Tabel 5.2.2.** Evolutiestadia voor *Plasmodium falciparum* voor staal P/9684

<b>Evolutiestadium</b>	<b>Aantal laboratoria</b>
Gametocyt	168
Trofozoïet	26
Schizont	24
Rijpe of oudere schizont	8
Jonge schizont	3
<b>Totaal</b>	<b>229</b>

De combinaties van evolutiestadia voor *Plasmodium falciparum* worden in tabel 5.2.3. weergegeven.

**Tabel 5.2.3.** Combinaties van de evolutiestadia die voor *Plasmodium falciparum* voor staal P/9684 geantwoord werden.

<i>Aantal evolutiestadia</i>	<i>Evolutiestadium</i>	<i>Aantal laboratoria</i>
1 evolutiestadium	Gametocyt	116
	Trofozoïet	1
	Schizont	1
2 evolutiestadia	Gametocyt + trofozoïet	19
	Gametocyt + schizont	17
	Gametocyt + oudere schizont	7
	Gametocyt + jonge schizont	2
3 evolutiestadia	Gametocyt + trofozoïet + schizont	6
	Gametocyt + jonge schizont + oudere schizont	1
<b>Totaal</b>		<b>136</b>

Voor *Plasmodium falciparum* geven we voor de gametocyten de aantallen weer in volgende tabel.

**Tabel 5.2.4.** Mediaan, minimum en maximum voor gametocyt voor *Plasmodium falciparum* voor staal P/9684 (uitgedrukt in ‰)

<i>Aantal labo's</i>	<i>Mediaan</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
82	1	1	50

Tevens antwoordden 56 laboratoria <1, 17 laboratoria 1 à 2, 3 antwoordden 3 à 4 en 2 antwoordden 5 à 10. Eén laboratorium vermeldde dat indien enkel gametocyten aanwezig zijn er geen parasitemie bepaald wordt. Daarnaast drukten 7 labo's het aantal gametocyten uit per plaatje: 1 à 2, 5 à 10, 12, 20, 25, 50 en 100.

Voor de trofozoïeten antwoordden 15 laboratoria <1‰, vijf antwoordden 1‰, één laboratorium antwoordde 4‰, één laboratorium 10‰, één laboratorium 15‰ en twee laboratoria 1 à 2‰. Eén laboratorium drukte het aantal trofozoïeten uit per plaatje (2 à 3).

Voor de schizonten antwoordden 16 laboratoria <1‰, vier antwoordden 1‰ en twee laboratoria 1 à 2‰. Twee laboratoria drukten het aantal schizonten uit per plaatje (1 à 2 en 5 à 10).

Voor de oude schizonten antwoordden 6 laboratoria <1‰, één antwoordde 1‰ en één laboratorium antwoordde 5‰.

Voor de jonge schizonten antwoordde 1 laboratorium <1‰, één laboratorium 1‰ en één antwoordde 2‰.

Een groot aantal laboratoria zouden het staal in routine naar een referentiecentrum doorsturen voor (bevestiging van) de identificatie. Enkele vermeldden dat ze een antigenetest zouden uitvoeren.

## **5.3 Resultaten voor staal P/11464**

### **5.3.1 Even laboratoria**

De 101 laboratoria leverden 102 antwoorden in. Acht laboratoria antwoordden “afwezigheid van parasieten”, 92 laboratoria antwoordden één parasiet en 1 laboratorium antwoordde 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

**Tabel 5.3.1.** Resultaten voor staal P/11464 (even laboratoria)

<b>Resultaat</b>	<b>Aantal laboratoria</b>
<i>Plasmodium ovale</i>	18
<i>Plasmodium non-falciparum</i>	16
<i>Plasmodium malariae</i>	10
<i>Plasmodium vivax</i>	1
<i>Plasmodium species</i>	28
<i>Plasmodium falciparum</i>	20
<i>Babesia species</i>	1
Afwezigheid van parasieten	8
<b>Totaal</b>	<b>102</b>

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

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium ovale* worden in tabel 5.3.2. weergegeven. 13 laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord en 5 laboratoria hebben 2 evolutiestadia geantwoord.

**Tabel 5.3.2.** Evolutiestadia die voor *Plasmodium falciparum* voor staal P/11464 (even laboratoria)

<b>Evolutiestadia</b>	<b>Aantal laboratoria</b>
Trofozoïet	18
Schizont	3
Rijpe of oudere schizont	1
Jonge schizont	1
<b>Totaal</b>	<b>23</b>

De combinaties van evolutiestadia voor *Plasmodium ovale* worden in tabel 5.3.3. weergegeven.

**Tabel 5.3.3.** Combinaties van de evolutiestadia die voor *Plasmodium ovale* voor staal P/11464 (even laboratoria) geantwoord werden.

<b><i>Aantal evolutiestadia</i></b>	<b><i>Evolutiestadium</i></b>	<b><i>Aantal laboratoria</i></b>
1 evolutiestadium	Trofozoïet	13
2 evolutiestadia	Trofozoïet + schizont Trofozoïet + jonge schizont Trofozoïet + oudere schizont	3 1 1
<b><i>Totaal</i></b>		<b>136</b>

Voor de trofozoïeten antwoordden 7 laboratoria <1‰, zes antwoordden 1‰, één antwoordde 2‰, twee antwoordden 1 à 2‰ en één laboratorium antwoordde 2 à 3‰. Één laboratorium drukte het aantal trofozoïeten uit per plaatje (5).

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* worden in tabel 5.3.4. weergegeven. 11 laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord en 5 laboratoria hebben 2 evolutiestadia geantwoord.

**Tabel 5.3.4.** Evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* voor staal P/11464 (even laboratoria)

<b><i>Evolutiestadium</i></b>	<b><i>Aantal laboratoria</i></b>
Trofozoïet	16
Schizont	4
Gametocyt	1
<b><i>Totaal</i></b>	<b>21</b>

De combinaties van evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* worden in tabel 5.3.5. weergegeven.

**Tabel 5.3.5.** Combinaties van de evolutiestadia die voor *Plasmodium non-falciparum* voor staal P/11464 (even laboratoria) geantwoord werden.

<b><i>Aantal evolutiestadia</i></b>	<b><i>Evolutiestadium</i></b>	<b><i>Aantal laboratoria</i></b>
1 evolutiestadium	Trofozoïet	11
2 evolutiestadia	Trofozoïet + schizont Trofozoïet + gametocyt	4 1
<b><i>Totaal</i></b>		<b>16</b>



Voor de trofozoïeten antwoordden 7 laboratoria <1‰, vijf antwoordden 1‰, één antwoordde 1 à 2‰ en twee antwoordden 2 à 3‰. Één laboratorium drukte het aantal trofozoïeten uit per plaatje (9).

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium* species worden in tabel 5.3.6. weergegeven. 27 laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord en 1 laboratorium heeft 3 evolutiestadia geantwoord.

**Tabel 5.3.6.** Evolutiestadia voor *Plasmodium* species voor staal P/11464 (even laboratoria)

<i>Evolutiestadium</i>	<i>Aantal laboratoria</i>
Trofozoïet	26
Schizont	2
Rijpe of oudere schizont	1
Gametocyt	1
<b>Totaal</b>	<b>30</b>

De combinaties van evolutiestadia voor *Plasmodium* species worden in tabel 5.3.7. weergegeven.

**Tabel 5.3.7.** Combinaties van de evolutiestadia die voor *Plasmodium* species voor staal P/11464 (even laboratoria) geantwoord werden.

<i>Aantal evolutiestadia</i>	<i>Evolutiestadium</i>	<i>Aantal laboratoria</i>
1 evolutiestadium	Trofozoïet Schizont	25 2
3 evolutiestadia	Trofozoïet + gametocyt + oudere schizont	1
<b>Totaal</b>		<b>28</b>

Voor de trofozoïeten antwoordden 19 laboratoria <1‰, vier antwoordden 1‰, één antwoordde 3‰ en twee antwoordden 5‰.

Een groot aantal laboratoria zouden het staal in routine naar een referentiecentrum doorsturen voor (bevestiging van) de identificatie. Enkele vermeldden dat ze een antigentest zouden uitvoeren.

### 5.3.2 Oneven laboratoria

De 71 laboratoria leverden 73 antwoorden in. Vier laboratoria antwoordden “afwezigheid van parasieten”, 65 laboratoria antwoordden één parasiet en 2 laboratoria antwoordden 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

**Tabel 5.3.8.** Resultaten voor staal P/11464 (oneven laboratoria)

<b>Resultaat</b>	<b>Aantal</b>
<i>Plasmodium ovale</i>	29
<i>Plasmodium non-falciparum</i>	18
<i>Plasmodium malariae</i>	4
<i>Plasmodium vivax</i>	2
<i>Plasmodium</i> species	13
<i>Plasmodium falciparum</i>	3
Afwezigheid van parasieten	4
<b>Totaal</b>	<b>73</b>

De laboratoria die de combinatie van 2 parasieten vermeldden, antwoordden respectievelijk “*P. ovale* + *P. falciparum*” en “*P. ovale* + *P. non-falciparum*”.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium ovale* worden in tabel 5.3.9. weergegeven. Negen laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord, 14 laboratoria hebben 2 evolutiestadia geantwoord en 6 hebben drie evolutiestadia geantwoord.

**Tabel 5.3.9.** Evolutiestadia voor *Plasmodium ovale* voor staal P/11464 (oneven laboratoria)

<b>Evolutiestadium</b>	<b>Aantal</b>
Trofozoïet	26
Schizont	15
Gametocyt	7
Rijpe of oudere schizont	6
<b>Totaal</b>	<b>55</b>

De combinaties van evolutiestadia voor *Plasmodium ovale* worden in tabel 5.3.10. weergegeven.

**Tabel 5.3.10.** Combinaties van de evolutiestadia die voor *Plasmodium ovale* voor staal P/11464 (oneven laboratoria) geantwoord werden.

<b>Aantal evolutiestadia</b>	<b>Evolutiestadium</b>	<b>Aantal laboratoria</b>
1 evolutiestadium	Trofozoïet	6
	Schizont	2
	Oudere schizont	1
2 evolutiestadia	Trofozoïet + schizont	8
	Trofozoïet + oudere schizont	3
	Trofozoïet + gametocyt	2
	Trofozoïet + jonge schizont	1
3 evolutiestadia	Trofozoïet + gametocyt + schizont	4
	Trofozoïet + gametocyt + oudere schizont	1
	Trofozoïet + schizont + oudere schizont	1
<b>Totaal</b>		<b>29</b>

Voor de trofozoïeten antwoordden 14 laboratoria <1‰, drie antwoordden 1‰, twee antwoordden 2‰, twee antwoordden 3‰, één antwoordde 4‰, één antwoordde 10‰, twee antwoordden 1 à 2‰ en één laboratorium antwoordde 2 à 3‰.

Voor de schizonten antwoordden 11 laboratoria <1‰, twee antwoordden 1‰ en één antwoordde 5‰. Één laboratorium drukte het aantal schizonten uit per plaatje (<1).

Voor de gametocyten antwoordde 1 laboratorium <1‰, drie antwoordden 1‰ en één antwoordde 1 à 2‰. Twee laboratoria drukten het aantal gametocyten uit per plaatje (<1 en 1).

Voor de oudere schizonten antwoordden 2 laboratoria <1‰ en drie laboratoria 1 à 2‰. Één laboratorium drukte het aantal oudere schizonten uit per plaatje (5 à 10).

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* worden in tabel 5.3.11. weergegeven. Zes laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord, 11 laboratoria hebben 2 evolutiestadia geantwoord en 1 heeft drie evolutiestadia geantwoord.

**Tabel 5.3.11.** Evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* voor staal P/11464 (oneven laboratoria)

<b>Evolutiestadium</b>	<b>Aantal laboratoria</b>
Trofozoïet	15
Schizont	12
Gametocyt	3
Jonge schizont	1
<b>Totaal</b>	<b>31</b>

De combinaties van evolutiestadia voor *Plasmodium non-falciparum* worden in tabel 5.3.12. weergegeven.

**Tabel 5.3.12.** Combinaties van de evolutiestadia die voor *Plasmodium non-falciparum* voor staal P/11464 (oneven laboratoria) geantwoord werden.

<b>Aantal evolutiestadia</b>	<b>Evolutiestadium</b>	<b>Aantal laboratoria</b>
1 evolutiestadium	Trofozoïet	3
	Schizont	2
	Gametocyt	1
2 evolutiestadia	Trofozoïet + schizont	9
	Trofozoïet + gametocyt	1
	Trofozoïet + jonge schizont	1
3 evolutiestadia	Trofozoïet + gametocyt + schizont	1
<b>Totaal</b>		<b>18</b>

Voor de trofozoïeten antwoordden 10 laboratoria <1%, drie antwoordden 1% en één laboratorium antwoordde 1 à 2%. Één laboratorium drukte het aantal trofozoïeten uit per plaatje (1).

Voor de schizonten antwoordden 8 laboratoria <1%, één antwoordde 1%, één antwoordde 5% en één laboratorium antwoordde 2 à 3%. Één laboratorium drukte het aantal schizonten uit per plaatje (1 à 2).

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Plasmodium* species worden in tabel 5.3.13. weergegeven. Negen laboratoria hebben 1 evolutiestadium geantwoord en vier laboratoria hebben 2 evolutiestadia geantwoord.

**Tabel 5.3.13.** Evolutiestadia voor *Plasmodium* species voor staal P/11464 (oneven laboratoria)

<b>Evolutiestadium</b>	<b>Aantal laboratoria</b>
Trofozoïet	12
Schizont	5
<b>Totaal</b>	<b>17</b>

De combinaties van evolutiestadia voor *Plasmodium* species worden in tabel 5.3.14. weergegeven.

**Tabel 5.3.14.** Combinaties van de evolutiestadia die voor *Plasmodium* species voor staal P/11464 (oneven laboratoria) geantwoord werden.

<b><i>Aantal evolutiestadia</i></b>	<b><i>Evolutiestadium</i></b>	<b><i>Aantal laboratoria</i></b>
1 evolutiestadium	Trofozoïet Schizont	8 1
2 evolutiestadia	Trofozoïet + schizont	4
<b><i>Totaal</i></b>		<b>13</b>

Voor de trofozoïeten antwoordden 8 laboratoria <1‰, één antwoordde 7‰, één antwoordde 25‰, één laboratorium antwoordde 1 à 2‰ en één laboratorium 2 à 3‰.

Voor de schizonten antwoordden alle 5 laboratoria <1‰.

Een groot aantal laboratoria zouden het staal in routine naar een referentiecentrum doorsturen voor (bevestiging van) de identificatie.

#### **5.4. Commentaar op de enquête**

'Major errors' zijn het missen en het ten onrechte antwoorden van een *P. falciparum* en het antwoorden van *Plasmodium* species zonder uitspraak over de aan- of afwezigheid van *P. falciparum*. De reden waarom dit als een belangrijke fout beschouwd wordt, is de therapeutische aanpak die verschilt bij een infectie met *P. falciparum*.

Een groot aantal laboratoria stuurt zijn stalen in routine naar het referentielaboratorium van het ITG voor (bevestiging van) de identificatie. Laboratoria worden ten zeerste aangemoedigd om dit te doen. Naast een dikke druppel en een uitstrijkje van goede kwaliteit, gemaakt van vers bloed en bij voorkeur ongekleurd, ontvangt het referentielaboratorium ook graag 1 ml EDTA-bloed om antigen testen en PCR te kunnen uitvoeren. Resultaten van stalen die voor 16u15 in het laboratorium toekomen, worden dezelfde dag bezorgd.

Ondanks de toevoeging dat het staal in routine naar het referentielaboratorium zou worden gestuurd voor de identificatie tot op het niveau van de species, wordt het antwoord 'Plasmodium species' niet als correct beschouwd. De reden daarvoor is dat de bevestiging van stalen die niet op tijd in het referentielaboratorium toekomen, vertraging kan oplopen met grote klinische gevolgen. Laboratoria worden aangespoord de microscopische diagnostiek van malaria aan te vullen met een antigen detectiemethode om de kans op een correcte differentiatie tussen *P. falciparum* en de andere species te verhogen in afwachting van een definitieve identificatie of de bevestiging van de identificatie door het referentielaboratorium.

#### **P. falciparum (P/9684)**

Er werden 175 antwoorden gegeven door 172 laboratoria. In tabel 1 is het overzicht te zien van de antwoorden.

<b>Groep</b>	<b>Antwoord</b>	<b>Commentaar</b>	<b>Score (n, %)</b>
Groep I	<i>P. falciparum</i>	Correct	168 (97.6%)
Groep II	<i>P. falciparum</i> + <i>P. non-falciparum</i> <i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i> <i>Plasmodium species (P. falciparum of P. malariae)*</i>	Minor error Aanvaardbaar	2 (1.2%) 1 (0.6%) 1 (0.6%)

Tabel 1

\*Staal zou in routine naar het referentielaboratorium gestuurd worden voor speciesidentificatie.

Het staal bevatte gametocyten van *Plasmodium falciparum*. Dit evolutiestadium werd door 168 laboratoria geantwoord (eventueel in combinatie met andere stadia).

### P. ovale (P/11464) - even laboratoria

Staal P/ 11464 bevatte trofozoieten van *Plasmodium ovale*. Er werden 102 antwoorden gegeven door 101 laboratoria. Acht laboratoria (8%) vermelden de afwezigheid van parasieten. In tabel 2 is het overzicht te zien van de antwoorden van de laboratoria die de aanwezigheid van parasieten antwoordden en worden de huidige scores vergeleken met de scores van enquête 2007/3 (staalnummer P/7870).

Groep	Antwoord	Commentaar	Score (n, %)	Score 2007/3 (n,%)
Groep I	<i>P. ovale</i>	Correct	18 (17.8%)	35 (19.4%)
Groep II	<i>P. non-falciparum</i> <i>P. malariae</i> <i>P. vivax</i>	Minor error Aanvaardbaar	26 (25.7%)	52 (28.8%)
Groep III	<i>Plasmodium</i> species	Major error	28 (27,7%)	38 (21,1%)
Groep IV	<i>P. falciparum</i> <i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i> <i>Babesia</i> sp.	Major error	21 (20.8%)	55 (30.5%)

Tabel 2

### P. ovale (P/11464) – oneven laboratoria

Staal P/ 11464 bevatte trofozoieten van *Plasmodium ovale*. Er werden 73 antwoorden gegeven door 71 laboratoria. Vier laboratoria (5.7%) vermelden de afwezigheid van parasieten. In tabel 3 is het overzicht te zien van de antwoorden van de laboratoria die de aanwezigheid van parasieten vermeldden met hun score en wordt een vergelijking gemaakt met de score van enquête 2010/2 (staalnummer P/9405) waarin hetzelfde staal werd rondgestuurd.

Groep	Antwoord	Commentaar	Score (n, %)	Score 2007/3 (n,%)
Groep I	<i>P. ovale</i>	Correct	27 (38%)	70 (39.8%)
Groep II	<i>P. ovale</i> + <i>P. non-falciparum</i> <i>P. non-falciparum</i> <i>P. malariae</i> <i>P. vivax</i>	Minor error Aanvaardbaar	24 (33.8%)	74 (42.0%)
Groep III	<i>Plasmodium</i> species	Major error	12 (18.3%)	19 (10.8%)
Groep IV	<i>P. falciparum</i> <i>P. ovale</i> + <i>P. falciparum</i>	Major error	3 (4.2%)	13 (7.4%)

Tabel 3

Het groot verschil in het percentage correcte antwoorden tussen even en oneven laboratoria (meer dan dubbel aantal 'major errors' bij de even laboratoria) heeft wellicht te maken met het verschil in kwaliteit van de plaatjes die werden rondgestuurd.

Marjan Van Esbroeck, ITG, Antwerpen

### **6.1. Syfilis**

#### **6.1.1. De stalen**

Er waren 2 gelyofiliseerde plasmamonsters, IS/7730 en S/8685 waarop antistoffen tegen syfilis bepaald dienden te worden.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

Stalen IS/7730 en S/8685

Een arts werkzaam in een soa-referentiecentrum ziet op de consultatie na elkaar twee mannen die beide losse seksuele contacten vermelden. De eerste patiënt (met staal S/8685) consulteert voor een veralgemeende huiduitslag en vermeldt dat hij drie weken eerder een ulcus op de genitaliën had dat spontaan is genezen. De tweede patiënt (met staal IS/7730) komt voor een check-up en heeft geen klachten.

De verwachte interpretaties waren:

IS/7730: Interpretatie: Geen antilichamen detecteerbaar (code 1).

S/8685: Interpretatie: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie (code 2)

Ter gelegenheid van deze enquête bestond voor de 1<sup>e</sup> maal de mogelijkheid om via Toolkit te antwoorden: 87.2% van de laboratoria hebben op deze wijze geantwoord.

#### **6.1.2. De deelnemers**

In het totaal stuurden 158 laboratoria hun enquêteformulier terug: 156 Belgische en Luxemburgse laboratoria, 1 firmalaboratorium en 1 buitenlands laboratorium. Deze 2 laatsten werden niet in de verdere verwerking opgenomen. Het firmalaboratorium gebruikte volgende technieken: RecomWell Treponema IgG en RecomWell Treponema IgM op staal IS/7730 en deze beide zelfde kits en Recomline Treponema IgG op staal S/8685 (alle kits: Mikrogen (verdelers Euribel)).

Het buitenlands laboratorium gebruikte de TPHA Olympus 2000 kit (BioRad) op staal IS/7730 en de TPHA Olympus 2000 (BioRad), Bioelisa Syphilis (Biokit) en Inno-Lia Syphilis Score (Innogenetics) op staal S/8685.

Alle resultaten waren correct voor beide laboratoria.

Op staal IS/7730 voerden de 156 labo's 306 testen uit, met name 183 treponemale testen en 123 niet-treponemale testen.

30 laboratoria voerden 1 test uit, 105 laboratoria voerden 2 testen uit, 18 laboratoria 3 testen en 3 laboratoria 4 testen.

Op staal S/8685 voerden ze 354 testen uit, met name 213 treponemale testen en 141 niet-treponemale testen.

12 laboratoria voerden 1 test uit, 104 laboratoria voerden 2 testen uit, 28 laboratoria 3 testen, 10 laboratoria 4 testen en 2 laboratoria 5 testen.

Volgende tabellen geven een overzicht van het type van de gebruikte testen:



**Tabel 6.1.1.** Overzicht van het type en combinaties van de gebruikte testen (aantal laboratoria).

<i>Aantal testen</i>	<i>Type test</i>	<i>IS/7730</i>	<i>S/8685</i>
1 test uitgevoerd	1 x treponemaal 1 x niet-treponemaal	27 3	9 3
2 testen uitgevoerd	1 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal 2 x treponemaal	99 6	99 5
3 testen uitgevoerd	2 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal	18	28
4 testen uitgevoerd	3 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal 4 x treponemaal	3 -	9 1
5 testen uitgevoerd	4 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal	-	2
<b>Totaal</b>		<b>156</b>	<b>156</b>

**Tabel 6.1.2.** Samenvatting van het type en combinaties van de gebruikte testen (aantal laboratoria).

<i>Type test</i>	<i>IS/7730</i>	<i>S/8685</i>
Eén test: treponemaal	27	9
Eén test: niet-treponemaal	3	3
Combinatie treponemaal + niet-treponemaal	120	138
Combinatie enkel treponemaal	6	6
<b>Totaal</b>	<b>156</b>	<b>156</b>

### 6.1.3. Gebruikte reagentia

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

**Tabel 6.1.3.** Reagentia gebruikt in de Syfilis-serologie 2012/1.

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>IS/7730</i>	<i>S/8685</i>
Abbott	Architect Syphilis TP	35	35
Alldiag	TPHA Check	-	1
	VDRL Check/RPR	-	1
Axis Shield (verdelers Lucron)	Microsyph TPHA	5	4
Becton Dickinson	Macro-Vue RPR Card Test	9	12
Biokit	RPR-Reditest	12	13
	Syphagen TPHA	3	3
bioMérieux	RPR-nosticon II	24	28
	Trepo-Spot IF	5	10
BioRad	TPHA 200	2	2
	RPR100	2	2
Biosystems (verdelers Medigal)	RPR Carbon	6	6
	TPHA	-	1
Diagast	SypalCB	1	1
Diamed	ID-Pagia Syphilis Antibody Test	3	3
DiaSorin	Liaison Treponema Screen	31	30
	Murex Syfacard-R (RPR)	24	28
	Murex ICE Syphilis	1	1
Diesse (verdelers International Medical)	Chorus Syphilis screening recombinant	9	9
	Chorus Treponema IgG	1	2
	Chorus Treponema IgM	1	2
	Enzywell syphilis screen recombinant	1	1
Euroimmun (verdelers Biognost)	Treponema pallidum ELISA IgG	2	2
	Treponema pallidum ELISA IgM	-	1
	Euroline WB Treponema pallidum (+cardiolipin) IgG	1	2
	Euroline WB Treponema pallidum (+cardiolipin) IgM	-	1
	anti Treponema pallidum screen ELISA (IgG/M)	1	1
Fujirebio (verdelers Lameris)	Serodia TPPA	60	69
Innogenetics Lab21 Healthcare	Inno-Lia Syphilis Score	-	4
	TPHA	2	2
	EIA II	1	1
Mikrogen (Euribel)	RecomBlot Treponema IgG	-	1
	RecomBlot Treponema IgM	-	1
Omega Diagnostics International Medical (verdelers)	Immutrep RPR	6	7

	Immutrep Carbon antigen	1	1
Ortho Clinical Diagnostics Oxoïd	Vitros Syphilis TPA	1	1
	TPHA test	1	1
	VDRL test kit	1	1
	VDRL Carbon antigen	1	1
Plasmatec (verdeler Forlab)	RPR Test kit	6	7
	TPHA Test kit	3	3
	VDRL Carbon antigen	2	2
Randox	RPR Card Test	1	1
Servibio (verdeler Biognost)	Servitex TPHA	2	2
Siemens	Immulite 2000 Syphilis screen	9	9
	Cellognost Syphilis H Combipack	3	6
	VDRL Cardiolipin Ag	3	2
Spinreact	RPR Carbon	23	27
	TPHA	1	1
Viramed	Virablot Treponema IgG	-	1
	Virablot Treponema IgM	-	1
<b>Totaal</b>		<b>306</b>	<b>354</b>

## **6.1.4. Resultaten**

### 6.1.4.1. Staal IS/7730

#### **Niet-treponemale testen**

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat.

#### **Treponemale testen**

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat, ongeacht de “aard” (totale As, IgG, IgM) van de test. Laboratoria die meer dan één kit gebruikten, bekwamen met alle kits een negatief resultaat.

#### **Interpretaties**

Alle laboratoria kozen voor “Geen antilichamen detecteerbaar (code 1).”

#### **Uitvoering in routine**

Een aantal laboratoria vermeldden dat ze een aantal testen niet in routine zouden uitvoeren (in onderstaande lijst: TT = Treponemale Test; NTT = Niet-Treponemale Test):

- 2 TT + 1 NTT (wel 1 TT): 2 labo's
- 2 TT (wel 1 TT + 1 NTT): 1 labo
- 1 TT + 1 NTT (wel 1 TT): 6 labo's
- 1 TT + 1 NTT (enige testen): 3 labo's
- 1 TT (wel 1 TT + 1 NTT): 8 labo's
- 1 NTT (wel 2 TT): 1 labo
- 1 TT (wel 1 NTT): 2 labo's
- 1 NTT (wel 1 TT): 6 labo's
- 1 NTT (enige test): 1 labo

### 6.1.4.2. Staal S/8685

#### **Niet-treponemale testen**

Een overzicht van de resultaten per laboratorium wordt getoond in tabel 6.1.4.

**Tabel 6.1.4.** Resultaten voor de niet-treponemale testen voor staal S/8685.

<b>Resultaat</b>	<b>N labo's</b>
Positief	138
Borderline	2
Negatief	1
<b>Totaal</b>	<b>141</b>

Eén borderline resultaat en het negatieve resultaat werden bekomen met de Immutrep RPR kit (Omega Diagnostics) en het andere borderline resultaat met de RPR nosticon II kit (bioMérieux). Alle andere gebruikers van deze beide kits bekwamen positieve resultaten.

Voor de meest gebruikte kits, hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend (voor zover de laboratoria in dezelfde eenheid antwoordden). Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.1.5.

**Tabel 6.1.5.** Mediaan, minimum en maximum bekomen voor de niet-treponemale testen voor staal S/8685 voor de meest gebruikte kits.

<b>Kit (eenheid)</b>	<b>N labo's</b>	<b>Mediaan</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Cut-off voor positiviteit</b>
Macro-Vue RPR Card Test (titer)	11	1/16	1/8	1/32	Pos. resultaat in « test well »
RPR Reditest (titer)	13	1/8	1/4	1/32	Pos. resultaat in « test well »
RPR-nosticon II (titer) <sup>1</sup>	27	1/8	1/4	1/16	Pos. resultaat in « test well »
RPR-Carbon Biosystems (titer)	5	1/16	1/8	1/128	Pos. resultaat in « test well »
Murex Syfacard-R (titer)	27	1/16	1/4	1/32	Pos. resultaat in « test well »
Immutrep RPR (titer) <sup>2</sup>	7	1/8	1/1	1/80	Pos. resultaat in « test well »
RPR Test kit (titer)	6	1/16	1/8	1/16	Pos. resultaat in « test well »
RPR carbon Spinreact (titer)	24	1/8	1/2	1/32	Pos. resultaat in « test well »

<sup>1</sup> Het labo met de interpretatie "borderline" bekwam een titer van 1/4.

<sup>2</sup> Het labo met de interpretatie "borderline" bekwam een titer van 1/80; het labo met de interpretatie "negatief" een titer van 1/1.

## Treponemale testen

### a) Resultaten van de testen die de “totale” antistoffen bepalen

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat. Laboratoria die meer dan één kit gebruikten, bekwamen met alle kits een positief resultaat.

Voor de meest gebruikte kits, hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend (voor zover de laboratoria in dezelfde eenheid antwoordden). Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.1.6.

**Tabel 6.1.6.** Mediaan, minimum en maximum bekomen voor de treponemale testen voor staal S/8685 voor de meest gebruikte kits.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect Syphilis TP (index)	34	32.74	26.06	39.82	1.00
Trepo-Spot IF (titer) <sup>1</sup>	7	1/1280	1/100	1/6400	Sera diluted 1/5 should be confirmed by a quantitative test. Sera diluted 1/50 correspond to the pathological cut-off generally accepted
Liaison Treponema Screen (index) <sup>2</sup>	26	58.0	40.9	70.0	1.1 (0.9 – 1.1 = borderline)
Chorus Syphilis screen recombinant (index) <sup>3</sup>	6	8.5	4.6	20.4	1.2
Serodia-TPPA (titer) <sup>4</sup>	15	1/5120	1/2560	1/20480	Pos. resultaat in « test well »
Cellognost Syphilis H Combipack (titer)	6	1/20480 – 1/40690	1/2560	1/163840	Pos. resultaat in « test well »
Immulite 2000 Syphilis screen (index)	9	15.0	11.6	17.4	1.1 (0.9 – 1.1 = indeterminate)

<sup>1</sup> Tevens antwoordde één labo: >1/1600

<sup>2</sup> Tevens antwoordde drie labo's: >70

<sup>3</sup> Tevens antwoordde één labo >6.0, één labo >10 en één labo 66

<sup>4</sup> Tevens antwoordde één labo >1/160, twee labo's >1/640, drie labo's >1/1280, één labo >1/5120, één labo >1/5180, 15 labo's >1/10240, één labo >1/20000, 23 labo's >1/20480, 6 labo's >1/40960 en één labo >1/163840

### b) Resultaten van de testen die de IgG bepalen.

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat.

### c) Resultaten van de testen die de IgM bepalen.

Vier laboratoria bekwamen een negatief resultaat, twee een borderline (beide met de Chorus Treponema IgM) en één een positief resultaat (Treponema pallidum ELISA IgM).

## Interpretaties

De meeste laboratoria kozen voor “Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie (code 2)”. Een aantal laboratoria verkozen een andere interpretatie.

Een overzicht van de klinische interpretaties wordt in volgende tabel 6.1.7. weergegeven:

**Tabel 6.1.7.** Interpretatie voor staal S/8685 (syfilis).

<i>Interpretatie</i>	<i>Aantal</i>
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie (code 2)	147
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een niet-actieve infectie (code 3) <sup>1</sup>	1
Aanwezigheid van antilichamen. Actieve infectie waarschijnlijk, gezien de voorgeschiedenis van de patiënt. Bijkomende testen noodzakelijk (TPHA, VDRL, FTA) <sup>2</sup>	1
Ter bevestiging een FTA laten uitvoeren, eventueel ook op CSV. Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. In functie van de vorige RPR-bepaling al dan niet onder behandeling <sup>3</sup>	1
Aanwezigheid van specifieke syfilisantilichamen. Deze wijzen op een oude of recente infectie. <sup>4</sup>	1
Aanwezigheid van antilichamen (actieve of niet-actieve infectie): bijkomende testen noodzakelijk (VDRL, TPHA, FTA IgG IgM) <sup>5</sup>	1
Aanwezigheid van TPHA-antilichamen, bijkomende testen vereist voor diagnose. (donorstalen worden doorgestuurd naar ITG) <sup>6</sup>	1
In routine zouden wij dit staal naar een referentiecentrum doorsturen om bijkomende testen uit te voeren met name VDRL, TPHA, FTA om een correcte interpretatie te kunnen geven. <sup>7</sup>	1
De aanwezigheid van enkel TPHA, antistoffen, zonder andere laboratorium testen laat niet toe om te bepalen of de infectie actief is of niet. <sup>8</sup>	1
Aanwezigheid van specifieke syfilisantilichamen <sup>9</sup>	1
<b>Totaal</b>	<b>156</b>

<sup>1</sup> Resultaten: 3 treponemale testen positief, één niet-treponemale test positief

<sup>2</sup> Resultaten: één treponemale test positief, geen niet-treponemale test uitgevoerd.

<sup>3</sup> Resultaten: één treponemale test positief, niet-treponemale test positief.

<sup>4</sup> Resultaten: één treponemale test positief, geen niet-treponemale test uitgevoerd.

<sup>5</sup> Resultaten één treponemale test positief, geen niet-treponemale test uitgevoerd.

<sup>6</sup> Resultaten: één treponemale test positief, geen niet-treponemale test uitgevoerd

<sup>7</sup> Resultaten: één treponemale test positief, geen niet-treponemale test uitgevoerd

<sup>8</sup> Resultaten: 2 treponemale testen positief, één niet-treponemale test positief

<sup>9</sup> Resultaten: 2 treponemale testen positief, één niet-treponemale test positief

De 3 laboratoria die een borderline of negatief resultaat bekwamen voor de niet-treponemale test, bekwamen allen een positief resultaat voor de treponemale test en gaven de interpretatie “Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie (code 2)”.

## Uitvoering in routine

Een aantal laboratoria vermeldden dat ze een aantal testen niet in routine zouden uitvoeren (in onderstaande lijst: TT = Treponemal Test; NTT = Niet-Treponemal Test):

- 1 TT (wel 2 TT + 1 NTT): 1 labo
- 1 TT (wel 1 TT + 1 NTT): 2 labo's
- 1 TT (wel 1 TT): 1 labo
- 1 NTT (wel 1 TT): 2 labo's
- 1 NTT (enige test): 1 labo



## 6.1.5 Commentaar op de resultaten van het onderzoek

### ***Inleiding***

De stalen waren afkomstig van twee patiënten in een soa-kliniek waarbij de eerste een veralgemeende rash vertoonde bij fysisch onderzoek, en in de anamnese een spontaan-genezen genitaal ulcus vermeld werd een drietal weken voor het consult, en de tweede asymptomatisch was (staal IS/7730). Beide patiënten vertoonden risicogedrag voor soa's. Bij de eerste patiënt dient men in de differentiaaldiagnose zeker een secundaire syfilis te weerhouden, waarbij je dus serologisch een positieve treponemale test verwacht geassocieerd aan een positieve niet-treponemale test (staal S/8685).

### **Staal IS/7730**

Dit eerste serummonster gaf geen problemen: alle resultaten van zowel treponemale als niet-treponemale testen van alle deelnemers waren negatief, dus alle kits gaven een éénvormig negatief resultaat. Geen specifieke/vals-positieve metingen op te merken, wat op zich positief is.

Zelfs in de interpretatie was er een algemene uniformiteit.

De enige opmerking die hier kan gegeven worden, is omtrent het gebruik van syfilis-serologie testen in het kader van screening. Er zijn een beperkt aantal laboratoria die als eerste en/of enige test een niet-treponemale test gebruiken. Deze testen worden inderdaad vrij snel na het oplopen van de infectie positief (relatief hoge gevoeligheid), geven in verschillende fysiologische condities (zwangerschap, hepatitis, acute virale infecties, auto-immun- en bindweefselaandoeningen,...) vals-positieve reacties (beperkte specificiteit) maar zullen in geval van een late (tertiaire) of latente syfilis in de meerderheid van patiënten reeds genegativeerd zijn. Additioneel is de gevoeligheid in vroeg primaire syfilis minder hoog dan deze van de nieuwe treponemale screeningstesten. Dus in het kader van een algemene screening of oppuntstelling bij een patiënt met vage klachten is het veiliger een treponemale test te gebruiken. (6,7)

De nieuwe screeningstesten die antitreponemale IgM en IgG antilichamen op een gevoelige en specifieke wijze detecteren, gebruiken wild-type of recombinante *T. pallidum* antigenen. Ondanks de hoge performantie, hebben ze een aantal beperkingen eigen aan treponemale testen: deze testen zijn niet in staat het onderscheid te maken tussen recente of behandelde versus onbehandelde infecties. Het nut van een semi-kwantitatieve non-treponemale test nadat een positieve screeningstest werd bekomen, is (1) om de exacte ziektestatus en de geschiedenis van de behandeling juist in te schatten, en (2) om de bevindingen van de screeningstest te ondersteunen. Ondanks het feit dat non-treponemale testen een betrouwbare performantie hebben aangetoond gedurende tientallen jaren, zijn de hoger aangehaalde beperkingen significant, en voldoende om deze testen niet als unieke screeningstest te gebruiken.

Met de toegenomen implementatie van treponemale-specifieke EIAs of CLIAs als eerstelijns syfilis screeningstesten in klinische laboratoria, gaan gezondheidswerkers onvermijdelijk geconfronteerd worden met patiënten met een positief resultaat in de treponemale-specifieke screening, maar een negatief resultaat in de niet-treponemale test. Zulke discordantie is op regelmatige basis te verwachten, en kan de bron zijn van verwarring bij gezondheidswerkers en patiënten. Deze combinatie kan overeenkomen met een vals-positieve screening, maar kan natuurlijk ook opduiken in patiënten met doorgemaakte of recent-behandelde syfilis en in patiënten met erg vroege of late en/of latente ziekte.

Hier betreft het echter een soa-kliniek, en in deze setting waar men de patiënten op regelmatige basis terugziet, kent men de serologiewaarden vanaf de start van de opvolging, en kan men zich

inderdaad permitteren enkel een niet-treponemale test uit te voeren tijdens stipte follow-up van gekende syfilis-patiënt.

### **Staal S/8685**

Voor het tweede serummonster, waren er voor de niet-treponemale testen 3/141 resultaten die niet als positief werden geantwoord. Maar wanneer men nader kijkt naar deze titers, merkt men dat het eerder gaat om onjuiste interpretaties van de bekomen resultaten. Eenmaal werd er “negatief” geantwoord bij een titer van 1/1, terwijl waarden 1/1 en 1/2 als borderline of grijze zone geïnterpreteerd dienen te worden. Tweemaal werd er “borderline” geantwoord, bij waarden van 1/4 en 1/80 (!), waarbij een waarde van 1/4 dient beschouwd als een (eerste) significante titer en bij 1/80 is er absoluut geen twijfel omtrent positiviteit. Vermoedelijk is deze laatste interpretatie te wijten aan een onzorgvuldigheid bij het antwoorden (al dan niet geassocieerd aan de nieuwe antwoordapplicatie), gezien dit labo in parallel een duidelijk positieve treponemale test detecteerde, en het algemeen besluit luidde “Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie”.

De resultaten van de treponemale testen waren in orde wat betreft de testen voor detectie van ofwel “totale” antistoffen, ofwel van IgG antistoffen apart: alle resultaten bleken duidelijk boven de cut-off van positiviteit te liggen, en werden correct geïnterpreteerd als positief. Het pro-zone fenomeen, waar laboratoria bij zulke sterk-positieve treponemale titers (gewoonlijk terug te vinden in patiënten met secundaire syfilis of in geval van concomitante hiv-infectie) mee geconfronteerd kunnen worden bij gebruik van semi-kwantitatieve of kwalitatieve agglutinatie/absorptie-analyses, dook niet op. Dit prozone-fenomeen is uitgesloten bij gebruik van EIA's. We merken anderzijds op dat een aantal laboratoria wel heel ver doorverdunnen. Het klinisch nut van deze hoge titers is voor discussie vatbaar, maar lijkt eerder beperkt. Mogelijk gebeurde het in dit geval omdat het hier een EKE betreft.

Wat de IgM-bepaling betreft, ziet men meer discordanties tussen de verschillende resultaten, maar in het algemeen zijn de resultaten bekomen met blottesten in de 4 gevallen negatief, en deze bekomen met ELISA-testen borderline tot positief. In het algemeen zijn immunoblottesten enerzijds ietwat meer specifiek, en anderzijds ietwat minder gevoelig. Er dient aangehaald te worden, dat het nut van deze IgM-bepaling voornamelijk elders ligt. In deze patiënt was een IgM-test klinisch niet echt geïndiceerd.

Algemeen beschouwd zijn voor de syfilisserologie treponemale antistoffen van de 2 immunoglobulineklassen van belang: 19S-IgM-antistoffen met een molecuulgewicht van 900000 D en een halfwaardetijd van 5 à 6 dagen, en 7S-IgG-antistoffen met een molecuulgewicht van 150000 D en een halfwaardetijd van 20 dagen. Op zijn vroegst 2 weken na het begin van de infectie kunnen in het bloed circulerende antitreponemale antistoffen van het 19S-IgM-type worden aangetoond, die naarmate het ziekteproces voortschrijdt in toenemende mate worden vervangen door 7S-IgG-antitreponemale antistoffen. Over het in bepaalde gevallen al dan niet persisteren van antitreponemale 19S-IgM-antistoffen tot in het stadium van de latente en late orgaansyfilis bestaat veel discussie. Als gevolg van een succesvolle antitreponemale therapie, toegediend in het primaire of secundaire stadium, zal de antitreponemale 7S-IgG-titer duidelijk dalen. Deze daling zal uitblijven of in ieder geval veel langzamer verlopen, indien de behandeling in een later ziektestadium wordt ingezet. De anti-treponemale 19S-IgM-titer zal na succesvolle behandeling sterk afnemen of verdwijnen, maar bij reïnfectie opnieuw, zij het in verminderde mate, tevoorschijn komen.

Met de actuele treponemale “combo”-testen voor detectie van totale antistoffen heb je, ten opzichte van de aparte IgM-bepaling, een vergelijkbaar voordeel betreffende de kortere incubatietijd en bijgevolg de snelle antistofdetectie na de onset van infectie.

De betekenis van het aantonen van treponema-specifieke IgM antistoffen voor de syfilisdiagnostiek berust op de volgende waarnemingen:

- 1) IgM-antistoffen zijn niet in staat een intacte placentabarière te passeren. De IgM-diagnostiek is daarom van grote betekenis bij het vaststellen van congenitale syfilis bij neonaten.
- 2) Anti-treponemale IgM-antistoffen zijn na infectie het eerst aantoonbaar, en ze verdwijnen na behandeling eerder dan de overige antistoffen die van diagnostisch belang zijn. De IgM-antistoffen kunnen opnieuw verschijnen bij reïnfectie. In theorie is daarom het aantonen van deze IgM-antistoffen bruikbaar bij klinisch vermoeden van een reïnfectie, maar in de praktijk blijken de IgM-antistoffen toch niet altijd en geheel te verdwijnen na therapie/genezing, en vervalt dus deze indicatie.

Eventueel kan deze test uitgevoerd worden bij een hoge seroresistentie (het continu positief blijven van de VDRL-test in een titer > 1/8 na behandeling van vroege syfilis), met het doel na te gaan of er nog sprake is van een actief, behandelingsbehoevend ziekteproces. Daarnaast is de enige indicatie voor de IgM-bepaling een verdenking op congenitale syfilis.

#### Interpretaties van S/8586:

147/156 laboratoria antwoordden met code 2 ("Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie"), en dit is volledig correct. Ook de commentaar: "Aanwezigheid van specifieke syfilisantilichamen" is juist, en het is normaal dat als men enkel een treponemale test uitvoert in de dagelijkse routine, men dus verwijst naar het belang van de voorgeschiedenis, naar de mogelijkheid van actieve versus niet-actieve infectie, en eveneens de noodzaak van bijkomende testen aanhaalt voor een volledige en juiste interpretatie van de serostatus van de infectie (6/156 laboratoria in deze situatie). De twee overige laboratoria gaven een foutieve interpretatie van het staal:

- Één labo dat 3 treponemale testen en 1 niet-treponemale test uitvoerde, en positief bevond, antwoordde "Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een niet-actieve infectie (code 3)".
- Één labo dat 2 treponemale testen en één niet-treponemale test als positief rapporteerde, gaf als antwoord: "De aanwezigheid van enkel TPHA antilichamen, zonder andere laboratoriumtesten laat niet toe om te bepalen of de infectie actief is of niet".

Vermoedelijk betreft het een verwarring bij het kiezen of aanduiden van de interpretaties, gezien alle resultaten correct waren.

Er was supplementair nog één labo dat na het bevinden van één positief treponemaal en één positief niet-treponemaal resultaat, vermeldde dat er ter bevestiging een FTA diende te gebeuren, eventueel ook op CSV. In onze ogen is een FTA een erg nuttige en waardevolle, maar arbeidsintensieve analyse waarvoor er de nodige ervaring vereist is. Deze kan zeker gebruikt worden als vroege confirmatietest bij een recente syfilis (binnen de 2 à 3 weken positief) of bij VDRL/RPR negatieve sera die reeds positief/twijfelachtig zijn in hun treponemale test, waarbij een vals-positieve treponemale screening dient uitgesloten te worden. Indien de FTA negatief blijkt, hoeft men niet onnodig te behandelen. Maar een FTA-absorptietest wordt routinematig steeds in minder laboratoria aangeboden, en met de ontwikkeling en de ingebruikname van de meer objectieve en reproduceerbare, gevoelige en polyvalente immunoassays voor de detectie van specifieke anti-*T.pallidum* antistoffen, wordt de absolute noodzaak en de empirische threshold-waarde van de absorptie- en agglutinatie testen in vraag gesteld. Bij dit klinisch verhaal was het aanraden van een lumbaalpunctie overbodig.

Indicaties voor lumbaalpunctie (CDC-2010 STD Treatment Guidelines):

- Neurologische of oculaire/auditieve symptomen
- Therapiefalen
- Late latente syfilis en serum non-treponomale titer  $\geq 1/32$ ,
- Andere evidentie van actieve syfilis (aortitis, gummata, iritis)
- Geen penicilline behandeling mogelijk
- Positieve HIV test en non treponomale titer  $\geq 1/32$ , onafhankelijk van het ziektestadium, en zeker obligatoir indien CD4-telling  $< 350/\mu\text{L}$
- Congenitale syfilis

Reynders Marijke, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV

## Referenties

---

1. Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. Seña AC et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 51(6):700–708
2. CDC-Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports, December 17, 2010; 59(No.RR-12)
3. Comparative *evaluation* of 15 serological assays for the detection of syphilis infection. Cole MJ et al. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2007;26(10):705-13
4. Syfilis. Matthyssen P et al. Tijdschr. Voor Geneeskunde 2006;62(5):339-347
5. Dutch guidelines for diagnosis of syphilis. Protocol Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding 2005
6. Which algorithm *should* be used to screen for syphilis ? Binnicker MJ. Curr Opin Infect Dis 2012; 25(1):79-85.
7. The laboratory *impact* of changing syphilis screening from the rapid-plasma reagin to a treponemal enzyme immunoassay: a case-study from the Greater Toronto Area. Mishra S et al. Sex Transm Dis. 2011;38(3):190-6.
8. Evaluation of an *IgM/IgG* sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population. Wong EH et al. Sex Transm Dis. 2011;38(6):528-32.

## **6.2. Toxoplasma**

### **6.2.1. Informatie betreffende de verstuurde stalen**

Er werden 2 stalen rondgestuurd voor Toxoplasma-serologie.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

S/6630: "Afname tijdens het eerste trimester van een zwangerschap"

IS/10550: "Afname tijdens het eerste trimester van een zwangerschap"

De verwachte resultaten waren:

S/6630: IgG positief

IgM negatief

Interpretatie: Aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen) (code 02)

IS/10550: IgG negatief

IgM negatief

Interpretatie: Afwezigheid van specifieke antistoffen (code 01)

Laboratoria met even en oneven erkenningsnummer kregen een verschillend staal doch met dezelfde kenmerken; er werd dus geen enkel verschil in benadering of resultaat tussen beide groepen verwacht.

Ter gelegenheid van deze enquête bestond voor de 1<sup>e</sup> maal de mogelijkheid om via Toolkit te antwoorden: 86% van de laboratoria hebben op deze wijze geantwoord.

### **6.2.2. De deelnemers**

157 laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug. Ze voerden 345 testen uit op staal S/6630 en 324 testen op staal IS/10550.

Daarnaast voerde ook één firmalaboratorium de testen uit. Het gebruikte de kits recomWell Toxoplasma IgG (positief), recomWell Toxoplasma IgM (negatief), recomLine Toxoplasma IgA (negatief) en recomLine Toxoplasma IgG avidity (resultaat: hoog) voor staal S/6630. Voor staal IS/10550 gebruikte dit labo de recomWell Toxoplasma IgG en recomWell Toxoplasma IgM kits (beiden negatief). Al deze kits worden geproduceerd door de firma Mikrogen.

Op staal S/6630 voerden 132 laboratoria voerden 2 testen uit, 20 laboratoria 3 testen, 4 laboratoria 4 testen en 1 laboratorium 5 testen.

- 154 labo's voerden één bepaling van IgG uit en 3 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 160 IgG bepalingen uitgevoerd
- 152 labo's voerden één bepaling van IgM uit en 5 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 162 IgM bepalingen uitgevoerd
- 2 laboratoria bepaalden de IgA
- één laboratorium bepaalde de totale antistoffen
- 20 laboratoria bepaalden de Toxoplasma IgG aviditeit

Op staal IS/10550 voerden 149 laboratoria 2 testen uit, 6 laboratoria 3 testen en 2 laboratoria 4 testen.

- 154 labo's voerden één van IgG bepaling uit en 3 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 160 IgG bepalingen uitgevoerd
- 152 labo's voerden één bepaling van IgM uit en 5 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 162 IgM bepalingen uitgevoerd
- één laboratorium bepaalde de IgA
- één laboratorium bepaalde de totale antistoffen

**Tabel 6.2.1.** Aantal deelnemers verdeeld per uitgevoerde parameters

<i>Aantal testen</i>	<i>Type test</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
2 testen	IgG + IgM	132	149
3 testen	IgG + IgM + IgA	1	1
	IgG + IgM + totale As	1	1
	IgG + IgG + IgM	1	1
	IgG + IgM + IgM	1	3
	IgG + IgM + aviditeit	16	-
4 testen	IgG + IgG + IgM + IgM	1	2
	IgA + IgG + IgM + aviditeit	1	-
	IgG + IgM + IgM + aviditeit	2	-
5 testen	IgG + IgG + IgM + IgM + aviditeit	1	-
<b>Totaal</b>		<b>157</b>	<b>157</b>

### 6.2.3. Gebruikte reagentia

#### 6.2.3.1. Voor IgG

**Tabel 6.2.2.:** Reagentia gebruikt voor de bepaling van Toxoplasma IgG

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
Abbott	Architect Toxo IgG	41	42
	AxSYM Toxo IgG	13	13
Beckman (verdelers Analis)	Unicel DxI Toxo IgG	12	12
	Access Toxo IgG	7	7
bioMérieux	VIDAS Toxo IgG II	15	15
	Toxoscreen-DA	1	1
DiaSorin	Liaison Toxo IgG II	24	24
In house	Sabin-Feldman test	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products Toxoplasma IgG	6	5
Roche	Cobas Toxo IgG	15	15
	Modular Toxo IgG	7	7
	Elecsys Toxo IgG	1	1
Siemens	Immulin Toxoplasma IgG	9	9
	Advia Centaur Toxo IgG	7	7
	Enzygnost Toxoplasmosis IgG	1	1
<b>Totaal</b>		<b>160</b>	<b>160</b>



### 6.2.3.2. Voor IgM

**Tabel 6.2.3.:** Reagentia gebruikt voor de bepaling van Toxoplasma IgM

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
Abbott	Architect Toxo IgM	40	41
	AxSYM Toxo IgM	13	13
Beckman (verdeler Analis)	Unicel DxI Toxo IgM	12	12
	Access Toxo IgM II	7	7
bioMérieux	VIDAS Toxo IgM	18	18
	Toxo-ISAGA M	1	1
DiaSorin	Liaison Toxo IgM	24	24
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products Toxoplasma IgM	6	5
Roche	Cobas Toxo IgM	15	15
	Modular Toxo IgM	7	7
	Elecsys Toxo IgM	1	1
Siemens	Immulite Toxoplasma IgM	10	10
	Advia Centaur Toxo IgM	7	7
	Enzygnost Toxoplasmosis IgM	1	1
<b>Totaal</b>		<b>162</b>	<b>162</b>

### 6.2.3.3. Voor de totale antistoffen

Het laboratorium dat de totale antistoffen bepaalde, gebruikte de VIDAS Toxo Competition.

### 6.2.3.4. Voor IgA

**Tabel 6.2.4.:** Reagentia gebruikt voor de bepaling van Toxoplasma IgA

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
BioRad	Platelia Toxo IgA	1	1
DiaSorin	ETI-TOXOK-A reverse Plus	1	-
<b>Totaal</b>		<b>2</b>	<b>1</b>

#### 6.2.3.4. Voor aviditeit

**Tabel 6.2.5.:** Reagentia gebruikt voor de bepaling van Toxoplasma IgG aviditeit

<b><i>Fabrikant</i></b>	<b><i>Kit</i></b>	<b><i>S/6630</i></b>
Abbott	Architect Toxo IgG Avidity	4
bioMérieux	VIDAS Toxo IgG Avidity	11
DiaSorin	Liaison Toxo IgG avidity II	4
Diesse (verdelers International Medical)	Chorus Toxo IgG avidity	1
<b><i>Totaal</i></b>		<b><i>20</i></b>

## 6.2.4. Resultaten

### 6.2.3.4.1. Staal S/6630

#### IgG

156 laboratoria bekwamen een positief resultaat (de laboratoria die deze test met 2 verschillende technieken uitvoerden, bekwamen met beide een positief resultaat). Eén laboratorium bekwam een negatief resultaat (gezien het positieve resultaat van dit laboratorium voor staal IS/10550, heeft het labo waarschijnlijk beide stalen verwisseld).

Voor de meest gebruikte kits, hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.2.6.

Voor Cobas Toxo IgG antwoordden 12 laboratoria een waarde  $\geq 650$  IU/mL en telkens één laboratorium 1602, 2355 en 2875 IU/mL.

Voor Modular Toxo IgG antwoordden 7 laboratoria een waarde  $\geq 650$  IU/mL.

Voor Immulite Toxoplasma IgG antwoordden 9 laboratoria een waarde  $>250$  IU/mL.

**Tabel 6.2.6.:** Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-Toxoplasma IgG voor staal S/6630 voor de meest gebruikte kits

<i>Kit (eenheid)</i>	<i>N lab'os</i>	<i>Mediaan</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Cut-off</i>
Architect Toxo IgG (IU/mL)	41	63.3	56.8	74.7	3.0
AxSYM Toxo IgG (IU/mL)	12	76.7	59.2	101.5	3.0
Access Toxo IgG (IU/mL)	7	318.0	281.1	354.3	6.0
Unicel DxI Toxo IgG (IU/mL)	12	276.1	246.0	318.4	6.0
VIDAS Toxo IgG II (IU/mL) <sup>1</sup>	6	262	215	315	8
Liaison Toxo IgG II (IU/mL)	24	213	143	320	8.8
Vitros Immunodiagnosics Products Toxoplasma IgG (IU/mL)	6	346	278	368	8
Advia Centaur Toxo IgG (IU/mL)	7	537	470	547	10.0

<sup>1</sup> Tevens hebben 9 laboratoria een waarde  $>300$  IU/mL geantwoord.

## **IgM**

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat (de laboratoria die deze test met 2 verschillende technieken uitvoerden, bekwamen met beide een negatief resultaat).

## **Totale antistoffen**

Het laboratorium bekwam een positief resultaat.

## **IgA**

Beide laboratoria bekwamen een negatief resultaat.

## **Aviditeit**

18 laboratoria bekwamen een hoge aviditeit, twee gaven het antwoord laag; mogelijk betreft het een verkeerde selectie van het antwoordvak in de toolkit aangezien deze labo's kwantitatieve waarden van respectievelijk 52.5 en 80% bekwamen.

Voor de meest gebruikte kit (VIDAS Toxo IgG Avidity) hebben wij mediaan, minimum en maximum berekend (alle resultaten werden naar percentages omgezet): 11 deelnemers, mediaan: 56.2%, minimum: 52%, maximum: 80% (dit is inclusief de beide labo's met de interpretatie "laag").

## Interpretatie

De meeste laboratoria gaven de interpretatie “Aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen)” (code 02). Enkele verkozen een andere optie. Een overzicht van de interpretaties wordt gegeven in tabel 6.2.7.

**Tabel 6.2.6.** Interpretaties voor staal S/6630

<i>Interpretatie</i>	<i>Aantal laboratoria</i>
Aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen) (code 02)	150
Serologisch patroon kan een recente infectie niet uitsluiten of bevestigen; te confirmeren met een follow-up staal (code 04) <sup>1</sup>	2
Serologisch patroon suggestief voor een recente infectie (code 03) <sup>1</sup>	2
Aviditeit testen en vorig staal opzoeken voor titervergelijk, seroconversie proberen te achterhalen. <sup>1</sup>	1
Een actieve infectie kan niet uitgesloten worden op één staalname. Een tweede afname binnen 2 weken zal een besluit mogelijk maken. <sup>1</sup>	1
Afwezigheid van specifieke antistoffen (code 01) <sup>2</sup>	1
<b>Totaal</b>	<b>157</b>

<sup>1</sup> Al deze laboratoria bekwamen een positief resultaat voor de IgG en een negatief resultaat voor de IgM.

<sup>2</sup> Dit is het laboratorium dat vermoedelijk beide stalen verwisseld heeft.

Een aantal laboratoria vermeldde dat ze een aantal testen niet in routine zouden uitvoeren (in onderstaande lijst betreft dit één labo tenzij anders vermeld):

- IgG, IgM en aviditeit (wel IgG en IgM met 2<sup>e</sup> methode)
- IgG en IgM (wel IgG en IgM met 2<sup>e</sup> methode)
- IgG en IgM (enige uitgevoerde testen)
- IgG (wel IgG met 2<sup>e</sup> methode en IgM)
- IgM en aviditeit (wel IgM met 2<sup>e</sup> methode en IgG)
- IgM (wel IgG): 2 laboratoria
- IgM (wel IgM met 2<sup>e</sup> methode en IgG en aviditeit): 2 laboratoria
- Aviditeit en IgA (wel IgG en IgM)
- Aviditeit (wel IgG en IgM): 8 laboratoria
- IgA (wel IgG en IgM)

#### 6.2.3.4.2. Staal IS/10550

##### **IgG**

154 laboratoria bekwamen een negatief resultaat (de laboratoria die deze test met 2 verschillende technieken uitvoerden, bekwamen met beide een negatief resultaat). Twee laboratoria bekwamen een positief resultaat (Eén van beide is het hoger vermelde laboratorium dat wellicht de beide stalen verwisseld heeft. Het andere is een oneven laboratorium). Eén (even) laboratorium bekwam een borderline resultaat.

##### **IgM**

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat (de laboratoria die deze test met 2 verschillende technieken uitvoerden, bekwamen met beide een negatief resultaat).

##### **Totale antistoffen**

Het laboratorium bekwam een negatief resultaat.

##### **IgA**

Het laboratorium bekwam een negatief resultaat.

Eén laboratorium vermeldde dat IgA en aviditeit zinloos is in deze context. Ook een aantal andere laboratoria vermeldden dat de aviditeit niet bepaald wordt in geval van negatieve IgG en/of IgM.

## Interpretatie

De meeste laboratoria gaven de interpretatie "Afwezigheid van specifieke antilichamen" (code 01). Enkele verkozen een andere optie.

Een overzicht van de interpretaties wordt gegeven in tabel 6.2.8

**Tabel 6.2.8.** Interpretaties voor staal IS/10550

<i>Interpretatie</i>	<i>Aantal laboratoria</i>
Afwezigheid van specifieke antistoffen (code 01)	151
Afwezigheid van specifieke antistoffen. Follow-up van serologie tijdens zwangerschap is aangeraden.	1
Afwezigheid van specifieke antistoffen. In geval van vermoeden van een acute infectie, is een controlestaal binnen twee weken aangewezen.	1
Serologisch patroon kan een recente infectie niet uitsluiten of bevestigen; te confirmeren met een follow-up staal (code 04) <sup>1</sup>	1
Vermoedelijk aspecifieke reactie. Eventueel aan te vullen door bepaling van Toxoplasma IgA en een controlestaal na 2 tot 3 weken. <sup>2</sup>	1
Aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen) (code 2) <sup>3</sup>	2
<b>Totaal</b>	<b>157</b>

<sup>1</sup> Dit laboratorium bekwaam negatieve resultaten voor IgG en IgM.

<sup>2</sup> Dit laboratorium bekwaam een borderline resultaat voor IgG en een negatief voor IgM.

<sup>3</sup> Deze interpretatie werd gegeven door de laboratoria die een positief resultaat voor IgG en een negatief voor IgM bewaamen

Een aantal laboratoria vermeldden dat ze een aantal testen niet in routine zouden uitvoeren (in onderstaande lijst betreft dit één labo tenzij anders vermeld):

- IgG en IgM (wel IgG en IgM met 2<sup>e</sup> methode): 2 laboratoria
- IgG en IgM (wel totale AS)
- IgG en IgM (enige uitgevoerde testen)
- IgG (wel IgG met 2<sup>e</sup> methode en IgM)
- IgM (wel IgG): 3 laboratoria
- IgM (wel IgM met 2<sup>e</sup> methode en IgG): 2 laboratoria
- IgA (wel IgG en IgM)

## 6.2.5. Commentaar op de resultaten van het onderzoek

### Inleiding

De stalen werden verstuurd met als inlichtingen: "Afname tijdens het eerste trimester van een zwangerschap"

De stalen waren dus afgenomen bij asymptomatische patiënten. De bedoeling is dus om na te gaan of de patiënt al dan niet beschermende titers van antilichamen had en of we een recente infectie al dan niet konden uitsluiten. We verwachtten dan ook dat het labo zowel IgG als IgM antistoffen bepaalde.

Alle labo's bepaalden zowel IgG als IgM antistoffen.

### Staal S/6630

156 laboratoria vonden een positief resultaat voor IgG en een negatief resultaat voor IgM. Een labo vond een negatief resultaat (hier vermoeden we een verkeerd inbrengen van de resultaten)

Het juiste antwoord was dan ook aanwezigheid van specifieke antistoffen (code 02) wat door de meeste laboratoria werd geantwoord. Een dergelijk serologisch profiel vereist in regel geen verdere follow up meer, maar toch geven een aantal laboratoria aan dat ze graag een follow up staal zouden krijgen. Alhoewel er bij een recente infectie in zeer zeldzame gevallen geen IgM wordt gedetecteerd, is het vragen van een follow up staal bij patiënten met dergelijk serologisch profiel met de bedoeling een titerstijging in IgG uit te sluiten, een vorm van extreme voorzichtigheid die niet nodig is.

In principe moeten er ook geen andere confirmatietesten worden uitgevoerd, maar enkel laboratoria hebben geopteerd om al de beschikbare testen voor *T. gondii* serologie uit te voeren op dit staal. Dit waarschijnlijk om te voldoen aan de strenge accreditatierichtlijnen.

We verwachten dan ook een negatieve IgA. Voor de IgG aviditeit verwachten we eveneens een hoge waarde, hoewel een niet hoge aviditeit eveneens kan voorkomen bij patiënten die hun primaire infecties > 1 jaar geleden hebben doorgemaakt. Alle laboratoria vonden een hoge aviditeit. Twee laboratoria echter hebben hun resultaten verkeerd als laag geïnterpreteerd of doorgegeven. Deze laboratoria moeten hun antwoord nakijken om te kijken of dit een interpretatiefout is of een inbrengfout.

Het antwoord Serologisch patroon suggestief voor een recente infectie (code 03) moet wel als foutief worden beschouwd

Opvallend is de grote variatie die we vinden in IgG titers tussen de verschillende producenten en eveneens tussen de verschillende laboratoria die dezelfde kits gebruiken. Een vaststelling die ons noodzaakt erop te wijzen dat we titers in opeenvolgende stalen van dezelfde patiënt enkel mogen vergelijken als ze in dezelfde run worden getest.

### Staal S/10550

De meeste laboratoria (154) vonden een negatief resultaat voor IgG; 2 een positief en 1 een borderline resultaat.

Alle IgM essays waren negatief

Het verwachte antwoord was dan ook: Afwezigheid van specifieke antistoffen (code 01). Dat werd geantwoord in 151 gevallen



Voor de interpretatie van dit staal waren er ook enkele labo's die een andere interpretatie gaven (bv afwezigheid van specifieke antistoffen. In geval van vermoeden van een acute infectie, is een controlestaal binnen twee weken aangewezen.) die niet als foutief mag beschouwd worden.

Het volgende antwoord kan niet volledig correct als worden beschouwd: "vermoedelijk aspecifieke reactie, eventueel aan te vullen door bepaling van Toxoplasma IgA en een controlestaal na 2 tot 3 weken". Dit antwoord werd gegeven door het labo dat een borderline positieve IgG vond. Een IgA analyse zal hier niets bijbrengen gezien IgA in regel na de IgM verschijnt en we hier een negatieve IgM hadden. Het vermoeden uiten van een aspecifieke reactie is eveneens wat voorbarig, hier zouden bijkomende IgG testen met andere technieken kunnen worden aangeraden eventueel gecombineerd met een follow up staal.

Het volgende antwoord is foutief: aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen) (code 02)

### **Besluit**

Deze twee stalen gaven weinig problemen in interpretatie van IgG en IgM.

Te noteren valt opnieuw wat onzorgvuldigheid in het antwoorden van de resultaten. Wat mogelijk door de nieuwe antwoordapplicatie kan verklaard worden.

Anne Naessens, UZ VUB, Brussel

## V. Informatie betreffende medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek

---

Sinds 2001 is de Dienst Klinische Biologie van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid aangesteld als Belgische Bevoegde Overheid voor in vitro diagnostische medische hulpmiddelen.

Een van de doelstellingen van de cel IVD is duidelijke informatie verstrekken aan de gebruikers en producenten van IVD's. In de realisatie hiervan werd in mei 2006 een informatiesessie 'in vitro diagnostische medische hulpmiddelen' gehouden voor de kwaliteitscoördinatoren van klinische laboratoria.

In navolging van dit initiatief wenst de cel IVD via deze bijlage nader in te gaan op de wisselwerking die noodzakelijk is ingeval van incidenten met in vitro diagnostica tussen u als gebruiker, de cel IVD als Bevoegde Overheden in België en diens collega's Bevoegde Overheden in de EEU.

### **Medisch hulpmiddel voor in vitro diagnostiek**

Op Europees niveau worden medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek, ook wel in vitro diagnostica, of IVD genaamd, gereguleerd door middel van Richtlijn 98/79/EG (1). Deze Richtlijn werd omgezet in Nationale wetgeving d.m.v. het Koninklijk Besluit (KB) van 14 november 2001 (2); dit KB vormt bijgevolg het wettelijk kader op Belgisch niveau.

Een "Medisch hulpmiddel voor in vitro diagnostiek" wordt gedefinieerd als een medisch hulpmiddel dat een reagens, een reactief product, een kalibratiemateriaal, een controlemateriaal, een kit, een instrument, een apparaat, een toestel of een systeem is dat afzonderlijk of in combinatie wordt gebruikt en door de fabrikant is bestemd om te worden gebruikt voor het in vitro onderzoek van specimens die afkomstig zijn van het menselijk lichaam, met inbegrip van donorbloed en -weefsel, uitsluitend of hoofdzakelijk met het doel om informatie te verschaffen :

- over een fysiologische of pathologische toestand, of
- over een aangeboren afwijking, of
- om de veiligheid en de mate van verenigbaarheid met potentiële ontvangers te bepalen, of
- om de uitwerking van therapeutische maatregelen te toetsen;

Recipiënten voor specimens, zoals urinepotjes of bloedbuizen, worden eveneens als IVD beschouwd.

Producten voor algemeen laboratoriumgebruik vallen niet onder de IVD wetgeving.

### **Vereisten waaraan IVD dienen te voldoen**

In vitro diagnostica dienen te voldoen aan de essentiële vereisten vermeld in bijlage I van de Richtlijn 98/79/EG en het betreffende KB. Deze essentiële vereisten beogen de veiligheid van IVD producten, voor zowel de klinische toestand van de patiënten alsook de veiligheid van patiënten, gebruikers of derden. Zij beogen tevens kwaliteitsvolle producten en eisen dat de door de fabrikant gespecificeerde analytische en diagnostische prestaties aangetoond worden, zoals sensitiviteit, specificiteit, nauwkeurigheid, herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid,

interferenties en detectiedrempels. Voor elke IVD dient de fabrikant aan de hand van de technische documentatie aan te tonen dat aan al de (essentiële) vereisten werd voldaan.

De essentiële vereisten zijn niet voldoende gedetailleerd om technische bepalingen op te leggen aan de fabrikant. Geharmoniseerde (EN) standaarden vertalen de essentiële vereisten in technische specificaties. IVD die volgens de geldende geharmoniseerde standaarden zijn vervaardigd, worden verondersteld te voldoen aan de overeenkomstige essentiële eisen. De fabrikant is evenwel vrij om de geharmoniseerde standaarden te hanteren, of om op een andere manier aan de essentiële eisen te voldoen.

### **Marktcontrole: productopvolging, incidenten en correctieve acties**

De fabrikant dient een systematische procedure op te zetten om producten die reeds op de markt werden gebracht op te volgen, klachten en meldingen van incidenten van gebruikers te evalueren en te onderzoeken en zo nodig maatregelen te treffen om de nodige verbeteringen aan te brengen.

Onder 'incident' wordt verstaan (KB van 14/11/2001):

a) elke slechte werking, storing of achteruitgang van de kenmerken en/of prestaties van een medisch hulpmiddel voor in vitro diagnostiek, alsmede elke onvolkomenheid in de etikettering of in de gebruiksaanwijzing die *direct of indirect* de dood of een ernstige achteruitgang van de gezondheidstoestand van een patiënt of van een gebruiker of van andere personen *kan of heeft kunnen* veroorzaken,

of

b) elke technische of medische reden in verband met de kenmerken of prestaties van een medisch hulpmiddel voor in vitro diagnostiek die als gevolg van de in het eerste gedeelte genoemde omstandigheden ertoe heeft geleid dat de fabrikant medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek van hetzelfde type systematisch heeft hersteld of teruggenomen;

Vaak zal een IVD geen directe schade toebrengen aan de patiënt, gebruiker of derde, zoals infecties, brand- of snijwonden. Incidenten met IVD worden meestal gekenmerkt door onrechtstreekse of indirecte schade aan de patiënt, te wijten aan foute informatie door een deficiënt IVD.

Ter ondersteuning van de wettelijke bepalingen betreffende incidenten, de verplichtingen van de fabrikant en van de Bevoegde Overheden, de informatie-uitwisseling tussen de betrokken partijen en de uitvoering van correctieve acties, werd op Europees niveau een praktische gids (MEDDEV) ontwikkeld (3).

Belangrijk is dat deze MEDDEV erop wijst dat onder 'ernstige achteruitgang van de gezondheidstoestand van een patiënt' ook *indirecte schade* beschouwd wordt, die te wijten is aan een medische beslissing die werd genomen, of actie die werd ondernomen *op basis van* informatie bekomen met een deficiënt IVD en leidend tot:

- foutieve diagnose
- uitgestelde diagnose
- ongeschikte of uitgestelde behandeling
- extra belasting/analyses voor de patiënt
- transfusie/transplantatie van ongeschikt materiaal

Er dient ook opgemerkt te worden dat een incident niet altijd effectief hoeft te leiden tot de dood of een ernstige achteruitgang van de gezondheidstoestand van een patiënt, gebruiker of derde. Indien door een gelukkig toeval de laborant of clinicus heeft kunnen voorkomen dat dergelijke

schade plaatsvond, ook dan betreft het een incident. Inderdaad, in een ander laboratorium, of onder andere omstandigheden, zou dezelfde slechte werking, storing of achteruitgang van de kenmerken en/of prestaties van een IVD wél hebben kunnen leiden tot de dood of een ernstige achteruitgang van de gezondheidstoestand van een patiënt, gebruiker of derde.

In geval van incidenten met een IVD, is het de verantwoordelijkheid van de fabrikant om de nodige oorzaaks- en risicoanalyse uit te voeren, en de nodige correctieve acties te ondernemen.

### **Melden van incidenten**

De fabrikant van in vitro diagnostica is verplicht om de cel IVD onmiddellijk te verwittigen van elk incident waarbij zijn IVD betrokken is.

Fabrikanten gebruiken hiervoor het formulier dat op Europees niveau werd uitgewerkt. Dit formulier is ondersteund door XML en kan bijgevolg ingebouwd worden in het softwarenetwerk van de fabrikant.

Deze informatie vindt u onder de rubriek 2.12 Market surveillance van volgende webpagina:

[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)

De laboratoria voor klinische biologie, de transfusiecentra en de personen verantwoordelijk voor de in ontvangstneming en/of de aflevering van in vitro diagnostica zijn verplicht incidenten te melden aan de Belgische Bevoegde Overheid voor IVD (KB 14/11/2001; Hfdst V; Art 7; §3).

De cel IVD heeft voor meldingen door de gebruikers een specifiek formulier uitgewerkt, in Word.

[https://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/competent\\_authority/\\_down/Formulier-melden-incident-gebruikers.doc](https://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/competent_authority/_down/Formulier-melden-incident-gebruikers.doc)

Wij vragen de laboratoria voor klinische biologie en de bovenvermelde personen om dit formulier op te nemen in hun kwaliteitssysteem.

Dit formulier omvat een aantal in te vullen velden, betreffende informatie die noodzakelijk is om het probleem te kunnen inschatten. Het is cruciaal dat alle relevante informatie, zoals de identificatie van de betrokken IVD, de betrokken lot/serienummers, de omstandigheden van het incident, de eventueel reeds ondernomen correcties door de gebruiker ed. op een duidelijke manier wordt gecommuniceerd aan de cel IVD. Hoe vollediger de informatie, hoe efficiënter het verdere verloop van het proces, zoals verder zal blijken. Zelfs indien de gebruiker reeds contact heeft gehad met de fabrikant en indien de fabrikant reeds maatregelen heeft voorgesteld, is deze melding nodig. Bovendien is de bijkomende informatie die hierbij aangebracht wordt nuttig. De medewerkers van de cel IVD kunnen dan immers gericht contact opnemen met de fabrikant teneinde een correcte opvolging van diens onderzoek te bekomen.

### **De rol van de Bevoegde Overheid voor IVD bij incidenten**

Bij incidenten gemeld door de fabrikant, analyseert de cel IVD de risicoanalyse uitgevoerd door de fabrikant en verifieert zij de correctieve maatregelen voorgesteld door de fabrikant. Indien nodig kan de cel IVD beroep doen op het advies van een evaluatiecommissie.

Na incidentmeldingen door een gebruiker (laboratoria voor klinische biologie, transfusiecentra, leken), door personen verantwoordelijk voor de in ontvangstneming van IVD, door de distributeur of importeur, informeert de cel IVD hiervan de fabrikant, waarna dezelfde procedure wordt gevolgd.

Ingeval correctieve acties dienen plaats te vinden, is het belangrijk dat alle gebruikers van de betrokken in vitro diagnostica hiervan op de hoogte worden gesteld.

Voor correctieve acties die plaatsvinden op Belgisch niveau vraagt de cel IVD daarom ook steeds een kopie van de uiteindelijke Field Safety Notice die aan de betrokken gebruikers wordt verstuurd. Tevens vragen wij een lijst van getroffen Belgische gebruikers. Dit gebeurt dus zowel voor fabrikanten van IVD die in België zijn gevestigd als voor buitenlandse fabrikanten.

Dit duidt op het belang van een goedwerkende communicatie op niveau van de gehele EEG: een internationale uitwisseling van informatie m.b.t. correctieve maatregelen is van primordiaal belang. Verschillende internationale samenwerkingsprocedures tussen de Bevoegde Overheden worden hiertoe gebruikt. De cel IVD informeert haar collega's in de EEU van incidenten en/of correctieve acties die genomen worden tengevolge incidenten in België en/of door Belgische fabrikanten en wordt op haar beurt op de hoogte gesteld van correctieve acties, uitgevoerd ten gevolge incident elders in de EEU of zelfs over de hele wereld indien deze betrekking hebben op in vitro diagnostica die in de EEU in de handel zijn.

### **Ter besluit**

De IVD Richtlijn beoogt de veiligheid van IVD producten en tevens kwaliteitsvolle producten met hoogstaande analytische en diagnostische prestaties.

De fabrikant wordt gevraagd nieuwe ontwikkelingen, nieuwe (wetenschappelijke) kennis, veranderingen in de state-of-the-art en -niet in het minst- incidenten actief te evalueren en dit te vertalen in eventuele productverbeteringen, preventieve en/of correctieve acties. Het riskmanagement, het afwegen van eventuele risico's verbonden aan het gebruik van de IVD ten opzichte van het profijt voor de patiënt, zijn cruciaal.

Het is daarom van primordiaal belang dat incidenten gemeld, geanalyseerd en door doeltreffende correctieve acties voorkomen kunnen worden.

De Belgische laboratoria voor klinische biologie vormen een belangrijke schakel in dit proces. De cel IVD vraagt u daarom om het formulier voor meldingen door de gebruikers op te nemen in het kwaliteitssysteem van uw laboratorium.

De cel IVD rekt op uw medewerking. Alvast dank.

Voor contact of verdere informatie:

<http://www.wiv->

[isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/competent\\_authority/\\_nl/competent\\_authority.htm](http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/competent_authority/_nl/competent_authority.htm)

### **GEBRUIKTE AFKORTINGEN**

EG/EU	Europese Gemeenschap
EEU	Europese economische Gemeenschap
IVD	medische hulpmiddelen voor in- vitro diagnostiek
KB	Koninklijk Besluit

Van Nerom Anne, DVM, PhD  
Coordinator  
Bevoegde Overheid medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek  
Dienst Klinische Biologie  
Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid  
Juliette Wytsmanstraat 14 - 1050 Brussel – België  
T +32 (0) 2 642 50 40 - F +32 (0) 2 642 56 45  
[www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)

## Referenties

---

- 1 Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.  
De geconsolideerde tekst, die de aanpassingen opneemt werd gepubliceerd onder:  
[eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:en:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:en:PDF)
- 2 Koninklijk Besluit betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek van 14/11/2001, gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad van 12/12/2001
- 3 MEDDEV 2.12/1 rev.6 Medical devices vigilance system  
[http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_12\\_1-rev\\_6-12-2009\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_12_1-rev_6-12-2009_en.pdf)