WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT
VOLKSGEZONDHEID
INSTITUT SCIENTIFIQUE
DE SANTÉ PUBLIQUE

Cert.: 081-PT

EXPERTISE, DIENSTVERLENING EN KLANTENRELATIES
KWALITEIT VAN MEDISCHE LABORATORIA

COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE
COMITE VAN EXPERTEN

EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR
ANALYSEN KLINISCHE BIOLOGIE

DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT

MICRO/SERO/PARA

ENQUETE 2013/2

Microbiologie
Hafnia alvei
Mycobacterium smegmatis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans

Parasitologie
Entamoeba dispar
Enterobius vermicularis

Serologie
Borrelia
CMV

WIV-13/2/Micro/Sero/Para/91

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

www.wiv-isp.be

ISSN: 2294-3382

COMITE VAN EXPERTEN

WIV (secretariaat)	:	TEL : 02/642.55.22 – FAX : 02/642.56.45
Dr. VERNELEN K.	:	TEL : 02/642.55.29 – FAX : 02/642.56.45
(Enquêtecoördinator)	:	e-mail : kris.vernelen@wiv-isp.be
Dr. CHINA B.	:	TEL : 02/642.53.85 – FAX : 02/642.56.45
(Vervanger enquêtecoördinator)	:	e-mail : bernard.china@wiv-isp.be

Experten:

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

Expertenvergadering: 05/09/2013

Toestemming verspreiding rapport: door Kris Vernelen (Enquêtecoördinator) op 06/09/2013

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:
http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports_annee.htm

Inhoudstafel

I. Algemene bemerkingen 4
II. Identificaties 5
2.1 M/7180 *Hafnia alvei* 5
2.2 M/ 11778 *Mycobacterium smegmatis* 7
2.3 M/12077 *Streptococcus viridans* 9
2.4 M/12146 *Streptococcus pneumoniae* 13
III. Resultaten van de identificaties 15
3.1 M/7180 *Hafnia alvei* 15
3.2 M/ 11778 *Mycobacterium smegmatis* 16
3.3 M/12077 *Streptococcus viridans* 18
3.4 M/12146 *Streptococcus pneumoniae* 19
IV. Antibiogram 20
4.1 M/7180 *Hafnia alvei* 20
4.2 M/12077 *Streptococcus viridans* 30
V. Parasitologie 40
5.1 De monsters 40
5.2 Resultaten voor staal P/12197 41
5.3 Resultaten voor staal P/12198 45
VI. Serologie 47
6.1 HBV 47
6.2 HCV 61

Voor de 2e evaluatie van het jaar 2013 (enquête 2013/2) werd volgend materiaal verzonden op 15 april 2013.

1.1. 4 gelyofiliseerde monsters voor identificatie.

Voor 2 monsters werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd.

1.2. Twee geformoliseerde fecesstalen voor parasitologisch onderzoek.

1.3. Twee plasmamonsters voor de serologie van **Borrelia** en 2 **plasmamonsters** voor de serologie van **CMV**.

AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg:

1.	Voor identificatie en antibiogram:	163
2.	Voor parasitologie:	156
3.	Voor de serologie:	
	Borrelia:	129
	CMV:	159

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

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

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

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

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

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

2.1 Cultuur M/7180 *Hafnia alvei* (hemocultuur)

Hafnia alvei behoort tot de familie van de *Enterobacteriaceae*. Ze maakt deel uit van de menselijke en dierlijke darmflora en is eveneens alomtegenwoordig in de omgeving. Hoewel ze weinig frequent zijn, zijn er verschillende infecties door *Hafnia alvei* beschreven, zowel nosocomiaal als van gemeenschapsoorsprong. De kiem wordt voornamelijk geïdentificeerd uit etterende wonden, peritonitis, infecties van de urinewegen, sepsis en respiratoire infecties. Zijn rol in gastro-enteritis blijft onderwerp van discussie.

De identificatie van de kiem met geautomatiseerde biochemische testen of met MALDI-TOF MS stelt geen problemen. Dit werd bevestigd door onze enquête vermits 156/159 laboratoria de stam correct geïdentificeerd hebben.

Hafnia alvei synthetiseert een chromosomaal ß-lactamase van klasse C volgens Ambler (1e geïdentificeerd gen van het type ACC-1). Zoals voor de andere *Enterobacteriaceae* die cefalosporinasen produceren, kan *Hafnia alvei* 2 fenotypische vormen tot expressie brengen.

Bij *Hafnia alvei* onderscheidt men:

- De productie van een <u>induceerbaar low level cefalosporinase</u> gekenmerkt door resistentie tegen amoxicilline al dan niet geassocieerd aan clavulaanzuur en tegen cefalosporines van de 1^{e} generatie (cefazoline).
- De productie van een <u>high level cefalosporinase waarvan de expressie niet meer onderdrukt wordt</u> gekenmerkt door een breedspectrum resistentie tegen cefalosporines van de 3e generatie (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime).

Geen enkele van beide 2 fenotypes leidt tot resistentie tegen cefoxitine. Dit onderscheidt *Hafnia alvei* van de andere Enterobacteriaceae die een cefalosporinase produceren waar het fenotype waarbij de expressie van de cefalosporinase niet meer onderdrukt wordt, systematisch tot resistentie tegen cefoxitine leidt.

De *Hafnia alvei*–stam die verstuurd werd in de enquête, vertoonde het typische resistentieprofiel van de induceerbare low level cefalosporinase. De overgrote meerderheid van de laboratoria heeft (met schijfjes en met de geautomatiseerde technieken) op correcte wijze zowel de resistentie tegen ampicilline en amoxicilline-clavulaanzuur als de gevoeligheid voor cefalosporines van de 3e generatie vastgesteld.
De afwezigheid van EUCAST-normen voor cefuroxime voor *Hafnia alvei* noopt ons ertoe geen resultaat weer te geven voor de gevoeligheid voor dit antibioticum.
Intermediaire gevoeligheid of resistentie tegen piperacilline-tazobactam werden foutief geantwoord door respectievelijk 25/155 en 14/155 laboratoria. 35 van de 39 resultaten werden bekomen met de Vitek. De firma stelt momenteel een onderzoek in.

A. Verroken, UC Louvain, Brussel

1. Stock I, Tahman M, Sherwood KJ, Wiedeman B. 2005. Natural antimicrobial susceptibility patterns and biochemical identification of Escherichia albertii and Hafnia alvei strains. Diagn Microbiol Infect Dis. 51:151-163.

2. Girlich D, Naas T, Bellais S, Poirel L, Karim A, Nordmann P. 2000. Biochemical-genetic characterization and regulation of expression of an AAC-1 like chromosome-borne cephalosporinase from Hafnia alvei. Antimicrob Agents Chemother. 44 :1470-1478.

3. Girlich D, Naas T, Bellais S, Poirel L, Karim A, Nordmann P. 2000. Heterogeneity of AmpC Cephalosporinases of Hafnia alvei clinical isolates expressing inducible or constitutive ceftazidime resistance phenotypes. Antimicrob Agents Chemother. 44 :3220-3223.

2.2 Cultuur M/11778 *Mycobacterium smegmatis*

M. smegmatis is een atypische mycobacterie met een snelle groei, wat inhoudt dat de kiem binnen de 7 à 10 dagen groeit op kweekbodems. Het is een opportunistische pathogeen die infecties van huid en slijmvliezen kan veroorzaken, met name in posttraumatische letsels maar die desalniettemin minder geïsoleerd wordt uit humane stalen dan anderen zoals *M. chelonae*, *M. fortuitum* of *M. abscessus*.

De stam die in deze enquête verstuurd werd op didactische gronden, werd geïsoleerd uit een peroperatieve afname van de amputatiestomp van het rechterbeen. Het betrof een patiënt die één maand voordien een val gemaakt had met zijn moto en opgenomen werd met een open breuk van de tibia en de fibula, wat een amputatie van het onderbeen noodzakelijk maakte. Eén maand na de ingreep leidde vochtverlies ter hoogte van de amputatiestomp ertoe dat er een chirurgische reiniging uitgevoerd werd; dit liet toe om diepe afnames te verrichten, waarvan het rechtstreeks onderzoek talrijke witte bloedcellen aantoonde maar geen kiemen. De kweek op bloed- en chocolade-agar toonde na 24 à 48H bacillen die oorspronkelijk geïdentificeerd werden als vermoedelijk Gramnegatieve non fermenters. Aangezien identificatie noch met de klassieke fenotypische testen noch met Vitek tot een betrouwbaar resultaat leidde, werd de aandacht van de laboratoriumtechnologen getrokken door een atypisch aspect van de Gramkleuring (afwisseling van Grampositieve en Gramnegatieve bacillen, met een onregelmatige kleuring van de wand). Omdat hij zich een vroegere kwaliteitscontrole herinnerde, dacht één van de technologen aan een atypische mycobacterie met snelle groei en voerde een auraminekleuring uit die de aanwezigheid van zuurvaste staven aantoonde.

De stam werd doorgestuurd naar het microbiologisch laboratorium van het Erasmusziekenhuis die ze, via sequencing van het gen dat codeert voor het 16s ribosomaal RNA, identificeerde als *M. smegmatis*. Er wordt inderdaad algemeen erkend dat fenotypische methoden alleen niet toelaten om de verschillende atypische mycobacteriën te identificeren. Dit wordt bewezen door de resultaten van de enquête aangezien slechts 20% van de laboratoria een correcte identificatie tot op speciesniveau bekwamen. We kunnen gerust veronderstellen dat deze laboratoria over massa-spectrofometrische methoden beschikken. 15% van de laboratoria hebben geantwoord dat het een zuurvaste bacterie of mycobacterie betrof. Dit betekent dat slechts één derde van de laboratoria op de goede weg zaten of, met andere woorden, dat meer dan de helft in de verkeerde richting dacht, wat een belangrijke klinische impact gehad zou hebben. 30% hiervan hebben de stam als een Corynebacterium species geïdentificeerd, waarschijnlijk, op basis van het macroscopisch aspect, de Gramkleuring en de positieve katalase. Merken we ten slotte op dat de onregelmatige of zelfs afwezige kleuring met Ziehl-Neelsen en/of auramine de identificatie van deze aspecifieke mycobacterie niet vergemakkelijkt heeft.

Hoewel er geen aanbevelingen bestaan voor het uitvoeren van antibiogrammen op dit soort van stammen, heeft het WIV, wegens het klinisch belang van de afname (2 andere stalen die een week later afgenomen werden toonden eveneens groei van atypische mycobacteriën aan), nadat het de identificatie bevestigd had, een antibiogram uitgevoerd, dat gevoeligheid voor cotrimoxazole, ciprofloxacine en doxycycline aantoonde en resistentie tegen clarythromycine. Op basis van dit resultaat werd doxycycline toegevoegd aan de bi-therapie die ingesteld werd zodra de identificatie van een atypische mycobacterie gekend was. Bij een controle, afgenomen ter gelegenheid van een laatste wonddebridement na 3 maanden, werden geen mycobacteriën meer gekweekt.

Y. De Gheldre, CHIREC

Referenties

1. Characteristics of skin and soft tissue infection caused by non-tuberculous mycobacteria in Taiwan. Hsiao CH, Tsai TF, Hsueh PR. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Jun;15(6):811-7.

2. Mycobacterium smegmatis in skin biopsy specimens from patients with suppurative granulomatous inflammation. Xu Z, Lu D, Zhang X, Li H, Meng S, Pan YS, Boyd AS, Ma L, Tang YW. J Clin Microbiol. 2013 Mar;51(3):1028-30.

3. Manual of clinical microbiology

2.3 Cultuur M/12077 *Streptococcus viridans*

M/12077 was een *Streptococcus mitis* met verminderde gevoeligheid voor penicilline geïsoleerd bij een patiënt met endocarditis.

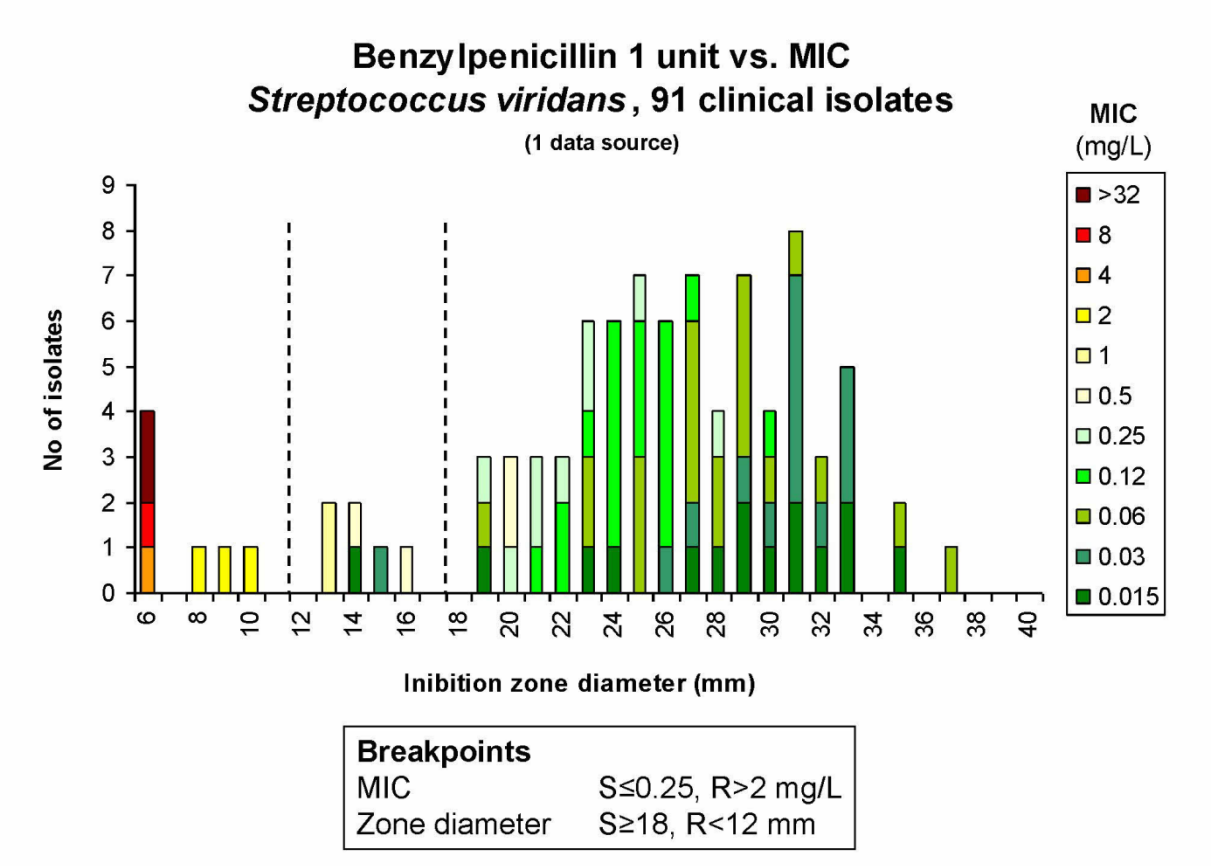
Taxonomie en Identificatie:

Door DNA-onderzoek heeft de taxonomie van de streptokokken de laatste jaren belangrijke veranderingen ondergaan. Momenteel zijn er 17 genera van katalase-negatieve gram-positieve kokken. *Enterococcus* en de nutritioneel-deficiënte streptokokken, *Abiotrophia* en *Granulicatella* werden afgesplitst van het genus *Streptococcus*. Deze afsplitsing is klinisch relevant, aangezien infecties door deze bacteriën ook anders moeten worden aangepakt (enquête 2009/2). In de ”Manual of Clinical Microbiology, 10th ed.” van de ASM wordt een duidelijk overzicht van de actuele taxonomie gegeven. In andere handboeken, zoals “Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.” van Mandell et al. wordt een iets andere indeling gehanteerd. Dit illustreert de complexiteit en de blijvende evolutie in de taxonomie van deze groep van bacteriën.
Het genus *Streptococcus* wordt klassiek ingedeeld in twee grote groepen: hemolytische en niet-hemolytische streptokokken. Dit vergemakkelijkt de taxonomie en de identificatie.
De benaming beta-hemolytische streptokokken is niet helemaal correct. Niet alle beta-hemolytische streptokokken vertonen hemolyse bij groei op bloedagar en stammen van de *Streptococcus anginosus* groep kunnen hemolytisch zijn maar behoren toch tot de viridans streptokokken. In de ASM manual verkiest men om deze reden de naam “pyogene streptokokken” in plaats van “hemolytische streptokokken”. De term “hemolytische streptokok” is echter goed ingeburgerd en zal nog wel een lange tijd gangbaar blijven. Het zijn streptokokken die grote kolonies vormen en meestal beta-hemolytisch zijn. *Streptococcus pyogenes* of “beta-hemolytische streptokok van groep A” is het type-voorbeeld.
De “niet-hemolytische” of “niet-pyogene” streptokokken zijn meestal alfa-hemolytisch maar kunnen ook niet-hemolytisch of beta-hemolytisch zijn. Viridans streptokokken is de meest gangbare term om deze groep van streptokokken aan te duiden. De *Streptococcus pneumoniae* onderscheidt zich van de viridans streptokokken door gal oplosbaarheid en gevoeligheid voor optochine. De *Streptococcus pneumoniae* is echter soms moeilijk fenotypisch te onderscheiden van de viridans streptokokken. Hij is soms optochine resistent en sommige viridans streptokokken zijn gevoelig voor optochine. Dit werd beschreven in een eerder commentaar (enquête 2012/2). Genetisch is *Streptococcus pneumoniae* heel nauw verwant met *Streptococcus mitis* en wordt op basis hiervan in de ASM manual ook tot deze groep gerekend.
Op basis van de vergelijking van de sequentie van 16S rRNA gen, worden vijf groepen van viridans streptokokken onderscheiden: *S. mitis* groep, *S. anginosus* groep, *S. mutans* groep, *S. salivarius* groep en *S. bovis* groep. Het identificeren van de viridans streptokokken tot op groepsniveau lukt met commerciële systemen zoals Vitek, Phoenix en API STREP tamelijk goed. Het identificeren binnen een groep tot op het species niveau is meestal minder betrouwbaar. Identificatie met Malditof is goed tot op groepsniveau maar is momenteel niet in staat om tot op species niveau altijd correct te identificeren. Een gekend probleem voor alle commerciële identificatiesystemen, inclusief MALDI-TOF massa spectrometrie, is het onderscheid tussen *S. pneumoniae* en andere species binnen de *Streptococcus mitis* groep. Bij twijfel is het aangeraden om de stam op te sturen naar het referentielaboratorium voor pneumokokken. Identificatie van streptokokken tot op species niveau door middel van sequencing van het 16S rRNA gen is evenmin altijd mogelijk. Multilocus sequencing analyse is beter geschikt om de viridans streptokokken te identificeren. Het identificeren van de viridans streptokokken tot op groepsniveau kan klinisch relevant zijn om de S*. anginosus* groep en *S. bovis* groep te onderscheiden van de andere streptokokken. Hiervoor wordt verwezen naar vroegere commentaren. In de meeste gevallen zal de identificatie “Streptococcus viridans” volstaan. Voor endocarditis is het onderscheid tussen de

verschillende soorten viridans streptokokken weinig relevant. In het handboek “Principles and Practice of Infectious Diseases” van Mandel et al. wordt op basis van enkele artikels gewezen op het belang van *S. anginosus* als veroorzaker van endocarditis. Endocarditis door S. anginosus zou gepaard gaan met abcesvorming en een slechtere prognose hebben. Endocarditis door *S. anginosus* is zeldzaam.
De “Viridans streptokok” is een goed item gekend bij de clinicus: het zijn commensale streptokokken van de slijmvliezen, die endocarditis kunnen veroorzaken vooral bij natuurlijke kleppen en in mindere mate bij kunstkleppen. Bij neutropene patiënten kunnen de viridans streptokokken ernstige sepsis veroorzaken. Viridans streptokokken zijn in het Westen nog altijd een belangrijke oorzaak van endocarditis. Het aandeel is echter aan het verminderen. Tegenwoordig zien we meer endocarditis door *S. aureus*, ook bij natuurlijke hartkleppen. In ontwikkelingslanden ziet men deze ontwikkeling niet. Bij positieve bloedkweken met *Streptococcus viridans* moet men hoe dan ook nog altijd aan endocarditis denken. Het is één van de major Duke’s criteria voor de diagnose van endocarditis.
Voor deze enquête werd de identificatie *Streptococcus viridans*, *Streptococcus mitis* groep en Streptococcus mitis goedgekeurd.

Resistentie en Gevoeligheidsbepaling

Resistentie tegen beta-lactam antibiotica bij *Streptococcus viridans* wordt veroorzaakt door wijziging van de “Penicillin Binding Proteins” (PBP’s). Afhankelijk van de soort wijziging van de PBP’s kan dit leiden tot resistentie tegen verschillende soorten beta-lactam antibiotica. Resistentiekenmerken kunnen worden uitgewisseld tussen *Streptococcus viridans* en pneumokokken.
Behandeling van endocarditis door viridans streptokokken is in de eerste plaats gebaseerd op een langdurige behandeling met antibiotica. De eerste keuze antibiotica bij gevoeligheid, is penicilline eventueel geassocieerd met gentamicine. Alternatieve behandelingen zijn mogelijk met derde generatie cefalosporines of vancomycine.
Gevoeligheidsbepalingen voor penicilline zijn noodzakelijk om de behandeling te sturen. EUCAST heeft klinische breekpunten voor *Streptococcus viridans* bepaald maar wat betreft *Streptococcus viridans* endocarditis wordt er expliciet verwezen naar de nationale richtlijnen voor behandeling. In België zijn er geen officiële nationale richtlijnen gepubliceerd. In de Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Belgian/Luxembourg Edition wordt verwezen naar de Amerikaanse, Europese en Britse richtlijnen. Voor bepaling van de gevoeligheid volstaat de indeling SIR niet en is een MIC bepaling noodzakelijk. Uit de kalibratie van de zone diameter voor disk diffusie methode voor penicilline, door EUCAST, blijkt dat de disk diffusietechniek enkel kan gebruikt worden om *Streptococcus viridans* stammen met MIC waarden lager of gelijk aan 0.25 mg/L te onderscheiden van de resistente stammen met een MIC van groter dan 2 mg/L.



EUCAST heeft ook klinische breekpunten voor high-level gentamicine resistentie. Indien de MIC groter is dan 128 mg/L dan is er geen synergie met penicillines of vancomycine.
Meestal wordt de gradiëntmethode gebruikt wordt voor de bepaling van de MIC. Bij de kalibratie van de disk diffusie methode door EUCAST werd ook deze methode als referentie gebruikt.

1. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. American Journal of Medicine. 96(3):200-9, 1994

2. L.N. Ikryannikova et al., Misidentification of alpha-hemolytic streptococci by routine tests in clinical practice. Infection, Genetics and Evolution 11 (2011) 1709-1715

3. Kärpnoja P, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry systems for identification of viridians group streptococci, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 May, 33(5): 779-88

4. Naveen Kumar et al. Viridans and bovis group streptococci that cause infective endocarditis in two regions with contrasting epidemiology. International Journal of Medical Microbiology 2013, online available

5. Viridans and bovis group streptococci that cause infective endocarditis in two regions with contrasting epidemiology Venkatesan Naveen Kumara, Mark van der Linden, Thangam Menona, D. Patric Nitsche-Schmitzc,

6. J. Verhaegen, Globaal Rapport Microbiologie, Enquête 2012/2, Streptococcus pneumoniae, https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/rapports/_down/microbiologie/2012/12-2N-MICROBIO.pdf

7. G. Claeys, Globaal Rapport Microbiologie, Enquête 2009/2, Granulicatella adiacens, https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/rapports/_down/microbiologie/2009/09-2N-MICROBIO.pdf

8. EUCAST, Viridans group Streptococcus, Calibration zone diameter breakpoints to MIC values http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_criteria/Validation/Viridans_group_streptococci_v_1.1_December_2013.pdf

9. Mandell G.L., et al. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2010

10. Versalovic J., et al. Manual of clinical Microbiology, 10th edition, ASM Press, 2011

11. Courvalin P, et al., Antibiogram, ESKA Publishing, 2010

2.4 Cultuur M/12146 *Streptococcus pneumoniae*

Stam M/12146 was een pneumokok.

De stam was afkomstig uit een endocervicale uitstrijk, bij een persoon met P.I.D. (Pelvic Inflammatory Disease). De stam was typisch vergroenend, optochine gevoelig en vormde grote mucoïde kolonies (veel kapsel). De stam werd door bijna alle labo's juist geïdentificeerd, maar 2 labo's gaven als commentaar dat pneumokokken geen pathogenen zijn voor deze locatie.

In de laatste 6 maand isoleerden we in ons labo pneumokokken in groot aantal, en met een typisch uitzicht op gramkleuring (PMN++, gram+diplokokken++) in 3 endocervicale uitstrijkjes, 2 bij vrouwen met PID en één tijdens de partus met septische amnionitis.

Pneumokokken worden niet frequent geïsoleerd uit genitale stalen, maar zijn gekend als verwekkers van endocervicitis, P.I.D., peritonitis en septische amnionitis (1 tot enkele % van de gevallen van neonatale sepsis). Peritonitis en pelviene infecties met pneumokokken zijn beter gedocumenteerd dan endocervicitis. Primaire pneumokokkenperitonitis doet zich voor in 2 situaties: i. geassocieerd aan cirrose en ascites, waarbij een hematogene route vermoed wordt (door sommigen wordt translocatie uit de darm toch ook vermeld) en ii. zonder deze risicofactoren bijna uitsluitend bij vrouwen, vermoedelijk opstijgend, met als risicofactoren I.U.D. en recente bevalling.

Pneumokokken die aanwezig zijn in genitale monsters moeten als potentieel significant worden beschouwd.

Geert Claeys

Labo klinische biologie, microbiologie, UZGent

Referenties

1. Pneumococcal peritonitis--why women? Paz A, Potasman I.Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002. Jun; 21(6):474-7. Epub 2002 Jun 12.

2. Spectrum of abdominal and pelvic infections caused by pneumococci in previously healthy adult women. Bucher A, Müller F. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006 Sep 16;150(37):2047-50.

3. Two adult patients with pneumococcal peritonitis.Rentenaar RJ, Hakvoort RA, van Ketel RJ, Spanjaard L, Burger MP, Speelman P.Acta Clin Belg. 2008 Nov-Dec;63(6):398-401.

4. Pelvic inflammatory disease due to Streptococcus pneumoniae: a usual pathogen at an unusual place. Lemoyne S, Van Leemput J, Smet D, Desmedt E, Devos H, Van Schaeren J, Jeurissen A. Rev Infect Dis. 1990 May-Jun;12(3):416-22.

5. Streptococcus pneumoniae infections of the female genital tract and in the newborn child. Westh H, Skibsted L, Korner B.Clin Microbiol Infect. 2003 Jul;9(7):738-40.

6. A five-year survey of pneumococcal peritonitis in two Danish counties--incidence, diagnosis and clinical entities. Nielsen KR, Ejlertsen T, El-Batran S, Prag J. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010 Spring;21(1):e23-7.

7. Pneumococcal peritonitis: Still with us and likely to increase in importance. Waisman DC, Tyrrell GJ, Kellner JD, Garg S, Marrie TJ. Med Trop (Mars). 2007 Apr;67(2):154-8.

8. Primary peritonitis in Sub-Saharian Africa: a 15 case series. Savoie PH, Peycru T, Mingoutaud L, Sow A, Biance N, Pauleau G, Garcia L, Farthouat P. Infection. 2000 Mar-Apr;28(2):114-5.

166 laboratoria hebben een antwoord ingestuurd. Naast 163 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria waren dit 2 buitenlandse en één firmalaboratorium. Deze laatste 3 werden niet in de verwerking der resultaten opgenomen.
De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

3.1. Cultuur M/7180 *Hafnia alvei* (hemocultuur)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Stam afkomstig uit een hemocultuur: 6 flessen waren positief. Wij vragen u om de identificatie te antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt.”

Hafnia alvei	159	97.5%
Enterobacter aerogenes	1	
Escherichia coli	1	
Serratia fonticola	1	
Niet van toepassing [1]	1	

[1] Dit antwoord werd gegeven door een laboratorium dat geen hemoculturen analyseert. Wij willen erop aandringen dat labo’s die stalen afkomstig van bepaalde sites niet analyseren, toch de stalen van de EKE zouden identificeren: deze kiemen kunnen immers ook op andere sites aangetroffen worden.

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

Antwoord	***N labo’s***
Epidemiologische redenen	1
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram	1
Wordt niet doorgestuurd	156
Geen antwoord op de vraag	5
Totaal	***163***

3.2. Cultuur M/11778 *Mycobacterium smegmatis* (abces amputatiestomp)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Reincultuur geïsoleerd uit het abces van een amputatiestomp 1 maand na amputatie van het onderbeen. Gramkleuring: PMN ++ Wij vragen u om de identificatie te antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt. Dit is een didactisch staal.”

Mycobacterium smegmatis	39
Atypische mycobacterie/*Mycobacterium non-tuberculosis*	6
Mycobacterium species *(M. smegmatis/M. goodii)*	1
Mycobacterium species	6
Zuurvaste Gram positieve staven	2
Zuurvaste staven	1
Actinomyces israelii	1
Actinomyces odontolyticus	3
Aerobe actinomyceten	1
Actinomyceten *(Nocardia)*	1
Gram positieve staven, Actinomyces groep	2
Nocardia species	6
Gram positieve staven genre *Nocardia*	2
Arcanobacterium species	1
Brevibacterium species	5
Brevibacterium species of *Rhodococcus* species	1
Corynebacterium species	14
Corynebacterium jeikeium	8
Corynebacterium lipophiloflavum	1
Corynebacterium propinquum	3
Corynebacterium pseudodiphteriticum	6
Corynebacterium urealyticum	3
Corynebacterium species of *Rhodococcus* species	1
Corynebacterium propinquum of *Rhodococcus equi*	1
Coryneforme Gram positieve staven	3
Rhodococcus species	16
Rhodococcus equi	4
Gordonia species	1
Haemophilus haemolyticus	1
Propionibacterium species	1
Staphylococcus epidermidis	1
Actinobacteridae	1
Gram positieve staven	10
Gram positieve tot variabele staven	1
Gram variabele staven	1
Doorstuur voor opsporen van mycobacteriën	1
Doorstuur voor identificatie	2
Geen antwoord	5

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

Antwoord	***N labo's***
Epidemiologische redenen en confirmatie van identificatie en/of antibiogram	7
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram en andere niet gepreciseerde reden	2
Epidemiologische redenen	1
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram[1]	102
Reden voor doorstuur niet vermeld	2
Wordt niet doorgestuurd	41
Geen antwoord op de vraag[2]	8
Totaal	***163***

[1] Twaalf laboratoria gaven aan dat het enkel de confirmatie van de identificatie betreft.
[2] Opvallend is dat drie van de laboratoria die het antwoord op de identificatie open lieten, ook het antwoord op de vraag naar doorstuur open lieten.

3.3. Cultuur M/12077 Viridans streptokokken (hemocultuur bij endocarditis)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “65-jarige patiënt met reeds enkele weken achteruitgang van algemene toestand, cordecompensatie en koorts tot 38°C. Zes hemocultuurflessen werden afgenomen over verloop van twee dagen en zijn allen positief. Wij vragen u om de identificatie te antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt.”

Streptococcus mitis/oralis	75	46.0%
Streptococcus mitis/oralis groep	6	3.7%
Streptococcus mitis	31	19.0%
Streptococcus mitis groep	12	7.4%
Streptococcus oralis	23	14.1%
Streptococcus oralis (*mitis* groep)	1	0.6%
Streptococcus oralis (*S viridans)*	1	0.6%
Streptococcus viridans	7	4.3%
Streptococcus viridans groep	1	0.6%
Streptococcus viridans (mitis/oralis)	1	0.6%
Streptococcus viridans (*mitis* groep)	1	0.6%
Streptococcus parasanguinis	1	
Streptococcus salivarius groep	1	
Actinomyces species	1	
Niet van toepassing[1]	1	

[1] Dit antwoord werd gegeven door een laboratorium dat geen hemoculturen analyseert. Wij willen erop aandringen dat labo’s die stalen afkomstig van bepaalde sites niet analyseren, toch de stalen van de EKE zouden identificeren: deze kiemen kunnen immers ook op andere sites aangetroffen worden.

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

Antwoord	***N labo’s***
Epidemiologische redenen en confirmatie van identificatie en/of antibiogram	1
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram[1]	34
Reden voor doorstuur niet vermeld	1
Wordt niet doorgestuurd	116
Geen antwoord op de vraag	11
Totaal	***163***

[1] Acht laboratoria gaven aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft en twee dat het enkel de confirmatie van de identificatie betreft.

3.4. Cultuur M/12146 *Streptococcus pneumoniae* (PID)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “ Cervicale wisser van een vrouw van 56 jaar met vermoeden van PID. Gramkleuring: PMN++ gram+diplokokken+
Wij vragen u om de identificatie te antwoorden tot op het niveau dat u in routine antwoordt.”

Streptococcus pneumoniae	159	97.5%
Streptococcus pneumoniae kapseltype 3	1	0.6%
Streptococcus species	1	
Afwezigheid van pathogenen (*S. pneumoniae* is niet pathogeen voor dit type afname)	1	
Banale flora	1	

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

Antwoord	***N labo's***
Epidemiologische redenen en confirmatie van identificatie en/of antibiogram	1
Epidemiologische redenen	15
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram[1]	2
Wordt niet doorgestuurd	135
Geen antwoord op de vraag	10
Totaal	***163***

[1] Eén laboratorium gaf aan dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft.

Een algemeen overzicht van de resultaten wordt gegeven bij het begin van de bespreking. In de verdere verwerking worden de resultaten geanalyseerd naargelang de methode.
Het type antibiogram werd opgesteld op basis van de resultaten van de verschillende experten.
Aantal deelnemers = 162 voor M/7180 en 161 voor M/12077. Het laboratorium dat geen hemoculturen analyseert, voerde uiteraard geen antibiogrammen uit op geen van beide stalen. Voor M/12077 voerde één ander labo evenmin het antibiogram uit.

4.1 Cultuur M/7180 *Hafnia alvei*

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, tenzij anders aangegeven door de laboratoria. Eén laboratorium stelde voor staal M/7180 2 verschillende morfologietypes vast, doch de interpretaties (S, I of R) waren voor beide types dezelfde (ondanks eventuele mineure verschillen in de MIC-waarden).

Tabel 4.1.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Verwachte resultaat***	***Totaal***	***S***	***S/I***	***I***	***R***	*******
Ampicilline	R	158	3	-	3	152	-
Amoxicilline[1]	R	2	-	-	-	2	-
Amoxicilline- clavulaanzuur	R	162	1	-	-	161	-
Cefuroxime		154	125	1[2]	3	20[3]	5[4]
Cefotaxime	S	133	125	-	4	2	2[5]
Ceftriaxone	S	52	50	-	-	1	1[6]
Ceftazidime[7]		6	4	-	1	1	-
Cefepime[8]		1	1	-	-	-	-
Piperacilline-tazobactam	S	155	116	-	25	14	-
Meropenem	S	154	153	-	-	-	1[9]
Imipenem[10]	S	1	1	-	-	-	-
Amikacine	S	141	141	-	-	-	-
Gentamicine[11]	S	5	5	-	-	-	-

1 Twee laboratoria hebben de gevoeligheid voor amoxicilline i.p.v. voor ampicilline getest.
2 Eén laboratorium vermeldde “S” indien IV, I indien peroraal ».
3 Twee laboratoria voorzagen het antwoord “R” van een opmerking:
- Klinisch niet bruikbaar: niet aan te raden
- Geen EUCAST breakpoints voor cefuroxime en *Hafnia alvei*: standaard wordt “R” gerapporteerd.

4 Vijf laboratoria vermeldden wel de diameter of MIC-waarde maar lieten de interpretatie open. Drie van deze laboratoria vermeldden expliciet dat er geen breakpoints bestaan voor *Hafnia alvei.*
5 Twee laboratoria vermeldden wel de diameter of MIC-waarde maar lieten de interpretatie open. Ze gaven volgende opmerkingen:
- gemaskeerd resultaat: geen interpretatie
- geen breakpoints voor *Hafnia alvei.*

6 Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open
7 Zes laboratoria hebben de gevoeligheid voor ceftazidime i.p.v. voor één of meerdere van de voorgestelde cefalosporines getest.
8 Eén laboratorium heeft de gevoeligheid voor cefepime i.p.v. voor ceftriaxone getest.
9 Eén laboratorium vermeldde wel de MIC-waarde maar liet de interpretatie open
10 Eén laboratorium heeft de gevoeligheid voor imipenem bepaald i.p.v. voor meropenem
11 Vijf laboratoria hebben de gevoeligheid voor gentamicine i.p.v. voor amikacine getest.

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

Niet alle deelnemers vermeldden de gebruikte methode of lading. Voor zover deze aangegeven werd door de deelnemers, hebben wij voor de schijfjesmethode met de papieren schijfjes of Neosensitabs schijfjes mediaan, minimum en maximum diameter bepaald. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading of vermeldden de lading niet; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen. Er zijn nog steeds laboratoria die bij groei tot tegen het schijfje de diameter “0” vermeldden: dit is niet correct: in dergelijke gevallen moet de diameter van het schijfje geantwoord worden. De resultaten “0” werden uiteraard evenmin opgenomen in de berekeningen.

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

Tabel 4.1.2. Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*)

Antibioticum	***Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)***	***Lading (µg/schijfje)***	***Mediane diameter***	***Grenswaarden diameter***	***Resultaat (Totaal aantal gebruikers)***		
					S	***I***	***R***
Ampicilline	13 (15)	10	15	6 – 22	-	2	13
Amoxicilline-clavulaanzuur	14 (14)	20 + 10	9	6 – 17	-	-	14
Cefuroxime	14 (15)[1]	30	23.5	15 – 26	12	-	3
Cefotaxime	11 (13)	30	30	28 – 34	12	1	-
Ceftriaxone	6 (6)	30	30	28 – 32	6	-	-
Ceftazidime	1 (3)[2]	30	30	-	1	1	1
Piperacilline-tazobactam	10 (13)[3]	100 + 10	24	19 – 28	10	1	2
Meropenem	11 (11)	10	30	25 – 34	11	-	-
Amikacine	12 (12)	30	24	20 – 26	12	-	-

[1] Tevens vermeldde één laboratorium een diameter van 20 mm met doorgroei
[2] Tevens vermeldde één laboratorium een diameter van 22 mm met doorgroei
[3] Tevens vermeldde één laboratorium een diameter van 25 mm met doorgroei

Tabel 4.1.3. Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***		
		S	***I***	***R***
Ampicilline	2	-	-	2
Amoxicilline-clavulaanzuur	3	-	-	3
Cefuroxime	2	2	-	-
Cefotaxime	2	2	-	-
Ceftazidime	1	1	-	-
Piperacilline-tazobactam	3	3	-	-
Meropenem	2	2	-	-
Amikacine	2	2	-	-

Tabel 4.1.4. Resultaten bekomen met de Adagio voor M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)***	***Lading (µg/schijfje)***	***Mediane diameter***	***Grenswaarden diameter***	***Resultaat (Totaal aantal gebruikers)***			
					S	***I***	***R***	*******
Ampicilline	5 (6)	10	16	14 – 17	-	-	6	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	7 (7)	20 + 10	8	6 – 10	-	-	7	-
Cefuroxime	7 (7)	30	23	9 – 33	3	-	3[1]	1[2]
Cefotaxime	4 (6)	30	29.5	22 – 31	4	-	1	1[3]
Ceftriaxone	2 (2)	30	26	25 - 27	2	-	-	-
Piperacilline-tazobactam	5 (8)	100 + 10	23	15 – 26	7	-	1	-
Meropenem	7 (7)	10	34	30 – 35	7	-	-	-
Amikacine	7 (7)	10	26	23 – 26	7	-	-	-

[1] Eén laboratorium voorzag het antwoord “R” van een opmerking: “Klinisch niet bruikbaar: niet aan te raden”
[2] Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open.
[3] Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open met de opmerking: “gemaskeerd resultaat: geen interpretatie”

Tabel 4.1.5. Resultaten bekomen met de Sirscan met de papieren schijfjes voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	**Resultaat**		
		S	***I***	***R***
Ampicilline	5	-	-	5
Amoxicilline-clavulaanzuur	5	-	-	5
Cefuroxime	5	4	1	-
Cefotaxime	4	3	1	-
Ceftriaxone	3	3	-	-
Piperacilline-tazobactam	5	4	1	-
Meropenem	5	5	-	-
Amikacine	5	5	-	-

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

Tabel 4.1.6.a. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke ladingen) voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***		
		S	***I***	***R***
Ampicilline	1	1	-	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	2	-	-	2
Cefuroxime	1	1	-	-
Cefotaxime	3	3	-	-
Ceftriaxone	4	4	-	-
Piperacilline-tazobactam	3	3	-	-
Meropenem	3	3	-	-
Amikacine	2	2	-	-

Tabel 4.1.6.b. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)***	***Lading (µg/schijfje)***	***Mediane diameter***	***Grenswaarden diameter***	***Resultaat (Totaal aantal gebruikers)***				
					S	***S/I***	***I***	***R***	***-***
Ampicilline	11 (11)	10	18	11 – 22	1	-	1	9	-
Amoxicilline	2 (2)	30	13	9 – 17	-	-	-	2	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	11 (12)[1]	20 + 10	9	9 – 12	1	-	-	11	-
Cefuroxime	12 (12)	30	22.5	20 – 25	10	1[2]	-	-	1[3]
Cefotaxime[4]	(4)				3	-	-	-	1[5]
	2	5	27	26 – 28	(1)	-	-	-	(1[5])
	2	30	31	30 – 32	(2)	-	-	-	-
Ceftriaxone	3 (3)	30	28	27 – 28	3	-	-	-	-
Ceftazidime	1 (1)	30	18	-	1	-	-	-	-
Piperacilline-tazobactam	7 (10)	100 + 10	26	23 – 28	10	-	-	-	-
Meropenem	9 (9)	10	31	26 – 35	9	-	-	-	-
Imipenem	1	10	29	-	1	-	-	-	-
Amikacine	9 (9)	30	21	18 – 26	9	-	-	-	-

1 Tevens antwoordde één labo een diameter “0”.
2 Eén laboratorium vermeldde “S” indien IV, I indien peroraal.
3 Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open en vermeldde dat er geen breakpoints bestaan voor *Hafnia alvei.*
4 Er werden 2 verschillende ladingen vermeld door de laboratoria.
5 Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open en vermeldde dat er geen breakpoints bestaan voor *Hafnia alvei*

Tabel 4.1.7. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	**Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)**	**Lading (µg/schijfje)**	**Mediane diameter**	**Grenswaarden diameter**	**Resultaat (Totaal aantal gebruikers)**			
					S	***I***	***R***	*****
Ampicilline	6 (6)	10	19	6 – 21	1	-	5	-
Amoxicilline-clavulaanzuur	6 (6)	20 + 10	9	9 – 14	-	-	6	-
Cefuroxime	6 (6)	30	25.5	24 – 26	6	-	-	-
Cefotaxime	4 (4)	30	29.5	25 – 31	4	-	-	-
Ceftriaxone	6 (6)	30	27.5	27 – 30	5	-	-	1[1]
Piperacilline-tazobactam	4 (6)	100 + 10	27.5	27 – 29	6	-	-	-
Meropenem	5 (5)	10	35	31 – 36	5	-	-	-
Amikacine	6 (6)	30	25.5	22 – 28	6	-	-	-

[1] Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open en vermeldde dat er geen breakpoints bestaan voor *Hafnia alvei.*

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

Tabel 4.1.8. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	**Aantal laboratoria**	**Resultaat**	**MIC-waarde (mg/L)**
Ampicilline	4	4 x R	32 mg/L; 2 x 64 mg/L; >256 mg/L
Amoxicilline-clavulaanzuur	4	4 x R	48 mg/L; 96 mg/L; 128 mg/L; 256 mg/L
Cefuroxime	1	1 x S	2 mg/L
Cefotaxime	3	3 x S	0.125 mg/L; 0.19 mg/L; 0.5 mg/L
Ceftriaxone	2	2 x S	0.38 mg/l; 0.5 mg/L
Piperacilline-tazobactam	4	4 x S	2 mg/L; 2 x 3 mg/L; 4 mg/L
Meropenem	3	3 x S	0.032 mg/L; 2 x 0.047 mg/L
Amikacine	3	3 x S	2 x 1.5 mg/L; 2 mg/L

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

Tabel 4.1.9. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Vitek 2***					***Vitek 2 compact***					
	Finaal resultaat			**Meest vermelde MIC waarde (mg/L)**	**Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)**	**Finaal resultaat**				**Meest vermelde MIC waarde (mg/L)**	**Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)**
	S	***I***	***R***			***S***	***I***	***R***	*******		
Ampicilline	-	-	67	8	28 (67)	-	-	32	-	8	12 (32)
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	68	≥32	47 (68)	-	-	32	-	≥32	24 (32)
Cefuroxime	59	2	7	4	67 (68)	30	-	1	1[1]	4	29 (32)
Cefotaxime	66	2	1	≤1	66 (69)	30	-	-	1[2]	≤1	29 (31)
Ceftriaxone	4	-	-	≤1	1 (4)	3	-	1	-	≤1	1 (4)
Ceftazidime	1	1	-	≤1 en 2	1 en 1 (2)	-	-	-	-	-	-
Cefepime	1	-	-	≤1	1 (1)	-	-	-	-	-	-
Piperacilline-tazobactam	39	18	9	16	25 (66)	21	5	3	-	16	16 (29)
Meropenem	67	-	-	≤0.25	66 (67)	32	-	-	-	≤0.25	30 (32)
Amikacine	56	-	-	≤2	54 (56)	25	-	-	-	≤2	23 (25)

[1] Eén laboratorium vermeldde wel de MIC-waarde maar liet de interpretatie open en vermeldde dat er geen breakpoints bestaan voor *Hafnia alvei.*

[2] Eén laboratorium vermeldde wel de MIC-waarde maar liet de interpretatie open en vermeldde dat er geen breakpoints bestaan voor *Hafnia alvei.*

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 16 laboratoria een MIC van 4 mg/L, 21 laboratoria een MIC van 16 mg/L, 1 laboratorium een MIC ≤2 en 1 laboratorium een MIC ≥32 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 9 laboratoria een MIC van 4 mg/L en 9 laboratoria een MIC van 16 mg/L
- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 4 laboratoria een MIC van 8 mg/L en 17 laboratoria een MIC van 16 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L en 5 laboratoria een MIC van 16 mg/L
- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 4 laboratoria een MIC van 8 mg/L en 17 laboratoria een MIC van 16 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L en 5 laboratoria een MIC van 16 mg/L
- voor cefuroxime vond 1 laboratorium een MIC van 16 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L
- voor cefotaxime vonden 2 laboratoria een MIC ≤4 en 1 laboratorium een MIC van 2 mg/L met Vitek 2
- voor piperacilline-tazobactam vonden 6 laboratoria een MIC ≤4, 17 laboratoria een MIC van 8 mg/L, 4 laboratoria een MIC van 32 mg/L, 13 laboratoria een MIC van 64 mg/L en 1 laboratorium een MIC ≥128 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 4 laboratoria een MIC ≤4, 3 laboratoria een MIC van 8 mg/L, 2 laboratoria een MIC van 32 mg/L en 2 laboratoria een MIC van 64 mg/L
- voor meropenem vond 1 laboratorium een MIC ≤1 mg/L met Vitek 2
- voor amikacine vond 1 laboratorium een MIC ≤1 mg/L en 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC van 4 mg/L

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

Tabel 4.1.10. Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***		
		S	***I***	***R***
Ampicilline	2	-	-	2
Amoxicilline-clavulaanzuur	2	-	-	2
Cefuroxime	2	2	-	-
Cefotaxime	2	2	-	-
Ceftriaxone	1	1	-	-
Piperacilline-tazobactam	3	2	1	-
Meropenem	2	2	-	-
Amikacine	3	3	-	-

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.1.11.

Tabel 4.1.11. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/7180 (*Hafnia alvei*).

Antibioticum	***Resultaat***				**Meest vermelde MIC waarde (mg/l)**	**Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)**
	S	***I***	***R***	*****		
Ampicilline	1	-	16	-	>8	8 (17)
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	17	-	>8/2	17 (17)
Cefuroxime	5	-	4[1]	3[2]	4	7 (12)
Ceftriaxone	17	-	-	-	≤1	17 (17)
Piperacilline-tazobactam	17	-	-	-	≤4/4	15 (17)
Meropenem	16	-	-	1[3]	≤0.5	17 (17
Amikacine	17	-	-	-	≤4	17 (17)

[1] Eén laboratorium voorziet het antwoord "R" van een opmerking: "Geen EUCAST breakpoints voor cefuroxime en *Hafnia alvei*: standaard wordt "R" gerapporteerd."

[2] Drie laboratoria vermeldden wel MIC-waarde maar lieten de interpretatie open. Twee van deze laboratoria vermeldden expliciet dat er geen breakpoints bestaan voor *Hafnia alvei*

[3] Eén laboratorium vermeldde wel de MIC-waarde maar liet de interpretatie open.

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

- voor ampicilline vonden 2 laboratoria een MIC ≤2 mg/L, 1 laboratorium een MIC ≤4 mg/L en 6 laboratoria een MIC van 4 mg/L
- voor cefuroxime vonden 5 laboratoria een MIC ≥8 mg/L
- voor piperacilline-tazobactam vonden 2 laboratoria een MIC van 8/4 mg/L

We dienen nog te vermelden dat:

- 2 laboratoria de Microscan gebruikten voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime (telkens “R” voor beide laboratoria), cefotaxime, piperacilline-tazobactam, meropenem en amikacine (telkens “S” voor beide laboratoria)
- 1 laboratorium de Micronaut gebruikte voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime (telkens “R”), cefotaxime, piperacilline-tazobactam, meropenem en amikacine (telkens “S”)
- 1 laboratorium niet vermeldde welke techniek het gebruikte om ampicilline als resistent te beschouwen en één laboratorium niet vermeldde welke techniek het gebruikte om ceftriaxone als gevoelig te vermelden

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 expertregels:

- ampicilline:
  - S→R
    - Papieren schijfjes: 3 labo’s
    - Osiris: 1 labo
    - Sirscan papieren schijfjes: 1 labo
    - Neosensitabs nieuwe ladingen: 7 labo’s (4 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Vitek 2: 31 labo’s (2 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Vitek 2 compact: 13 labo’s (2 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
  - I→R
    - Papieren schijfjes: 4 labo’s (2 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Neosensitabs nieuwe ladingen: 1 labo (mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Vitek 2: 14 labo’s (1 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Vitek 2 compact: 2 labo’s (1 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
- amoxicilline-clavulaanzuur
  - S→R
    - Osiris: 1 labo
    - Vitek 2: 2 labo’s (1 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
  - I→R
    - Papieren schijfjes: 1 labo
    - Sirscan Neosensitabs nieuwe ladingen: 1 labo
    - Vitek 2: 5 labo’s
    - Vitek 2 compact: 2 labo’s (1 mede op basis van de resultaten van andere technieken)

- cefuroxime
  - S→I
    - Sirscan papieren schijfjes: 1 labo
    - Vitek 2: 1 labo
  - S→R
    - Papieren schijfjes: 1 labo
    - Vitek 2: 6 labo's (1 mede op basis van de resultaten van andere technieken)
- cefotaxime
  - S→I
    - Papieren schijfjes: 1 labo
    - Vitek 2: 2 labo's
  - S→R
    - Vitek 2: 1 labo
- piperacilline-tazobactam
  - S→R
    - Vitek 2: 1 labo
  - I→R
    - Papieren schijfjes: 1 labo (mede op basis van de resultaten van andere technieken)
  - I→S
    - Vitek 2: 1 labo (mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Vitek 2 compact: 2 labo's (1 mede op basis van de resultaten van andere technieken)

4.2 Cultuur M/12077 *Streptococcus viridans*

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, tenzij anders aangegeven door de laboratoria.

Tabel 4.2.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	**Verwachte resultaat**	**Totaal**	***S***	***I***	***R***	*****
Penicilline	R	155	1	21	130	3[1]
Ampicilline	R	105	2	8	90	5[2]
Amoxicilline[1]	R	7	1	1	5	-
Cefotaxime	R	114	10	36	65	3[4]
Ceftriaxone	R	94	6	19	67	2[5]
Erythromycine	R	129	27	34	63	5[6]
Clarithromycine[7]		2	1	-	-	1[6]
Clindamycine	S	148	145	-	2	1[9]
Vancomycine	S	150	150	-	-	-
Linezolid	S	85	82	-	-	3[10]

1 Drie laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is.
2 Vier laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is. Eén laboratorium vermeldde dat er geen CLSI-criteria bestaan.
3 Zeven laboratoria hebben de gevoeligheid voor amoxicilline i.p.v. voor ampicilline getest.
4 Drie laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is.
5 Twee laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is.
6 Drie laboratoria vermeldden wel de diameter of MIC-waarde maar lieten de interpretatie open. Twee laboratoria vermeldden dat EUCAST “insufficient evidence” vermeldt voor dit antibioticum en deze kiem.
7 Twee laboratoria hebben de gevoeligheid voor clarithromycine i.p.v. voor erythromycine getest.
8 Eén laboratorium vermeldde voor de papieren schijfjes “I” en voor de Phoenix de MIC-waarde maar liet de interpretatie hiervan open.
9 Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open.
10 Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open. Twee laboratoria vermeldden dat EUCAST geen criteria heeft.

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

Niet alle deelnemers vermeldden de gebruikte methode of lading. Voor zover deze aangegeven werd door de deelnemers, hebben wij voor de schijfjesmethode met de papieren schijfjes of Neosensitabs schijfjes mediaan, minimum en maximum diameter bepaald. Sommige deelnemers vermeldden een andere lading dan de aangewezen lading of vermeldden de lading niet; deze laboratoria werden niet in de berekening der medianen, minimum en maximum opgenomen. Er zijn nog steeds laboratoria die bij groei tot tegen het schijfje de diameter “0” vermeldden: dit is niet correct: in dergelijke gevallen moet de diameter van het schijfje geantwoord worden. De resultaten “0” werden uiteraard evenmin opgenomen in de berekeningen.

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

Tabel 4.2.2. Bekomen diameters met de papieren schijfjes voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	**Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)**	**Lading (µg/schijfje)**	**Mediane diameter**	**Grenswaarden diameter**	**Resultaat (Totaal aantal gebruikers)**			
					S	***I***	***R***	*******
Penicilline[1]	(17)				1	1	14	1[2]
	8	10 U[3]	15.5	8 – 21	(1)	(1)	(5)	(1[2])
	6	1 U	6.5	6 – 12	-	-	(6)	-
Ampicilline[1]	(17)				2	-	14	1[4]
	7	2	6	6 – 12	-	-	(7)	-
	6[5]	10	15.5	11 – 24	-	-	(5)	(1[4])
Cefotaxime	11 (17)	30	25	14 – 29	4	2	9	2[6]
Ceftriaxone	7 (9)	30	25	21 – 28	1	1	6	1[7]
Erythromycine	24 (28)	15	19	17 – 22	8	15	5	-
Clarithromycine	2 (2)	15	19.5	19 – 20	1	1[8]	-	-
Clindamycine	35 (41)	2	29	21 – 36	40	-	1	-
Vancomycine[1]	(27)				27	-	-	-
	9	5	18	17 – 23	(9)	-	-	-
	16	30	22.5	20 – 25	(16)	-	-	-
Linezolid	6 (8)	30	32	29 – 34	8	-	-	-

1 Voor een aantal antibiotica werden 2 verschillende ladingen vermeld door de laboratoria.
2 Eén laboratorium verwijst naar het resultaat ("R") van de MIC-bepaling die het uitvoerde.
3 6 µg = 10 u
4 Eén laboratorium vermeldde dat er geen CLSI-criteria bestaan.
5 Tevens antwoordde één labo een diameter "0".
6 Twee laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is.
7 Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is.
8 Eén laboratorium vermeldde voor de papieren schijfjes "I" en voor de Phoenix de MIC-waarde maar liet de interpretatie hiervan open.

Tabel 4.2.3. Resultaten bekomen met de Osiris voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***		
		S	***I***	***R***
Penicilline	3	-	-	3
Ampicilline	1	-	-	1
Erythromycine	3	-	1	2
Clindamycine	4	4	-	-
Vancomycine	2	2	-	-
Linezolid	1	1	-	-

Tabel 4.2.4. Resultaten bekomen met de Adagio voor M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***			
		S	***I***	***R***	*****
Penicilline	4	-	-	2	2[1]
Ampicilline	4	-	-	3	1[2]
Cefotaxime	4	-	-	3	1[3]
Ceftriaxone	2	-	-	1	1[4]
Erythromycine	5	3	2	-	-
Clindamycine	7	7	-	-	-
Vancomycine	7	7	-	-	-
Linezolid	2	2	-	-	-

[1] Eén laboratorium verwijst naar het resultaat ("R") van de MIC-bepaling die het uitvoerde. Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is.
[2] Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is.
[3] Eén laboratorium verwijst naar het resultaat ("R") van de MIC-bepaling die het uitvoerde.
[4] Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is.

Tabel 4.2.5. Resultaten bekomen met de Sirscan met de papieren schijfjes staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***			
		S	***I***	***R***	*****
Penicilline	4	-	2	2	-
Ampicilline	5	-	2	3	-
Cefotaxime	1	-	-	1	-
Ceftriaxone	2	-	-	2	-
Erythromycine	7	3	2	1	1[1]
Clindamycine	7	7	-	-	-
Vancomycine	6	6	-	-	-
Linezolid	3	1	-	-	2[2]

[1] Eén laboratorium vermeldde dat EUCAST "insufficient evidence" vermeldt voor dit antibioticum en deze kiem.
[2] Twee laboratoria vermeldden dat EUCAST geen criteria heeft

Zoals in voorgaande rapporten vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes de schijfjes met de klassieke Neosensitabs ladingen (“old”) en met de nieuwe ladingen (“new”) afzonderlijk. U vindt de resultaten in tabellen 4.2.6. a en b. Voor de oude ladingen zijn de berekeningen van mediaan, minimum en maximum echter niet uitgevoerd omwille van het beperkte aantal deelnemers voor deze methode. De resultaten van de laboratoria die de Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de nieuwe schijfjes af te lezen vindt u in tabel 4.1.7 (er is geen enkel labo dat de diameter van de klassieke schijfjes met de Sirscan afgelezen heeft).

Tabel 4.2.6.a. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (klassieke ladingen) voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***		
		S	***I***	***R***
Penicilline	4	-	-	4
Ampicilline	3	-	1	2
Cefotaxime	4	3	1	-
Ceftriaxone	4	2	-	2
Erythromycine	5	2	2	1
Clindamycine	7	7	-	-
Vancomycine	6	6	-	-
Linezolid	5	5	-	-

Tabel 4.2.6.b. Bekomen diameters met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	**Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)**	**Lading (µg/schijfje)**	**Mediane diameter**	**Grenswaarden diameter**	**Resultaat (Totaal aantal gebruikers)**			
					S	***I***	***R***	*******
Penicilline[1]	(15)	-	-	-	-	1	11	3[2]
	6	10 U[3]	15.5	10 – 16	-	(1)	(4)	(1)
	8	1 U	10	9 – 10	-	-	(6)	(2)
Ampicilline	12 (14)	10	16.5	12 – 20	-	1	10	3[4]
Amoxicilline	1 (1)	30	30	-	1	-	-	-
Cefotaxime	7 (10)	30	23	10 – 25	2	2	5	1[5]
Ceftriaxone	12 (12)	30	23	17 – 30	3	-	9	-
Erythromycine	19 (21)	15	20	17 – 30	9	9	1	2[6]
Clindamycine	20 (21)	2	30	22 – 40	20	-	-	1[7]
Vancomycine[1]	(20)	-	-	-	20	-	-	-
	9	5	18	16 - 24	(9)	-	-	-
	10	30	21	20 – 24	(10)	-	-	-
Linezolid[1]	(7)	-	-	-	6	-	-	1[8]
	4	10	26.5	24 – 28	(3)	-	-	(1[8])
	3	30	38	30 – 38	(3)	-	-	-

1 Voor een aantal antibiotica werden 2 verschillende ladingen vermeld door de laboratoria.
2 Eén laboratorium verwijst naar het resultaat ("I") van de MIC-bepaling die het uitvoerde. Twee laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is.
3 6 µg = 10 u
4 Drie laboratoria vermeldden dat een MIC-bepaling (die ze zelf niet uitvoeren) noodzakelijk is.
5 Eén laboratorium vermeldde dat een MIC-bepaling (die het zelf niet uitvoert) noodzakelijk is.
6 Twee laboratoria vermeldden wel de diameter maar lieten de interpretatie open.
7 Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open.
8 Eén laboratorium vermeldde wel de diameter maar liet de interpretatie open.

Tabel 4.2.7. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes (nieuwe ladingen) voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***			
		S	***I***	***R***	*******
Penicilline	4	-	-	3	1[1]
Ampicilline	3	-	1	2	-
Céfotaxime	1	-	-	1	-
Ceftriaxone	4	-	2	2	-
Erythromycine	4	1	3	-	
Clindamycine	4	4	-	-	-
Vancomycine	4	4	-	-	-
Linezolid	2	2	-	-	-

[1] Eén laboratorium verwijst naar het resultaat ("R") van de MIC-bepaling die het uitvoerde.

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

Tabel 4.2.8. . Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	**Aantal laboratoria**	**Resultaat**	**MIC-waarde (mg/L)**
Penicilline	43	39 x R	2 mg/L; 7 x 3 mg/L; 13 x 4 mg/L; 8 x 6 mg/L; 8 x 8 mg/L; 12 mg/L; 16 mg/L
		4 x I	3 x 2 mg/L; 3 mg/L
Ampicilline	11	8 x R	3 mg/L; 2 x 6 mg/L; 3 x 8 mg/L; 12 mg/L; 24 mg/L
		3 x I	3 x 4 mg/L
Amoxicilline	1	1 x I	4 mg/L
Cefotaxime	19	11 x R	0.5 mg/L; 6 x 2 mg/L; 2 x 3 mg/L; 2 x 4 mg/L
		8 x I	8 x 2 mg/L
Ceftriaxone	16	9 x R	1.5 mg/L; 2 x 2 mg/L; 2 x 3 mg/L; 2 x 4 mg/l; 8 mg/L; >32 mg/L
		7 x I	1.5 mg/L; 5 x 2 mg/L; 3 mg/L
Erythromycine	4	3 x R	1 mg/L; 1.5 mg/l; 3 mg/L
		1 x I	0.75 mg/L
Clindamycine	4	4 x S	0.032 mg/L; 3 x 0.047 mg/L
Vancomycine	15	15 x S	8 x 0.5 mg/L; 2 x 0.75 mg/L; 4 x 1 mg/L; 1.5 mg/L
Linezolid	7	7 x S	2 x 0.5 mg/L; 4 x 0.75 mg/L; 1 mg/L

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

Tabel 4.2.9. Resultaten bekomen MIC-waarden met de MICE-test voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	**Aantal laboratoria**	**Resultaat**	**MIC-waarde (mg/L)**
Penicilline	16	15 x R	5 x 4 mg/L; 6 mg/L; 8 x 8 mg/L; 16 mg/L
		1 x I	4 mg/L
Ampicilline	1	1 x R	8 mg/L
Amoxicilline	4	4 x R	2 x 6 mg/L; 8 mg/L; 16 mg/l
Cefotaxime	10	7 x R	5 x 2 mg/L; 4 mg/L; 8 mg/L
		3 x I	3 x 2 mg/L
Ceftriaxone	1	1 x I	2 mg/L
Vancomycine	7	7 x S	0.25 mg/L; 2 x 0.5 mg/L; 3 x 1 mg/L; 2 mg/L

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

Tabel 4.2.10. Resultaten bekomen MIC-waarden met de MIC test Strip voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	**Aantal laboratoria**	**Resultaat**	**MIC-waarde (mg/L)**
Penicilline	6	6 x R	2 mg/L; 3 mg/L; 2 x 4 mg/L; 6 mg/L; 8 mg/L
Ampicilline	1	1 x R	6 mg/L
Cefotaxime	3	2 x R	2 x 3 mg/L
		1 x I	3 mg/L
Ceftriaxone	3	2 x R	1.5 mg/L; 2 mg/L
		1 x I	1.5 mg/L
Vancomycine	2	2 x S	2 x 0.5 mg/L
Linezolid	1	1 x S	0.75 mg/L

De resultaten bekomen met de Vitek worden weergegeven in tabel 4.2.11.

Tabel 4.2.11. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	***Vitek 2***						***Vitek 2 compact***				
	Finaal resultaat				**Meest vermelde MIC waarde (mg/L)**	**Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)**	**Finaal resultaat**			**Meest vermelde MIC waarde (mg/L)**	**Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)**
	S	***I***	***R***	*			***S***	***I***	***R***		
Penicilline	-	9	25	-	4	22 (34)	-	1	9	4	7 (10)
Ampicilline	-	-	29	-	8	27 (29)	-	-	18	8	15 (18)
Cefotaxime	-	15	11	-	2	26 (26)	-	6	9	2	14 (15)
Ceftriaxone	-	4	23	-	4	21 (27)	-	2	15	4	12 (17)
Erythromycine	-	1	29	2[1]	2	28 (32)	1	1	16	2	14 (18)
Clindamycine	32	-	-	-	≤0.25	31 (32)	17	-	1	≤0.25	15 (18)
Vancomycine	32	-	-	-	≤0.5	27 (32)	18	-	-	≤0.5	16 (18)
Linezolid	30	-	-	-	≤2	28 (30)	17	-	-	≤2	13 (17)

[1] Eén laboratorium vermeldde wel de MIC-waarde maar liet de interpretatie open. Eén laboratorium vermeldde dat EUCAST "insufficient evidence" vermeldt voor dit antibioticum en deze kiem.

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 vonden 10 laboratoria een MIC van 2 mg/L, 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L en 1 laboratorium een MIC ≥2 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC van 8 mg/L
- voor ampicilline vond 1 laboratorium een MIC van 4 mg/L en 1 laboratorium een MIC van 16 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC van 16 mg/L
- voor ceftriaxone vonden 5 laboratoria een MIC van 2 mg/L en 1 laboratorium een MIC ≥4 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vonden 3 laboratoria een MIC van 2 mg/L
- voor erythromycine vond 1 laboratorium een MIC van 1 mg/l, 1 laboratorium een MIC van 4 mg/L, 1 laboratorium een MIC ≥2 en 1 laboratorium een MIC ≥8 met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC ≤0.25 mg/L en 1 laboratorium een MIC ≥8
- voor clindamycine vond 1 laboratorium een MIC ≥1 mg/L met Vitek 2 compact
- voor vancomycine vonden 3 laboratoria een MIC van 1 mg/L en 1 laboratorium een MIC ≤1 mg/L met Vitek 2
- voor linezolid vond 1 laboratorium een MIC van 1 mg/L met Vitek 2; met Vitek 2 compact vond 1 laboratorium een MIC ≤0.2 mg/L en 1 laboratorium een MIC van 1 mg/L

De resultaten bekomen met de ATB methode worden weergegeven in tabel 4.2.12.

Tabel 4.2.12. Resultaten bekomen met de ATB methode voor staal M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	***Aantal gebruikers***	***Resultaat***		
		S	***I***	***R***
Penicilline	5	-	1	4
Cefotaxime	5	-	-	5
Erythromycine	5	-	-	5
Vancomycine	6	6	-	-
Linezolid	5	5	-	-

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in tabel 4.2.13.

Tabel 4.2.13. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/12077 (*Streptococcus viridans*).

Antibioticum	**Resultaat**				**Meest vermelde MIC waarde (mg/l)**	**Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)**
	S	***I***	***R***	*****		
Penicilline	-	1	7	-	≥4	5 (8)
Ampicilline	-	-	1	-	>4	1 (1)
Amoxicilline	-	-	1	-	4	1 (1)
Cefotaxime	1	-	7	-	≥2	6 (8)
Ceftriaxone	-	-	2	-	>0.5	2 (2)
Clarithromycine	-	-	-	1[1]	>0.5	1 (1)
Clindamycine	10	-	-	-	≤0.03	10 (10)
Vancomycine	9	-	-	-	≤0.5	9 (9)
Linezolid	2	-	-	-	1	2 (2)

1 Eén laboratorium vermeldde voor de papieren schijfjes "I" en voor de Phoenix de MIC-waarde maar liet de interpretatie hiervan open.

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 gerapporteerde :

- voor penicilline vonden 3 laboratoria een MIC van 2 mg/L
- voor cefotaxime vond 1 laboratorium een MIC van 1 mg/L en 1 laboratorium een MIC <0.5 mg/L

We dienen nog te vermelden dat

- 2 laboratoria de Microscan gebruikten voor penicilline, ampicilline (telkens “R” voor beide laboratoria), cefotaxime, ceftriaxone (telkens “I” voor beide laboratoria), erythromycine (“S” en “I”), clindamycine en vancomycine (telkens “S” voor beide laboratoria)
- 1 laboratorium de Micronaut gebruikte voor penicilline, ampicilline (telkens “R”), cefotaxime, ceftriaxone (telkens “I”), erythromycine, clindamycine en vancomycine (telkens “S”)
- 1 laboratorium niet vermeldde welke techniek het gebruikte om ampicilline als resistent te beschouwen en twee laboratoria niet vermeldden welke techniek zij gebruikten om ceftriaxone als resistent te vermelden

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 expertregels:

- Penicilline:
  - I→R
    - Papieren schijfjes: 1 labo
    - Neosensitabs klassieke ladingen: 1 labo
    - Neosensitabs nieuwe ladingen: 1 labo (mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Sirscan Neosensitabs nieuwe ladingen: 1 labo
    - Phoenix: 1 labo (mede op basis van de resultaten van andere technieken)
    - Vitek 2: 1 labo
- Ampicilline
  - I→R
    - Papieren schijfjes: 1 labo
    - Neosensitabs nieuwe ladingen: 3 labo’s
    - Sirscan Neosensitabs nieuwe ladingen: 1 labo
- Cefotaxime
  - I→R
    - E-test: 1 labo
    - Vitek 2: 1 labo
    - Vitek 2 compact: 3 labo’s
- Ceftriaxone
  - I→R
    - Vitek 2 compact: 1 labo
- Erythromycine
  - I→R
    - Papieren schijfjes: 2 labo’s
    - ATB: 1 labo
- Clindamycine
  - S→R
    - Papieren schijfjes: 1 labo

5.1 De monsters

Ter gelegenheid van deze enquête werden 2 geformoliseerde fecesstalen verzonden
156 laboratoria hebben aan deze enquête deelgenomen: allen stuurden een resultaat in voor staal P/12197; voor staal P/12198 stuurden slechts 154 labo's een resultaat in. Wij dringen er op aan dat u steeds een antwoord zou geven; indien u geen parasieten waargenomen hebt, dient u "Afwezigheid van parasieten" te antwoorden en niet het resultaat open te laten.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 58.7%. Wij zouden willen vragen om zoveel mogelijk van deze antwoordmogelijkheid gebruik te maken. Benevens 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/12197 Een 55-jarige man heeft een rondreis doorheen India gemaakt, waarbij hij zich ondergedompeld heeft in het lokale leven. Enkele dagen na zijn terugkeer ontwikkelt hij een diarree.

P/12198 Staal afkomstig van een 5-jarige jongen. De aanvragende geneesheer vermeldde geen verdere klinische inlichtingen.

Staal P/12197 bevatte cysten van *Entamoeba dispar.*
Dit staal werd reeds verstuurd in de enquête 2009/1 (als P/8444).

De bevestiging dat het *Entamoeba dispar* betrof (en geen *Entamoeba histolytica,* waarmee het onderscheid niet te maken is op morfologische gronden) werd via PCR geleverd. Antwoorden *Entamoeba histolytica/dispar* worden als correct beschouwd.

Staal P/12198 bevatte eieren van *Enterobius vermicularis.*
Dit staal werd reeds verstuurd in de enquête 2009/2 (als P/8557).

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

Belangrijke informatie: alle fecesstalen die wij in het kader van de EKE parasitologie versturen zijn geformoliseerd: dit heeft het voordeel dat de stalen langdurig onder optimale omstandigheden bewaard kunnen worden (zonder achteruitgang van de parasitaire structuren). Een gevolg van deze bewaring onder formol is echter wel dat deze stalen niet geschikt zijn voor onderzoek met antigeentesten.

5.2 Resultaten voor staal P/12197

De 156 laboratoria leverden 182 antwoorden in. Eén laboratorium antwoordde “Afwezigheid van parasieten”, 136 laboratoria antwoordden één parasiet, 12 laboratoria antwoordden 2 parasieten en 7 laboratoria 3 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven :

Tabel 5.2.1. Resultaten voor staal P/12197

Resultaat	***Aantal***
Entamoeba histolytica / dispar	91
Entamoeba dispar	3
Entamoeba histolytica	30
Entamoeba coli	29
Entamoeba hartmanni	1
Entamoeba species	11
Endolimax nana	4
Cryptosporidium parvum	3
Giardia lamblia	3
Iodamoeba butschlii	3
Enterobius vermicularis	2
Cyclospora cayetanensis	1
Afwezigheid van parasieten	1
Totaal	***182***

De beide laboratoria die Enterobius vermicularis geantwoord hebben, hebben vermoedelijk beide stalen omgewisseld: het ene labo antwoorde immers E. histolytica/dispar voor staal P/12198 en het andere E. coli.

Het laboratorium dat “Afwezigheid” antwoordde, vermeldde dat er veel entamoeba-like structuren aanwezig waren, maar evenwel geen kernen; dit labo zou het staal wel doorsturen naar het referentiecentrum. Ondermeer ook negen laboratoria die Entamoeba species antwoordden en 4 die E. histolytica antwoordden, zouden het staal in routine doorsturen zodat deze antwoorden ook als correct beschouwd kunnen worden.

De combinaties van de laboratoria die respectievelijk twee en drie parasieten geantwoord hebben, vindt u in onderstaande tabellen.

Tabel 5.2.2. Combinatie van 2 parasieten geantwoord voor staal P/12197

Combinatie van parasieten	***Aantal***
E. histolytica + E. coli	5
E. histolytica / dispar + E. coli	3
E. histolytica / dispar + C. cayetanensis	1
E. histolytica / dispar + I. butschlii	1
E. histolytica + G. lamblia	1
E. hartmanni + E. nana	1
Totaal	***12***

Tabel 5.2.3. Combinatie van 3 parasieten geantwoord voor staal P/12197

Combinatie van parasieten	***Aantal***
E. histolytica + G. lamblia + C parvum	2
E. histolytica / dispar + E. coli + E. nana	2
E. histolytica / dispar + E. coli + C parvum	1
E. histolytica / dispar + E. coli + I. butschlii	1
E. histolytica + E. coli + I. butschlii	1
Totaal	***7***

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor Entamoeba histolytica/dispar, Entamoeba dispar en Entamoeba histolytica worden in tabellen 5.2.4., 5.2.5. en 5.2.6. weergegeven. Voor Entamoeba histolytica/dispar heeft 1 laboratorium 2 evolutiestadia vermeld (cyste en trofozoïet).

Tabel 5.2.4. Evolutiestadia voor *Entamoeba histolytica/dispar* voor staal P/12197

Evolutiestadium	***Aantal***
Cyste	89
Trofozoïet	1
Ei	1
Niet gepreciseerd	1
Totaal	***92***

Tabel 5.2.5. Evolutiestadia voor *Entamoeba dispar* voor staal P/12197

Evolutiestadium	***Aantal***
Cyste	2
Oöcyste	1
Totaal	***3***

Tabel 5.2.6. Evolutiestadia voor *Entamoeba histolytica* voor staal P/12197

Evolutiestadium	***Aantal***
Cyste	27
Oöcyste	1
Trofozoïet	1
Niet gepreciseerd	1
Totaal	***30***

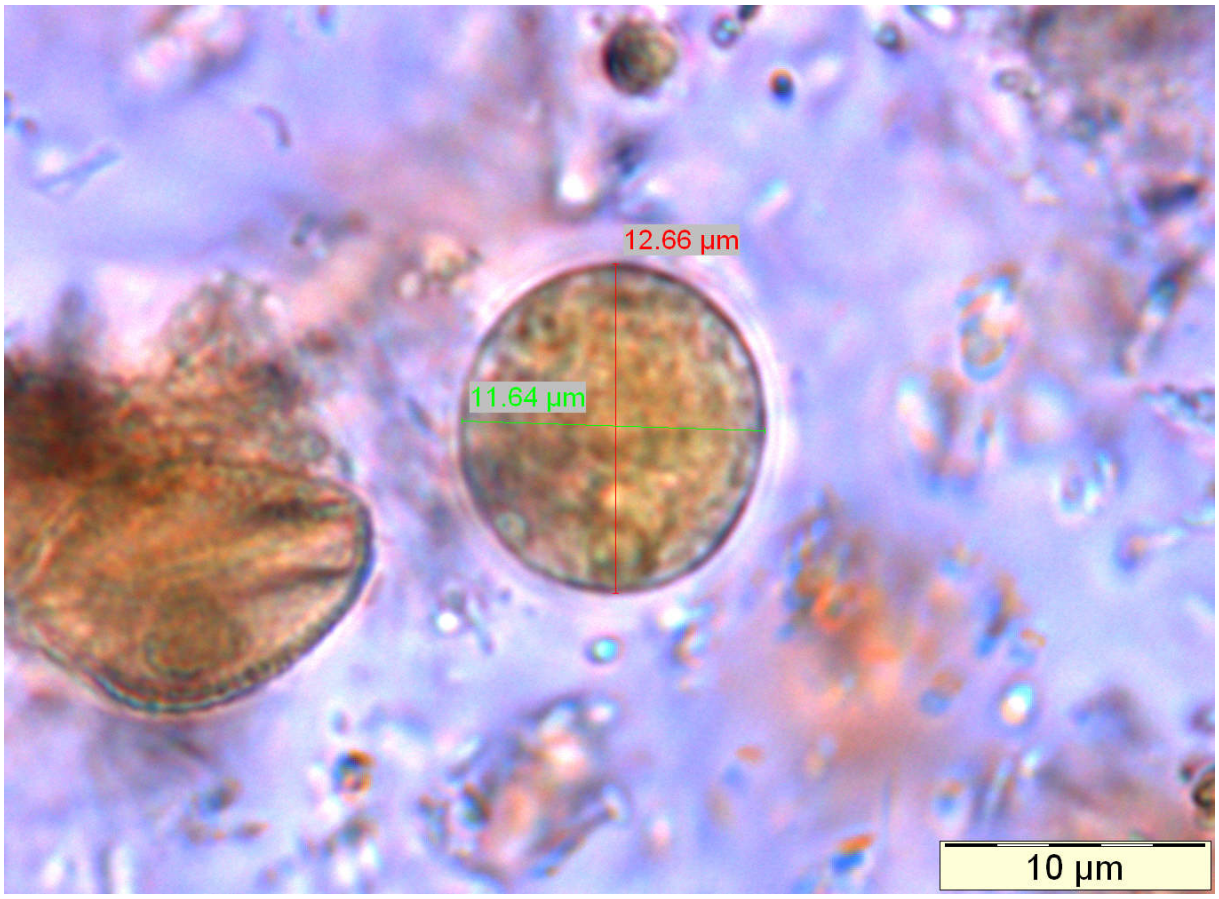
Sommige “eigenaardige” antwoorden voor de evolutiestadia zijn wellicht te wijten aan het gebruik van oudere codes. Wij willen er op aandringen dat u steeds de meest recente codes gebruikt (https://www.wiv-isp.be/Clinbiol/bckb33/activities/external_quality/domain_specific_information/_down/_NL/CODES-PARASITOLOGIE-N-2013.pdf) of via Toolkit antwoordt (waar u via aflopende lijsten kan antwoorden).

76 laboratoria vermeldden dat dit staal in routine zou doorgestuurd worden naar het referentiecentrum (Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen): 57 onder hen hebben E. histolytica/E. dispar geantwoord, 4 E. histolytica, 9 Entamoeba species, 4 E. coli, 1 E. hartmanni en 1 “Afwezigheid van parasieten” (cfr. supra).

Onderstaande tabel vergelijkt de resultaten bekomen in 2009 en 2013 voor ditzelfde staal.

Tabel 5.2.7. Vergelijking van de resultaten voor eenzelfde staal verstuurd in de enquêtes 2009/1 en 2013/2 (% uitgedrukt in functie van het aantal deelnemende laboratoria).

Antwoord	***P/8444 (2009/1)***	***P/12197 (2013/2)***
Entamoeba histolytica / dispar	59.4%	58.3%
Entamoeba dispar	2.4%	1.9%
Entamoeba histolytica	24.1%	19.2%


12.66 µm
11.64 µm
10 µm

5.3 Resultaten voor staal P/12198

De 154 laboratoria leverden 157 antwoorden in. 21 laboratoria antwoordden “Afwezigheid van parasieten”, 130 laboratoria antwoordden één parasiet en drie laboratoria antwoordden 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.3.1. Resultaten voor staal P/12198

Resultaat	***Aantal***
Enterobius vermicularis	127
Strongyloides stercoralis	2
Ascaris lumbricoides	1
Blastocystis hominis	1
Cryptosporidium parvum	1
Endolimax nana	1
Entamoeba coli	1
Entamoeba hartmanni	1
Entamoeba histolytica/dispar	1
Afwezigheid van parasieten	21
Totaal	***157***

De beide laboratoria die E. histolytica/dispar en E. coli geantwoord hebben, hebben vermoedelijk beide stalen omgewisseld (cfr. hoofdstuk 5.2).

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

Tabel 5.3.2. Combinaties van 2 parasieten geantwoord voor staal P/12198

Combinatie van parasieten	***Aantal***
Enterobius vermicularis + Endolimax nana	1
Enterobius vermicularis + Blastocystis hominis	1
Enterobius vermicularis + Strongyloides stercoralis	1
Totaal	***3***

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor Enterobius vermicularis worden in volgende tabel weergegeven. Vier laboratoria antwoordden 2 verschillende evolutiestadia (3 labo's: ei + larve; 1 labo: ei + volwassen vorm).

Tabel 5.3.3. Evolutiestadia voor *Enterobius vermicularis* voor staal P/12198

Evolutiestadium	***Aantal***
Ei	113
Bevrucht ei	7
Onbevrucht ei	2
Larve	4
Volwassen vorm	2
Cyste	1
Oöcyste	1
Niet gepreciseerd	1
Totaal	***131***

Drie laboratoria zouden dit staal in routine doorsturen naar een referentiecentrum. Dit betreft de drie laboratoria die een combinatie van 2 parasieten geantwoord hebben.

Onderstaande tabel vergelijkt de resultaten bekomen in 2009 en 2013 voor ditzelfde staal.

Tabel 5.3.4. Vergelijking van de resultaten voor eenzelfde staal verstuurd in de enquêtes 2009/2 en 2013/2 (% uitgedrukt in functie van het aantal deelnemende laboratoria).

Parasiet	***P/8557 (2009/2)***	***P/12198 (2013/2)***
Enterobius vermicularis	88.9%	82.5%

6.1 Borrelia

6.1.1. Informatie betreffende de verstuurde stalen

Er werden 2 stalen rondgestuurd voor Borrelia-serologie.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

Staal IS/8946
Bloedname uitgevoerd bij 60-jarige boswachter die sinds enkele weken gewrichtspijnen heeft.

Staal IS/12199
Bloedname uitgevoerd bij een 15-jarige jongen, die in een bosrijke omgeving woont en bij wie een paarse nodulus ter hoogte van de rechter oorlel vastgesteld werd.

Onder dit staalnummer werden naar de laboratoria met even en oneven erkenningsnummer echter verschillende stalen verstuurd.

De verwachte resultaten waren:

S/8946: IgG negatief
IgM negatief
Interpretatie: Afwezigheid van antistoffen (code 01)

S/12199:
Even laboratoria
IgG positief
IgM negatief
Interpretatie: Aanwezigheid van antistoffen (code 02)
Oneven laboratoria
IgG negatief
IgM negatief
Interpretatie: Afwezigheid van antistoffen (code 01)

6.1.2. De deelnemers

130 laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug: 129 klinische laboratoria en één firmalaboratorium.
Dit laatste (even nummer) werd niet in de verdere verwerking opgenomen; het voerde 2 testen uit op staal S/8946 (recomWell Borrelia IgG en recomWell Borrelia IgM: beiden negatief) en drie op staal S/12199 (recomWell Borrelia IgG (positief), recomLine Borrelia IgG (borderline) en recomWell Borrelia IgM (negatief)).
De 129 klinische laboratoria voerden 260 testen uit op staal IS/8946; op staal IS/12199 voerden de 76 even laboratoria 171 testen uit en de 53 oneven laboratoria 108 testen.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 70.5%. Wij zouden willen vragen om zoveel mogelijk van deze antwoordmogelijkheid gebruik te maken. Benevens een snellere verwerking, biedt de toolkit tevens het voordeel dat een aantal fouten vermeden kunnen worden: schrijffouten, gebruik van oudere codes, encodagefouten,…

De uitgevoerde testen kunnen als volgt gegroepeerd worden :

- IgG+M (één kit die beide antistoffen tegelijkertijd bepaalt) :
  - “algemene” antistofbepaling
  - bepaling van specifiek tegen het C6 proteïne gerichte antistoffen
- IgG:
  - ELISA, EIA, IFA, ELFA, …
  - blot bepalingen (immunoblot, dot blot, western blot)
- IgM:
  - ELISA, EIA, IFA, ELFA, …
  - blot bepalingen (immunoblot, dot blot, western blot)

(NB In de verdere bespreking van de verwerking zijn de ELISA, EIA, IFA, ELFA,… technieken gegroepeerd onder de benaming “niet-blot” om de leesbaarheid te vergemakkelijken).

Op staal IS/8946 voerden 11 laboratoria 1 test uit, 111 laboratoria voerden 2 testen uit, 1 laboratorium 3 testen en 6 laboratoria 4 testen.
De verdeling van deze testen is als volgt :

- IgG+M:	11
- “algemeen”	3
- anti-C6:	8
- IgG:	125
- «niet-blot»:	120
- blot:	5
- IgM:	124
- «niet-blot»:	120
- blot:	4

Op staal IS/12199 (even laboratoria) voerden 5 laboratoria 1 test uit, 53 laboratoria voerden 2 testen uit, 12 laboratoria 3 testen en 6 laboratoria 4 testen.
De verdeling van deze testen is als volgt:

- IgG+M:	8
- “algemeen”:	3
- anti-C6:	5
- IgG:	86
- «niet-blot»:	70
- blot:	16
- IgM :	77
- «niet-blot»:	70
- blot:	7

Op staal IS/12199 (oneven laboratoria) voerden 3 laboratoria 1 test uit, 47 laboratoria voerden 2 testen uit, 1 laboratorium 3 testen en 2 laboratoria 4 testen.
De verdeling van deze testen is als volgt:

- IgG+M:	3
- anti-C6:	3
- IgG:	53
- « niet -blot»:	51
- blot:	2
- IgM:	52
- « niet -blot»:	51
- blot:	1

De verdeling van de gebruikte testen in functie van de gebruikte technieken wordt weergegeven in tabel 6.1.1.

Tabel 6.1.1. Verdeling der gebruikte testen in functie van de techniek voor bepaling van anti-Borrelia antistoffen, enquête 2013/2.

N testen	*Aart kit*	*Type techniek*	*IS/8946*	*IS/12199 (even)*	*IS/12199 (oneven)*
1 test	Tot. As.	algemeen	3	1	-
		anti-C6	8	4	3
2 testen	IgG en IgM	nietblot - nietblot	111	53	47
3 testen	Tot. As. en IgG en IgM	algemeen – nietblot – nietblot	-	1	-
		algemeen – blot – blot	-	1	-
		antiC6 – blot – blot	-	1	-
	2 x IgG en IgM	nietblot – blot- nietblot	1	9	1
4 testen	2 x IgG en 2 x IgM	nietblot – nietblot - nietblot - nietblot	2	1	1
		nietblot – blot – nietblot – blot	4	5	1
	Totaal		***129***	***76***	***53***

6.1.3. Gebruikte reagentia

6.1.3.1. Voor de totale As (alle methoden samen)

Tabel 6.1.2. Reagentia gebruikt voor de bepaling van Borrelia totale antistoffen

Fabrikant	*Kit*	*IS/8946*	*IS/12199 (even)*	*IS/12199 (oneven)*
bioMérieux	VIDAS Lyme IgG+IgM	3	3	-
Immunetics (verdeler Lucron)	C6 B. burgdorferi (Lyme) ELISA	8	5	3
Totaal		***11***	***8***	***3***

6.1.3.2. Voor IgG (alle methoden samen)

Tabel 6.1.3. Reagentia gebruikt voor de bepaling van Borrelia IgG

Fabrikant	***Kit***	***IS/8946***	***IS/12199 (even)***	***IS/12199 (oneven)***
bioMérieux	VIDAS Lyme IgG	41	24	17
Diamex	Optiplex Borrelia IgG Screening Test	1	1	-
Diasorin	Liaison Borrelia IgG	53	30	23
	B. burgdorferi IgG Elisa	2	-	2
Euroimmun (verdeler Biognost)	Borrelia Plus VLsE Elisa IgG	9	8	2
	Anti-Borrelia Select ELISA IgG	5	3	2
	Borrelia Euroline RN-AT IgG	1	4	
	Euroline WB IgG	1	4	1
	WB B. burgdorferi IgG	-	1	-
	Euroline WB Borrelia IgG	-	1	-
Mikrogen (verdeler Euribel)	recomLine Borrelia IgG	2	4	-
	recomWell Borrelia IgG	1	-	1
Novatec (verdeler BMD)	Novalisa Lyme Borrelia IgG EIA	1	-	1
Siemens	Enzygnost Lyme link VlsE IgG	6	3	3
Viramed	Virastripe Borrelia IgG	1	1	1
Viro-Immun (verdeler Biotest)	Vir-Elisa anti-Borrelia IgG	1	1	-
Virotech	Borrelia LINE IgG Immunoblot	-	1	-
Totaal		***125***	***86***	***53***

6.1.3.3. Voor IgM (alle methoden samen)

Tabel 6.1.4. Reagentia gebruikt voor de bepaling van Borrelia IgM

Fabrikant	***Kit***	***IS/8946***	***IS/12199 (even)***	***IS/12199 (oneven)***
bioMérieux	VIDAS Lyme IgM	41	24	17
Diamex	Optiplex Borrelia IgM Screening Test	1	1	-
Diasorin	Liaison Borrelia IgM II	49	28	21
	Liaison Borrelia IgM Quant	4	2	2
Euroimmun (verdeler Biognost)	B. burgdorferi IgM Elisa	2	-	2
	Borrelia Elisa (IgM)	9	8	2
	Anti-Borrelia Select ELISA IgM	5	3	2
	Euroline WB IgM	1	2	1
	Borrelia Euroline RN-AT IgM	1	1	-
	WB B. burgdorferi IgM	-	1	-
Mikrogen (verdeler Euribel)	recomLine Borrelia IgM	2	2	-
	recomWell Borrelia IgM	1	-	1
Novatec (verdeler BMD)	Novalisa Lyme Borrelia IgM EIA	1	-	1
Siemens	Enzygnost Borreliosis IgM	6	3	3
Viro-Immun (verdeler Biotest)	Vir-Elisa anti-Borrelia IgM	1	1	-
Virotech	Borrelia LINE IgM Immunoblot	-	1	-
Totaal		***124***	***77***	***52***

6.1.4. Resultaten

6.1.4.1. Staal IS/8946

6.1.4.1.1 IgG+M

Alle laboratoria die de totale antistoffen bepaalden, bekwamen een negatief resultaat voor staal IS/8946, ongeacht het testprincipe (algemeen of C6).

6.1.4.1.2 IgG

Alle laboratoria die de IgG bepaalden bekwamen een negatief resultaat voor staal IS/8946, ongeacht of het blot- of niet-blot-testen betrof (laboratoria die 2 verschillende methoden gebruikten, bekwamen met beide een negatief resultaat).

6.1.4.1.3 IgM

Alle laboratoria die de IgM bepaalden bekwamen een negatief resultaat voor staal IS/8946, ongeacht of het blot- of niet-blot-testen betrof (laboratoria die 2 verschillende methoden gebruikten, bekwamen met beide een negatief resultaat).

6.1.4.1.4 Interpretatie

6.1.4.1.4.1 Eigenlijke interpretatie

Op één laboratorium na, kozen alle labo's voor "Afwezigheid van Borrelia antistoffen" (code 001). Een overzicht van de interpretaties wordt weergegeven in tabel 6.1.6.

Tabel 6.1.6. Interpretaties voor staal IS/8946

Interpretatie	***N labo's***
Afwezigheid van Borrelia antistoffen (code 001) Herhaling van de 2 testen binnen 4-6 weken	128 1
Totaal	***129***

6.1.4.1.1.2 Opmerkingen bij code 001

118 laboratoria die het antwoord “Afwezigheid van Borrelia antistoffen” (code 001) verstrekten, gaven een opmerking. Een overzicht hiervan wordt weergegeven in tabel 6.1.7.

Tabel 6.1.7. Opmerkingen bij het antwoord “Afwezigheid van antistoffen” voor staal IS/8946.

Opmerking	***N labo’s***
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk	107
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk maar een controlestaal is aangewezen om laattijdig verschijnen van de antistoffen uit te sluiten	1
Het laboratorium heeft zelf reeds een Western Blot uitgevoerd	4
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk	1
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk gezien de kliniek	1
Bij recente kliniek, serologie herhalen na 2-4 weken	1
Geen bijkomende testen nodig	2
Geen bijkomende testen of controles nodig	1
Totaal	***118***

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

- IgG en IgM blot (wel IgG en IgM niet-blot): 2 labo’s
- IgG blot (wel IgG en IgM niet-blot en IgM blot): 1 labo
- IgG en IgM niet-blot 2^{e} methode (wel IgG en IgM niet-blot, 1 methode) 1 labo
- IgG blot (wel IgG en IgM niet-blot): 1 labo
- IgG en IgM niet-blot (enige uitgevoerde testen): 1 labo

6.1.4.2. Staal IS/12199 (even laboratoria)

6.1.4.2.1 IgG+M

Alle laboratoria met even erkenningsnummer die de totale antistoffen bepaalden, bekwamen een positief resultaat voor staal IS/12199, ongeacht het testprincipe (algemeen of C6).

6.1.4.2.2 IgG

6.1.4.2.2.1 Niet blot bepalingen

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

Tabel 6.1.8. Resultaten voor anti-Borrelia IgG voor staal IS/12199 (even laboratoria)

Resultaat	***N labo's***
Positief[1]	62
Borderline	3
Negatief	4
Totaal	***69***

[1] Het laboratorium dat deze test met 2 verschillende technieken uitvoerde bekwam met beide een positief resultaat

De negatieve en borderline resultaten werden met verschillende kits bekomen. In sommige gevallen betreft het wellicht een verkeerd aankruisen van het resultaat op het antwoordformulier (aangezien sommige laboratoria een resultaat bekwamen dat duidelijk in de positieve "range" ligt).

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers (N ≥6), hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.1.9.

Tabel 6.1.9. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-Borrelia IgG voor staal IS/12199 (even laboratoria) voor de meest gebruikte kits

Kit (eenheid)	***N labo's***	***Mediaan***	***Minimum***	***Maximum***	***Cut-off***
VIDAS Lyme IgG (index)	24	0.35	0.29	0.40	0.20
Liaison Borrelia IgG	30	28.0	24.2	31.9	10.0

6.1.4.2.2.2 Blot bepalingen

Zeventien laboratoria bekwamen een positief resultaat en drie een borderline.

6.1.4.2.3 IgM

6.1.4.2.3.1 Niet blot bepalingen

67 laboratoria bekwamen een negatief resultaat en twee een borderline (het laboratorium dat 2 verschillende methoden gebruikte, bekwam met beide een negatief resultaat).

6.1.4.2.3.2 Blot bepalingen

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat

6.1.4.2.4 Interpretatie

6.1.4.2.4.1 Eigenlijke interpretatie

Een overzicht van de interpretaties wordt weergegeven in tabel 6.1.10.

Tabel 6.1.10. Interpretaties voor staal IS/12199 (even laboratoria).

Interpretatie	***N labo's***
Aanwezigheid van Borrelia antistoffen (code 002)	57
Aanwezigheid van Borrelia antistoffen. Het serologisch resultaat ondersteunt de diagnose van Lyme borreliosis niet indien de klachten al meer dan 6 weken aanwezig zijn. (code 003)	8
Aanwezigheid van Borrelia IgG antistoffen[1]	1
Aanwezigheid van IgG. Een follow-up serologie, afgenomen binnen 3 weken is aangeraden. [1]	1
Symptomatologie die ziekte van Lyme doet vermoeden, te behandelen. Serologie positief voor IgG [1]	1
Serologisch profiel compatibel met de diagnose van benigne cutaan lymfocytoom[1]	1
Indien onder paarse nodulus een atypische vorm van erythema migrans verstaan wordt, ondersteunt de test de diagnose Borrelia niet; de link tussen het symptoom en het serologisch resultaat van Borrelia IgG lijkt me zeer nauw[1]	2
De aanwezigheid van anti-Borrelia antistoffen is twijfelachtig, aspecifieke kruisreactie waarschijnlijk, te controleren[2]	1
Afwezigheid van Borrelia antistoffen (code 001) [3]	4
Totaal	***76***

[1] Antwoorden verstrekt door laboratoria die IgG (positief) en IgM (negatief) bepaalden.
[2] Antwoord verstrekt door een laboratorium dat IgG (niet-blot: positief, blot: borderline) en IgM (blot en niet-blot negatief) bepaalde.
[3] Antwoorden verstrekt door laboratoria die zowel IgG als IgM negatief bevonden.

Drie laboratoria die "Aanwezigheid van antistoffen" antwoordden, vermeldden in een opmerking eveneens het (vermoeden van) de aanwezigheid van een Borrelia lymfocytoom. Twee andere laboratoria (die ook "Aanwezigheid van antistoffen" antwoordden) vermeldden dat bij een duidelijke kliniek er altijd behandeld dient te worden (zelfs in geval van negatieve serologie).

6.1.4.2.4.2 Opmerkingen bij codes 002 en 003

55 laboratoria die het antwoord “Aanwezigheid van Borrelia antistoffen” (code 002) verstrekten, gaven een opmerking. Een overzicht hiervan wordt weergegeven in tabel 6.1.11.

Tabel 6.1.11. Opmerkingen bij het antwoord “Aanwezigheid van antistoffen” voor staal IS/12199 (even laboratoria).

Opmerking	***N labo’s***
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk[1]	33
Het laboratorium heeft zelf reeds een Western Blot uitgevoerd[2]	12
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk	9
Controle wenselijk binnen 21 dagen	1
Totaal	***55***

[1] Eén van deze laboratoria vermeldt expliciet “Euroline IgG (Euroimmun)”.
[2] Een aantal van deze laboratoria (maar niet alle) vermeldden het resultaat van de blottest (sommigen bij de resultaten, anderen in een opmerking zonder vermelding van de gebruikte kit).

De 8 laboratoria die het antwoord “Aanwezigheid van Borrelia antistoffen. Het serologisch resultaat ondersteunt de diagnose van Lyme borreliosis niet indien de klachten al meer dan 6 weken aanwezig zijn” (code 003) verstrekten, gaven een opmerking. Een overzicht hiervan wordt weergegeven in tabel 6.1.12.

Tabel 6.1.12. Opmerkingen bij code 003 als antwoord” voor staal IS/12199 (even laboratoria).

Opmerking	***N labo’s***
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk	4
Het laboratorium heeft zelf reeds een Western Blot uitgevoerd[1]	3
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk	1
Totaal	***8***

[1] Een aantal van deze laboratoria (maar niet alle) vermeldden het resultaat van de blottest (sommigen bij de resultaten, anderen in een opmerking zonder vermelding van de gebruikte kit).

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

- IgM niet-blot (wel IgG niet-blot): 1 labo
- IgG en IgM niet-blot (enige uitgevoerde testen): 1 labo

6.1.4.3. Staal IS/12199 (oneven laboratoria)

6.1.4.3.1. IgG+M

Alle laboratoria met oneven erkenningsnummer die de totale antistoffen bepaalden bekwamen een negatief resultaat voor staal IS/12199.

6.1.4.3.2. IgG

Alle laboratoria met oneven erkenningsnummer die de IgG bepaalden bekwamen een negatief resultaat voor staal IS/12199, ongeacht of het blot- of niet-blot-testen betrof (het laboratorium dat 2 verschillende methoden gebruikte, bekwam met beide een negatief resultaat).

6.1.4.3.3. IgM

Alle laboratoria met oneven erkenningsnummer die de IgM bepaalden bekwamen een negatief resultaat voor staal IS/12199, ongeacht of het blot- of niet-blot-testen betrof (het laboratorium dat 2 verschillende methoden gebruikte, bekwam met beide een negatief resultaat).

6.1.4.3.4 Interpretatie

6.1.4.3.4.1 Eigenlijke interpretatie

Alle laboratoria gaven de interpretatie “Afwezigheid van Borrelia antistoffen” (code 001).

6.1.4.3.4.2 Opmerkingen bij code 001

50 laboratoria die het antwoord “Afwezigheid van Borrelia antistoffen” (code 001) verstrekten, gaven een opmerking. Een overzicht hiervan wordt weergegeven in tabel 6.1.13.

Tabel 6.1.13 Opmerkingen bij het antwoord “Afwezigheid van antistoffen” voor staal IS/12199 (oneven laboratoria).

Opmerking	***N labo’s***
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk	40
Een bevestiging door middel van Western Blot is noodzakelijk	1
Een bevestiging door middel van Western Blot is niet noodzakelijk maar bij blijvend klinisch vermoeden van vroege infectie is controle van de serologie na 2 tot 3 weken aangewezen.	1
Controle binnen 2 à 3 weken	1
Controle binnen 3 weken	2
Controle binnen 2 à 4 weken	1
Controle binnen 3 à 4 weken	1
Eventueel controle binnen enkele weken	1
Borrelisch lymfocytoom? Serologie te controleren na 2 à 3 weken. Anders huidbiopsie uitvoeren.	1
Geen bijkomende testen uitvoeren	1
Totaal	***50***

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

- IgG en IgM blot (wel IgG en IgM niet-blot): 1 labo
- IgG blot (wel IgG en IgM niet-blot): 1 labo
- IgG niet-blot (wel IgM niet-blo): 1 labo

6.1.4. Commentaar op de enquête

Staal IS/8946, afkomstig van een 60-jarige boswachter met gewrichtsklachten, stelde geen problemen. Alle laboratoria antwoordden correct dat geen IgM- en IgG-antilichamen aanwezig waren. Ondanks het negatieve resultaat van de screening, werden door enkele laboratoria immunoblot-testen uitgevoerd. Zoals aangegeven, gebeurde dit omdat het stalen van een externe kwaliteitscontrole betrof. Twee laboratoria voerden zelf geen immunoblot uit maar gaven als opmerking dat dat noodzakelijk was. In een klinische context is het niet aangewezen een immunoblot uit te voeren als het resultaat van de screening negatief is, ook al betreft het een patiënt met klachten.
Alle laboratoria gaven de interpretatie 'Afwezigheid van antistoffen'. Enkele laboratoria stelden een herhaling van de testen voor na 2-4 of 4-6 weken. Gezien het een patiënt met gewrichtsklachten betreft, kan verondersteld worden dat antilichamen al aanwezig hadden moeten zijn en is de herhaling van het onderzoek overbodig.

Staal IS/12199 werd afgenomen bij een 15-jarige jongen die in een bosrijke omgeving woont en bij wie een paarse nodulus ter hoogte van de rechter oorlel vastgesteld werd.

Het staal dat naar de oneven laboratoria werd verstuurd, bevatte IgG- noch IgM-antilichamen. Alle laboratoria antwoordden correct. Ook op dit staal voerden enkele laboratoria een immunoblot uit ondanks het negatieve resultaat van de screening.
Alle laboratoria kozen voor de interpretatie 'Afwezigheid van Borrelia antistoffen'.

Het staal dat naar de even laboratoria werd verstuurd, bevatte IgG-antilichamen maar geen IgM-antilichamen. De aanwezigheid van IgG-antilichamen werd door bijna alle laboratoria correct gedetecteerd. Alle laboratoria kwamen tot de conclusie dat IgM-antilichamen afwezig waren; bij twee laboratoria gebeurde dit na uitsluiting met een immunoblot van een *borderline* positief resultaat met EIA.
De aanwezigheid van IgG-antilichamen in afwezigheid van IgM-antilichamen wijst op een infectie in het verleden. Antilichamen kunnen vele jaren aanwezig blijven en beschermen niet tegen een nieuwe besmetting.
De interpretatie 'Aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen' werd door de meeste laboratoria gekozen.
In dit specifieke geval zou men kunnen afzien van een immunoblot gezien er geen verband is tussen de aanwezigheid van de IgG-antilichamen en het klinisch beeld.
In het algemeen geldt nog steeds de 2-staps diagnostiek. Hoewel 3e generatie EIA's die gebruik maken van specifieke recombinante antigenen of specifieke synthetische peptiden (C6), duidelijk een grotere specificiteit hebben dan de 2^{e} generatie testen, is deze nog steeds lager dan die van immunoblots en blijft de 2-staps diagnostiek ook bij gebruik van 3^{e} generatie-testen best behouden.

Ondanks een serologisch profiel eerder passend bij een infectie in het verleden, was het klinisch beeld suggestief voor een *Borrelia*-lymfocytoom, zoals door verschillende laboratoria werd opgemerkt. In 2-3% van de gevallen uit de ziekte van Lyme zich als lymfocytoom, eventueel in aanwezigheid van of voorafgegaan door een erythema migrans. Een lymfocytoom komt vaker voor bij kinderen en in dat geval bij voorkeur aan de oorlel of helix. Bij volwassenen vindt men het aan de tepelhof of het scrotum. Hoewel patiënten meestal seropositief zijn wanneer ze zich bij hun arts aanbieden, is het mogelijk dat nog geen antilichamen aantoonbaar zijn wanneer het klinisch beeld zich voordoet. In geval van een duidelijke klinische diagnose kan behandeling aangevat worden zonder dat de resultaten van de serologie gekend zijn.

Zowel bij de even (staal met aanwezigheid van IgG-antilichamen) als oneven laboratoria (staal zonder *Borrelia*-antilichamen) werd als opmerking gegeven dat, gezien het klinisch

beeld gelijkend op een *Borrelia*-lymfocytoom, de serologie herhaald moest worden. Indien de kliniek en anamnese onvoldoende duidelijkheid geven over de diagnose, is dit inderdaad aangewezen.

Marjan Van Esbroeck, ITG Antwerpen

1. Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. 2008. Prospective Study of Serologic Tests for Lyme Disease. Clin Infect Dis. (2008) 47 (2): 188-195.

2. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K.-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. 2010. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 17 (1) 69–79.

3. Conceptrichtlijn Lymeziekte 2012.

4. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. 2012. Lyme borreliosis. The Lancet, 379 (9814): 461-473.

5. Lyme onder de loep. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/12. ISBN 978-90-5549-999-1.

6. Annelies Verbon. 2013. Gezondheidsraadadvies over lymeziekte. NTG 157:A6626.

6.2. CMV

6.2.1. Informatie betreffende de verstuurde stalen

Er werden 2 stalen rondgestuurd voor CMV-serologie.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

IS/12200: De ouders van een kindje van 8 jaar raadplegen de huisarts omdat het kind een griepaal syndroom vertoont met koorts, spierpijnen en algemeen gevoel van onwelzijn. Het staal werd afgenomen 3 weken na de start van de klinische symptomen.

IS/12201: Twee weken nadien raadpleegt moeder van het kind de huisarts zich met dezelfde klachten. Zij is twee maanden zwanger.

De verwachte resultaten waren:

IS/12200:	IgG positief
	IgM positief
IS/12201:	IgG positief
	IgM positief

Deze stalen werden reeds verstuurd in de enquête 2008/1 onder de respectievelijke staalnummers S/7800 en S/7801.

6.2.2. De deelnemers

161 laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug: 159 klinische laboratoria en twee firmalaboratoria.
Deze laatsten werden niet in de verdere verwerking opgenomen. Het ene laboratoria gebruikte de Immulite CMV IgG en Immulite CMV IgM (IS/12200: IgG positief en IgM borderline; IS/12201: IgG en IgM positief). Het andere gebruikte de recomBlot CMV IgG, recomBlot CMV IgM en recomBlot CMV IgG avidity (zowel op IS/1200 als op IS/12201 waren de resultaten: IgG en IgM positief, aviditeit laag).

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 71.1%. Wij zouden willen vragen om zoveel mogelijk van deze antwoordmogelijkheid gebruik te maken. Benevens een snellere verwerking, biedt de toolkit tevens het voordeel dat een aantal fouten vermeden kunnen worden: schrijffouten, gebruik van oudere codes, encodagefouten,…

De klinische laboratoria voerden 417 testen uit op staal IS/12200 en 424 testen op staal IS/12201.
Op staal IS/12200 voerden 3 laboratoria 1 test uit, 79 laboratoria 2 testen, 60 laboratoria 3 testen, 9 laboratoria 4 testen en 8 laboratoria 5 testen.
Op staal IS/12201 voerden 3 laboratoria 1 test uit, 74 laboratoria 2 testen, 64 laboratoria 3 testen, 9 laboratoria 4 testen en 9 laboratoria 5 testen.

Op staal IS/12200
- 1 laboratorium bepaalde de totale antistoffen
- alle laboratoria voerden minstens één bepaling van IgG uit; 150 labo's voerden één bepaling uit, 9 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 168 IgG bepalingen uitgevoerd
- 155 laboratoria voerden minstens één bepaling van IgM uit; 133 labo's voerden één bepaling uit, 22 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 177 IgM bepalingen uitgevoerd
- 71 laboratoria bepaalden de aviditeit: allen gebruikten 1 methode

Op staal IS/12201
- 1 laboratorium bepaalde de totale antistoffen
- alle laboratoria voerden minstens één bepaling van IgG uit; 150 labo's voerden één bepaling uit, 9 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 168 IgG bepalingen uitgevoerd
- 155 laboratoria voerden minstens één bepaling van IgM uit; 132 labo's voerden één bepaling uit, 23 laboratoria voerden 2 bepalingen uit; in totaal werden er dus 178 IgM bepalingen uitgevoerd
- 76 laboratoria bepaalden de aviditeit: 75 met 1 methode en 1 laboratorium met 2 methoden; er werden dus 77 bepalingen van de aviditeit uitgevoerd

5 laboratoria bepaalden op staal IS/12200 IgG en IgM en op staal IS/12201 IgG, IgM en de aviditeit; 1 laboratorium bepaalde op staal IS/12200 IgG, IgM en de aviditeit, op staal IS/12201 voerde dit laboratorium een 2^{e} bepaling van de IgM en de aviditeit uit; alle andere laboratoria voerden op beide stalen dezelfde testen uit.

Tabel 6.2.1. Aantal deelnemers verdeeld per parameter

	Parameter	***IS/12200***	***IS/12201***
1 test			
	IgG	3	3
2 testen			
	Totale As. + IgG	1	1
	IgG + IgM	78	73
3 testen			
	IgG + IgM + IgG aviditeit	54	58
	IgG + 2 IgM	6	6
4 testen			
	IgG + 2 IgM + IgG aviditeit	8	8
	2 IgG + IgM + IgG aviditeit	1	1
5 testen			
	2 IgG + 2 IgM + IgG aviditeit	8	8
	IgG + 2 IgM + 2 IgG aviditeit	-	1
	Totaal	***159***	***159***

6.2.3. Gebruikte reagentia

6.2.3.1. Reagentia gebruikt voor de bepaling van totale antistoffen tegen CMV

Het laboratorium dat deze bepaling uitvoerde gebruikte hiervoor de Enzy-well CMV Screen kit van Diesse (verdeler International Medical) voor beide stalen.

6.2.1.2. Reagentia gebruikt voor de bepaling van CMV IgG

Tabel 6.2.2. Reagentia gebruikt voor de bepaling van CMV IgG

Fabrikant	***Kit***	***IS/12200***	***IS/12201***
Abbott	Architect CMV IgG	46	46
	AxSYM CMV IgG	4	4
Beckman (verdeler Analis)	Unicel DxI CMV IgG	6	6
	Access CMV IgG	2	2
Biokit	Bioelisa CMV IgG	1	1
bioMérieux	VIDAS CMV IgG	28	28
Diasorin	Liaison CMV IgG II	28	28
	ETI-CYTOK-G Plus	2	2
Diesse (verdeler International Medical)	Chorus CMV IgG	1	1
Ortho Clinical Diagnostics	Vitros Immunodiagnostics Products CMV IgG	5	5
Roche	Cobas CMV IgG	24	24
	Modular CMV IgG	8	8
Siemens	Immulite CMV IgG	11	11
	Enzygnost anti CMV IgG	2	2
Totaal		***168***	***168***

6.2.3.3. Reagentia gebruikt voor de bepaling van CMV IgM.

Tabel 6.2.3. Reagentia gebruikt voor de bepaling van CMV IgM.

Fabrikant	***Kit***	***IS/12200***	***IS/12201***
Abbott	Architect CMV IgM	42	42
	AxSYM CMV IgM	4	4
Beckman (verdeler Analis)	Unicel DxI CMV IgM	6	6
	Access CMV IgM	2	2
Biokit	Bioelisa CMV IgM	1	1
bioMérieux	VIDAS CMV IgM	39	40
Diasorin	Liaison CMV IgM II	28	28
	ETI-CYTOK-M reverse Plus	3	3
Diesse (verdeler International Medical)	Chorus CMV IgM	2	2
Ortho Clinical Diagnostics	Vitros Immunodiagnostics Products CMV IgM	5	5
Roche	Cobas CMV IgM	24	24
	Modular CMV IgM	8	8
Siemens	Immulite CMV IgM	10	10
	Enzygnost anti CMV IgM	3	3
Totaal		***177***	***178***

6.2.3.4. Reagentia gebruikt voor de bepaling van CMV IgG aviditeit.

Tabel 6.2.4. Reagentia gebruikt voor de bepaling van CMV IgG aviditeit.

Fabrikant	***Fabrikant***	***IS/12200***	***IS/12201***
Abbott	Architect CMV IgG avidity	6	7
bioMérieux	VIDAS CMV IgG avidity	46	50
Diasorin	Liaison CMV IgG avidity II	14	15
Diesse (verdeler International Medical)	Chorus CMV IgG avidity	2	2
In house	In house	1	1
Roche	Cobas CMV IgG avidity	2	2
Totaal		***71***	***77***

6.2.4. Resultaten

6.2.4.1 Staal IS/12201

6.2.4.1.1. Bepaling van de totale anti-CMV antistoffen

Het laboratorium dat de totale antistoffen bepaalde, vond deze positief.

6.2.4.1.2. Bepaling van de IgG

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat; laboratoria die 2 methoden gebruikten, bekwamen met beiden een positief resultaat.

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers (N ≥6), hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.2.5.

Tabel 6.2.5. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-CMV IgG voor staal IS/12200 voor de meest gebruikte kits

Kit	**Aantal labo's**	**Mediaan**	**Minimum**	**Maximum**	**Cut-off voor positiviteit**
Architect CMV IgG (AU/mL) [1]	45	148.4	130.0	165.0	6.0
Unicel Dxl CMV IgG (AU/mL)	6	273.4	220.0	316.7	15
VIDAS CMV IgG (AU/mL)	28	24	21	33	6
Liaison CMV IgG II (U/mL)[2]	27	83.0	68.8	92.0	14.0
Cobas CMV IgG (U/mL)	23	35.8	32.0	38.5	1.0
Modular CMV IgG (U/mL)	8	36.4	34.6	38.9	1.0
Immulite CMV IgG (index)	11	10.60	9.15	11.60	1.1

[1] Tevens vermeldde 1 laboratorium een waarde van 353 AU/mL.
[2] Tevens vermeldde 1 laboratorium een waarde van 26.2 U/mL (mogelijk heeft dit laboratorium IgG en IgM verwisseld: voor IgM vermeldde dit labo immers een kwantitatief resultaat van 83.1 AU/mL).

6.2.4.1.3. Bepaling van de IgM

Een overzicht van de resultaten wordt gegeven in tabel 6.2.6.

Tabel 6.2.6. Overzicht van de resultaten voor CMV IgM voor staal IS/12200

	IS/12200
Positief	124
Positief/borderline[1]	8
Borderline	13
Negatief	10
Totaal	***155***

[1] Acht van de laboratoria die 2 verschillende methoden gebruikten voor de bepaling van de CMV IgM bekwamen voor IS/12200 met beide technieken een verschillend resultaat. De overige 14 bekwamen met beide technieken een positief resultaat.

De negatieve resultaten werden bekomen met volgende kits: Access CMV IgM (1), Unicel DxI CMV IgM (1), Enzygnost anti CMV IgM (1) en Immulite CMV IgM (7). De borderline resultaten met Access CMV IgM (1), Unicel DxI CMV IgM (5), Bioelisa CMV IgM (1), VIDAS CMV IgM (8), Chorus CMV IgM (1), Cobas CMV IgM (1), Enzygnost anti CMV IgM (1) en Immulite CMV IgM (3).
De firma's waarvan een groot aantal gebruikers een negatief en/of borderline resultaat bekwamen, werden gecontacteerd met de vraag de stalen te onderzoeken.

Het referentiecentrum (CPLS in Marseille) van de firma Analis (Acces, Unicel) deelde ons mee dat zij de (borderline) resultaten van de Belgische deelnemers konden bevestigen. Deze vaststelling zal verder worden opgevolgd (gemonitord) om een mogelijke frequentie van voorkomen te schatten.

De firma bioMérieux bezorgde ons volgende informatie:
"**Analyse van de resultaten met Vidas CMVM:**
IS/12200 : Van de 39 resultaten van de Vidas CMVM die we konden beoordelen, varieerden de waarden van **0.84** (borderline) tot **1.24** (positief).
De borderline zone van Vidas CMVM is > of = 0.7 tot < 0.9.
De vastgestelde interlot variabiliteit bij onze gebruikers is kleiner dan deze die verwacht wordt bij interne lot controles.
Bijvoorbeeld, een serum (gebruikt wordt in de serotheek van het controle laboratorium) met een target van 1.12 zal als grenzen 0.78 - 1.46 hebben.
De resultaten die door de Belgische laboratoria bekomen werden bij deze kwaliteitscontrole zijn binnen de grenzen die verwacht worden voor onze kit.
Het is aanvaardbaar dat er borderline resultaten bekomen worden voor een zwak positief staal. In deze studie waren er 7 borderline resultaten op 39 testen, met andere woorden minder dan 20% van de bepalingen. Deze ratio is coherent met de bepalingen die met andere technieken bekomen werden.
Verdere interne onderzoeken zullen geen bijkomende informatie opleveren, noch met betrekking tot de target (zwak positief), noch met betrekking tot de variabiliteit van deze QC."

Zodra de resultaten het onderzoek van de overblijvende firma's bekend zijn, zullen deze meegedeeld worden.

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers (N ≥6), hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.2.7.

Tabel 6.2.7. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-CMV IgM voor staal IS/12200 voor de meest gebruikte kits.

Kit	Aantal labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect CMV IgM (index)	42	1.93	1.38	2.13	1.00
Unicel Dxl CMV IgM (index)[1]	6	0.99	0.89	1.11	1.0
VIDAS CMV IgM (index)[2]	37	0.99	0.81	1.24	0.90
Liaison CMV IgM II (AU/ml)[3]	27	25.0	21.2	28.4	22
Cobas CMV IgM (index)[4]	22	2.12	1.03	2.40	1.0
Modular CMV IgM (index)	8	2.13	1.82	2.25	1.0
Immulite CMV IgM (index)[5]	10	0.86	0.70	0.94	1.1

[1] De laagste waarde werd geantwoord door het laboratorium dat "negatief" als interpretatie gaf .
[2] De laagste waarden werden geantwoord door de laboratoria die "borderline" als interpretatie gaven.
[3] Tevens vermeldde 1 laboratorium een waarde van 83.1 AU/mL (mogelijk heeft dit laboratorium IgG en IgM verwisseld: cfr. opmerking 2 onder tabel 6.2.5.)
[4] Het kwantitatieve resultaat van het laboratorium dat "borderline" antwoordde ligt tussen de resultaten van de laboratoria die "positief" antwoordden.
[5] Er is geen duidelijk onderscheid tussen de kwantitatieve resultaten van de laboratoria die "negatief" of "borderline" geantwoord hebben

6.2.4.1.4. Aviditeit

Een overzicht van de resultaten wordt gegeven in tabel 6.2.8.

Tabel 6.2.8. Overzicht van de resultaten voor CMV IgG aviditeit voor staal IS/12200

	IS/12200
Laag	26
Intermediair	37
Hoog	7
Geen antwoord[1]	1
Totaal	***71***

[1] Eén laboratorium gaf wel het kwantitatief resultaat (index 0,333) weer, maar niet de kwalitatieve interpretatie.

Alle kits met meerdere gebruikers gaven verschillende interpretaties.

Tabel 6.2.8. bis geeft de verdeling van de resultaten per methode:

Tabel 6.2.8bis Overzicht van de resultaten voor CMV IgG aviditeit voor staal IS/12200 verdeeld per methode.

Kit	Hoog	Intermediair	Laag	Geen antwoord	Totaal
Architect CMV IgG avidity	3	-	3	-	6
VIDAS CMV IgG avidity	-	25	20	1	46
Liaison CMV IgG avidity II	4	9	1	-	14
Chorus CMV IgG avidity	-	1	1	-	2
In house	-	1	-	-	1
Cobas CMV IgG avidity	-	1	1	-	2
Totaal	***7***	***37***	***26***	***1***	***71***

Bij de kwantitatieve resultaten vinden we voor Architect CMV IgG avidity een duidelijke afscheiding in de resultaten tussen de laboratoria die laag (3 labo's: mediaan 29.1%) en hoog (3 labo's: mediaan: 62.5%) geantwoord hebben. Voor de 2 andere kits met meer dan 6 gebruikers is er geen duidelijk onderscheid tussen de labo's die verschillende interpretaties gaven (VIDAS CMV IgG avidity: laag en intermediair; Liaison CMV IgG avidity: laag, intermediair en hoog); u vindt de mediaan, minimum en maximum terug in onderstaande tabel.

Tabel 6.2.9. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor CMV IgG aviditeit voor staal IS/12200 voor de meest gebruikte kits.

Kit (eenheid)	Aantal labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	"cut-off"
VIDAS CMV IgG avidity (index)	45	0.34	0.23	0.56	≥0.8: strong indication of primary infection dating back more than 3 months; <0.2: strong indication of primary infection dating back less than 3 months; 0.2-0.8: does not enable to distinguish a recent infection from a former infection
Liaison CMV IgG avidity (index)	14	0.25	0.16	0.29	<0.150 = low avidity, 0.150-0.250 = moderate en >0.250 = high

De firma bioMérieux heeft een onderzoek verricht naar de aviditeit op de 2 stalen (IS/12200 et IS/12201). U vindt hun conclusies hieronder :
« **Analyse van de resultaten bekomen met Vidas CMV aviditeit:**
De volgende resultaten werden onderzocht :
IS/12200 : n = 46; 20 laag; 25 intermediair en 1 oninterpreteerbaar.
Op N = 45, mediaan = 33.4% met min 23.0% en max 56.0%
De resultaten in % werden omgerekend naar de verhouding zoals die in de insert vermeld wordt, met andere woorden resultaten tussen **0.23** en **0.56**
1^{e} hypothese : Gebruik van de kit Vidas CMVU --> niet mogelijk want alle resultaten zullen intermediair zijn (0.20 - 0.80)
2^{e} hypothese: Gebruik van de kit CMVA --> coherent met een intermediaire zone tussen 0.40 en 0.65

IS/12201 : n = 50; 46 laag; 3 intermediair en 1 oninterpreteerbaar.
Op N = 49, mediaan = 16.0% met min 10.0% een max 27.0%
De resultaten in % werden omgerekend naar de verhouding zoals die in de insert vermeld wordt, met andere woorden resultaten tussen **0.10** en **0.27**
1e hypothese: Gebruik van de kit Vidas CMVU --> coherent met een intermediaire zone tussen 0.20 en 0.80
2e hypothese: Gebruik van de kit Vidas CMVA --> niet mogelijk want alle resultaten zullen laag zijn

Het meest waarschijnlijk is een « mengsel » van de resultaten van de twee verschillende kits die verschillende interpretaties hebben. Is het mogelijk dit te bevestigen door analyse van de gedetailleerde resultaten?
Verdere interne onderzoeken zullen geen bijkomende informatie opleveren:
IS/1200 met een target van 0.33 waarvan de interpretatie verschillend zal zijn naargelang de gebruikte kit.
IS/1201 met een target van 0.16 waarvan de interpretatie laag zal zijn in de meerderheid van de gevallen maar ze kan als intermediair bevonden worden met de Vidas CMVU gezien ze in de buurt ligt van de ondergrens van de intermediaire zone.”

6.2.4.1.5. *Interpretaties*

Een overzicht van de interpretaties wordt weergegeven in tabel 6.2.10.

Tabel 6.2.10. Interpretaties voor staal IS/12200

Interpretatie	***Aantal labo***
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie (code 001)	72
Hoge titer CMV IgG & grenswaarde CMV IgM suggereren een infectie > 3 weken geleden	1
IgG aviditeit is intermediair: recente CMV-infectie kan niet uitgesloten worden tijdens de jongste 3 maanden. Graag nieuwe staalname binnen 3-tal weken.	1
Mogelijk CMV primo-infectie te bevestigen door een 2^{e} staalname na 3 weken en door de stijging van de IgG aviditeit	1
Suggestief voor CMV primoinfectie. Tweede staalname na 2-3 weken om evolutie na te gaan van IgM en IgG.	1
Serologisch profiel van een acute primo-infectie. Controle gewenst binnen 3 weken.	1
Serologie suggestief voor een acute infectie. Controle gewenst op een nieuw staal binnen 3 à 4 weken	1
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie. Een nieuw staal wordt gevraagd voor confirmatie en opvolging van de kinetiek van de IgG	1
Serologie suggestief voor een primoinfectie. De resultaten van de IgM en IgG werden gecontroleerd op Vidas + controleren van andere virale serologie (EBV), bepaling van de leucocytenformule	1
Serologie suggestief voor een relatief recente infectie, zonodig opvolgen van de aviditeit op een nieuw staal binnen 3-4 weken	1
Serologie positief voor IgM met intermediaire IgG aviditeit: Serologie suggestief voor een recente infectie door CMV.	1
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie of een recente infectie kan in elk geval niet uitgesloten worden	1
Serologie compatibel met een infectie die dateert van 2 à 3 maand geleden (intermediaire IgG aviditeit)	1
Serologie suggestief voor een recent contact daterend sinds minder dan 3 maanden. Te controleren binnen 1 maand om de evolutie van de serologie op te volgen.	1
Serologie suggestief voor een recente infectie (primoinfectie) die dateert van ongeveer 3 maanden: een nieuwe staalname binnen 3 weken is gewenst voor controle	1
Serologie suggestief voor een CMV-primoinfectie of een vroeger doorgemaakte CMV infectie	1
Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte CMV infectie (code 003)	17
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen. (code 002 a)	18
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door een nieuwe staalname. (code 002 b)	18
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door een nieuwe staalname na 3 weken (code 002 b)	2
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen en een nieuwe staalname. (code 002 a + b)	8
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen en een nieuwe staalname na 2-3 weken. (code 002 a + b)	2
Confirmatie met een andere techniek gezien vals positieve IgM voorkomt o.a. zonder gekende reden, o.a. door polyclonale B cel stimulatie bij EBV	1
IgG en IgM controleren na 3 weken om de evolutie van deze parameters te volgen	1
Positieve IgM is twijfelachtig met een 2e techniek. De index van de aviditeit liggend tussen 0.2 en 0.8 laat niet toe om een recente en een vroeger doorgemaakte infectie te onderscheiden. Recente infectie? Reactivatie? Aspecifieke/kruisreactie? Residuele IgM? Te controleren op een nieuwe afname.	1
Onbeslist: 2e staal na 2 à 3 weken	1
Geen interpretatie mogelijk: enkel bepaling van IgG	2
Geen interpretatie door ons laboratorium (screening van bloeddonoren)	1
Totaal	***159***

Vijf labo's die de interpretatie "Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie" geven, vermelden in vrije tekst wel dat ze toch een tweede staalname zouden voorstellen. Eén labo dat deze interpretatie gaf vermeldt dat het een infectie in convalescentie betreft (relatief "oud"). En twee labo's verklaren dat zij zich voor deze interpretatie gebaseerd hebben op info, kliniek en resultaten van de moeder (1e labo) en op een combinatie van leeftijd + kliniek van de patiënt en suggestieve serologie. (2e labo).

De 10 laboratoria die de IgM negatief bevonden, gaven allen de interpretatie "Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte CMV infectie"; negen onder hen bepaalden enkel IgG en IgM; het tiende IgG, IgM en de aviditeit ("hoog").

Tabel 6.2.11. geeft een overzicht van de bijkomende testen die de laboratoria voorstelden.

Tabel 6.2.11. Bijkomende testen voorgesteld voor staal IS/12200.

Bijkomende test	**N labo's**
CMV IgG aviditeit	15
CMV IgG aviditeit en nieuw staal voor opvolging aviditeit	1
CMV IgG aviditeit en nieuw staal na 2 weken	1
CMV IgG aviditeit en nieuw staal na 2-3 weken	1
CMV IgG aviditeit en/of nieuw staal	1
CMV IgG aviditeit en eventueel urinestaal	1
CMV IgG aviditeit en fluorescentie IgM	1
CMV IgG aviditeit, transaminasen, CRP, leucocytenformule	1
Andere serologie: quid EBV? Toxo? om eventuele kruisreactie uit te sluiten.	1
Eventueel hercontrole CMV IgM (op Chorus: specifieker dan Axsym) + de aviditeit bij bevestiging positiviteit en urinecultuur	1
Confirmatietest IgM en eventueel CMV viruskweek op respiratoir monster	1
CMV kweek op urine	1
Transaminasen en leucocytenformule	1
PCR CMV op urine en eventueel sputum	1
Totaal	***28***

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

- aviditeit (wel 2 x IgG en 2 x IgM): 1 labo
- 1 x IgG (wel 1 x IgG en 2 x IgM en aviditeit): 1 labo
- aviditeit en 1 x IgG (wel 1 x IgG en 2 x IgM): 1 labo
- aviditeit (wel 1 x IgG en 2 x IgM): 1 labo
- aviditeit (wel 2 x IgG en 1 x IgM): 1 labo
- aviditeit (wel 1 x IgG en 1 x IgM): 10 labo's
- IgM (wel IgG): 1 labo
- IgG en IgM (enige uitgevoerde testen): 5 labo's
- IgG en totale As (enige uitgevoerde testen): 1 labo
- IgG (enige uitgevoerde test): 1 labo

6.2.4.1. Staal IS/12201

6.2.4.1.1. Bepaling van de totale anti-CMV antistoffen

Het laboratorium dat de totale antistoffen bepaalde, vond deze positief.
.

6.2.4.1.2. Bepaling van de IgG

Een overzicht van de resultaten wordt gegeven in tabel 6.2.12.

Tabel 6.2.12. Overzicht van de resultaten voor CMV IgG voor staal IS/12201

	IS/12201
Positief	156
Positief/borderline[1]	1
Borderline	2
Totaal	***159***

[1] Eén van de laboratoria dat 2 verschillende methoden gebruikte voor de bepaling van de CMV IgG bekwam voor IS/12201 met beide technieken een verschillend resultaat. De overige 8 bekwamen met beide technieken een positief resultaat.

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers (N ≥6), hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.2.13.

Tabel 6.2.13. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-CMV IgG voor staal IS/12201 voor de meest gebruikte kits

Kit	**Aantal labo's**	**Mediaan**	**Minimum**	**Maximum**	**Cut-off voor positiviteit**
Architect CMV IgG (AU/mL)	46	80.75	70.4	90.5	6.0
Unicel Dxl CMV IgG (AU/mL)	6	54.8	39.7	68.0	15
VIDAS CMV IgG (AU/mL)	28	25	20	36	6
Liaison CMV IgG II (U/mL)	28	58.7	50.9	77.0	14.0
Cobas CMV IgG (U/mL) [1]	23	1.60	1.00	2.60	1.0
Modular CMV IgG (U/mL)	8	2.26	1.51	2.40	1.0
Immulite CMV IgG (index)	11	6.24	5.34	7.05	1.1

[1] De kwantitatieve resultaten van de drie laboratoria die 'borderline" antwoordden, liggen verspreid tussen de waarden van de labo's die "positief" geantwoord hebben.

6.2.4.2.3. Bepaling van de IgM

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat; laboratoria die 2 methoden gebruikten, bekwamen met beiden een positief resultaat.

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers (N ≥6), hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.2.14.

Tabel 6.2.14. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor anti-CMV IgM voor staal IS/12201 voor de meest gebruikte kits.

Kit	Aantal labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect CMV IgM (index)	42	7.26	4.28	9.11	1.00
Unicel Dxl CMV IgM (index)	6	8.19	7.55	9.14	1.0
VIDAS CMV IgM (index)	38	2.28	1.54	2.53	0.90
Liaison CMV IgM II (AU/ml)	28	78.4	55.0	107.0	22
Cobas CMV IgM (index)	22	3.31	2.36	3.52	1.0
Modular CMV IgM (index)	8	3.25	2.96	3.39	1.0
Immulite CMV IgM (index)	10	6.97	6.70	7.37	1.1

6.2.4.2.4. Aviditeit

Een overzicht van de resultaten wordt gegeven in tabel 6.2.15.

Tabel 6.2.15. Overzicht van de resultaten voor CMV IgG aviditeit voor staal IS/12201.

	IS/12201
Laag	65
Intermediair	4
Hoog	5
Hoog/laag[1]	1
Geen antwoord[2]	1
Totaal	***76***

[1] Het laboratorium dat twee verschillende methoden gebruikte, bekwam voor beiden een verschillend resultaat,.
[2] Eén laboratorium gaf wel het kwantitatief resultaat (index 0,148) weer, maar niet de kwalitatieve interpretatie.

De Architect, VIDAS en Cobas kits bekwamen verschillende interpretaties.

Voor de kits met een voldoende aantal gebruikers (N ≥6), hebben we, voor zover de laboratoria het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, de mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in tabel 6.2.16.

Tabel 6.2.16. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor CMV IgG aviditeit voor staal IS/12201 voor de meest gebruikte kits.

Kit (eenheid)	Aantal labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	"cut-off"
Architect CMV IgG avidity (%)[1]	6	78.6	76.6	96.0	<50%: low avidity; 50.0-59.9: grayzone; ≥60.0% high avidity
VIDAS CMV IgG avidity (index)[2]	49	0.16	0.10	0.27	≥0.8: strong indication of primary infection dating back more than 3 months; <0.2: strong indication of primary infection dating back less than 3 months; 0.2-0.8: does not enable to distinguish a recent infection from a former infection
Liaison CMV IgG avidity (index)	15	0.05	0.038	0.081	<0.150 = low avidity, 0.150-0.250 = moderate en >0.250 = high

[1] Deze 6 laboratoria gaven de interpretatie "hoog". Het labo dat de interpretatie "laag" vermeldde, bekwam een kwantitatief resultaat van 25%

[2] Er is geen duidelijk onderscheid tussen de labo's die laag of intermediair antwoordden.

De analyse door de firma bioMérieux van de aviditeit op de VIDAS–toestellen, werd vermeld in hoofdstuk 6.2.4.1.1.

Het onderzoek van de firma Abbott op het staal bevestigde de resultaten bekomen door de deelnemers (hoge waarden voor Architect en lage waarden voor andere methoden).

6.2.4.2.5. Interpretaties

Een overzicht van de interpretaties wordt weergegeven in tabel 6.2.17.

Tabel 6.2.17. Interpretaties voor staal IS/12201.

Interpretatie	***N labo's***
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie (code 001)	82
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie. Een nieuw staal wordt gevraagd voor confirmatie en opvolging van de kinetiek van de IgG	1
Serologie suggestief voor een primo-infectie. Vroegere resultaten nakijken. IgG aviditeit uitvoeren	2
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie. De resultaten van de IgM en IgG werden gecontroleerd op Vidas	1
Serologie suggestief voor een recente infectie (primoinfectie) die dateert van minder dan 3 maanden	1
Serologisch profiel van een acute primo-infectie. Controle gewenst binnen 3 weken.	1
De hoge IgG aviditeit pleit voor een CMV primoinfectie die dateert van meer dan 3 maanden. De aanwezigheid van IgM is compatibel met een re-infectie	1
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie of een recente infectie kan in elk geval niet uitgesloten worden	1
Serologie suggestief voor re-infectie of reactivatie gezien de hoge aviditeit en duidelijke IgM in beide technieken. Residuele IgM-antistoffen of een serologische kruisreactie/aspecifiek is niet uitgesloten.	1
Serologie suggestief voor een CMV-primoinfectie of een vroeger doorgemaakte CMV infectie	1
Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie (code 001) en Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen (aviditeit). (code 002 a)	1
Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte CMV infectie (code 003) en Een herinfectie is niet uit te sluiten vermits verhoogde CMV IgM index	1
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen. (code 002 a)	27
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door een nieuwe staalname. (code 002 b)	9
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door een nieuwe staalname na 2-3 weken (code 002 b)	2
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door een nieuwe staalname (code 002 b) en doorsturen naar nationaal referentiecentrum voor congenitale CMV infecties	1
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen en een nieuwe staalname. (code 002 a + b)	14
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen en een nieuwe staalname na 2-3 weken. (code 002 a + b)	3
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen en een nieuwe staalname en controleren van historiek van CMV (oude resultaten?) (code 002 a + b + c)	1
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen en medisch dossier van de patiënt raadplegen om na te kijken of patiënt een seroconversie van IgG antistoffen heeft doorgemaakt. (code 002 a + c)	1
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig door bijkomende testen en de serologie controleren na 2 weken als de aviditeit niets bijdraagt. (code 002 a + c)	1
Positieve reactie in de IgM assay voor CMV; om een primaire CMV-infectie uit te sluiten is een bevestiging nodig	3
Geen interpretatie mogelijk: enkel bepaling van IgG	2
Geen interpretatie door ons laboratorium (screening van bloeddonoren)	1
Totaal	***159***

Negen labo's die de interpretatie "Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie" geven, vermelden in vrije tekst wel dat ze toch een tweede staalname zouden voorstellen; negen andere vermelden bijkomende testen; en twee vermelden bijkomende testen en een tweede staalname.

Tabel 6.2.18. geeft een overzicht van de bijkomende interpretaties die de laboratoria voorstelden

Tabel 6.2.18. Bijkomende testen voorgesteld voor staal IS/12201.

Bijkomende test	***N labo's***
CMV IgG aviditeit	34
CMV IgG aviditeit en nieuw staal voor opvolging aviditeit	1
CMV IgG aviditeit en nieuw staal na 2 weken	1
CMV IgG aviditeit en nieuw staal na 2-3 weken	2
CMV IgG aviditeit en CMV cultuur op urine	1
CMV IgG aviditeit en CMV cultuur op urine en CMV PCR op EDTA-bloed	1
CMV IgG aviditeit en CMV PCR voor opsporen van Ag	1
CMV IgG aviditeit en fluorescentie IgM	1
CMV IgG aviditeit, transaminasen, CRP, leucocytenformule	1
Eventueel hercontrole CMV IgM (op Chorus: specifieker dan Axsym) + de aviditeit bij bevestiging positiviteit en urinecultuur	1
PCR CMV op bloed en urine	2
PCR CMV op urine en eventueel sputum	1
CMV PCR voor opsporen van Ag	1
Totaal	***48***

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

- 1 x IgG (wel 1 x IgG en 2 x IgM en aviditeit): 1 labo
- 1 x IgG en 1 x IgM (1 x IgG 1 x IgM en aviditeit): 1 labo
- aviditeit (wel 1 x IgG en 1 x IgM): 2 labo's
- IgG en IgM (enige uitgevoerde testen): 3 labo's
- IgG en totale As (enige uitgevoerde testen): 1 labo
- IgG (enige uitgevoerde test): 1 labo

6.2.5 CMV serologie: Commentaar op de enquête

Staal IS/12200. Het betreft een staal positief voor zowel CMV IgG als CMV IgM met de volgende klinische informatie: “De ouders van een kindje van 8 jaar raadplegen de huisarts omdat het kind een griepaal syndroom vertoont met koorts, spierpijnen en algemeen gevoel van onwelzijn. Het staal werd afgenomen 3 weken na de start van de klinische symptomen.”

De analytische bepalingen van totale anti-CMV antistoffen en CMV IgG stelden geen noemenswaardige problemen. De overgrote meerderheid van deelnemers, 93,5% (145 van 155), hebben een positief en/of borderline resultaat voor CMV IgM gerapporteerd: gezien het een staal betreft met CMV IgM resultaat dicht bij de cut-off waarden voor positiviteit kunnen al deze resultaten als aanvaardbaar beschouwd worden. Een ziekteduur van 3 weken kan reeds een daling van CMV IgM laten veronderstellen. Een minderheid van de laboratoria, 6.5% (10 van 155) hebben een negatief resultaat voor CMV IgM gevonden; 7 van de 10 negatieve resultaten werden bekomen met Immulite CMV IgM assay (Siemens). De firma is op de hoogte gesteld van deze resultaten: zodra hun intern onderzoek vervolledigd is, zal het meegedeeld worden.
45% (71 van 159) van de laboratoria hebben op dit staal een CMV IgG aviditeitsbepaling uitgevoerd. Slechts 20% (14 van 71) van de laboratoria die een CMV IgG aviditeitsbepaling hebben uitgevoerd, hebben vermeld dat ze te test niet in routine zullen uitvoeren op dit staal. Een CMV IgG aviditeitsbepaling kan echter in deze klinische context niet gerechtvaardigd worden en dient gebruikt te worden bij klinische situaties waarbij de effectieve timing van de infectie gevolgen voor het beleid met zich brengt vb. 1ste trimester van de zwangerschap zoals de casus bij het staal S/12201. De analytische bepalingen van de CMV IgG aviditeit vertonen heterogene resultaten waarbij bij gebruik van kits van dezelfde producent verschillende resultaten werden bekomen. Niettegenstaande deze analytische moeilijkheden, bekwamen slechts 10% (7 van 71) van de laboratoria een hoge CMV IgG aviditeit wat niet compatibel is met de ziektegeschiedenis van deze patiënt. Gezien 65% (46 van 71) van de laboratoria de VIDAS CMV IgG avidity kit (bioMerieux) gebruiken waarvan recent versie II beschikbaar is geworden met geoptimaliseerde cut-off waarden, is het aan te raden dat VIDAS-gebruikers nog niet veranderde interpretatieregels en LIS-aanpassingen aan nieuwe cut-off waarden implementeren.
De algemene trend voor de interpretatie, is de keuze voor serologie suggestief voor CMV primoinfectie ja of neen, in combinatie met bijkomende testen afhankelijk van de individueel bekomen resultaten. In deze klinische situatie kan CMV IgG aviditeit als overbodige bepaling beschouwd worden (zie hoger) en zal het rechtstreeks opsporen van CMV (urinekweek, PCR) geen bijkomend diagnostisch voordeel bieden gezien virale uitscheiding tijdens zowel primaire als secundaire infecties in diverse lichaamsvochten.

Staal IS/12201. Het betreft een staal positief voor zowel CMV IgG als CMV IgM met de volgende klinische informatie: “Twee weken nadien raadpleegt moeder van het kind de huisarts zich met dezelfde klachten. Zij is twee maanden zwanger”.

De analytische bepalingen van totale anti-CMV antistoffen, CMV IgG en CMV IgM stelden geen noemenswaardige problemen. CMV IgG aviditeitsbepaling toont aan dat 7% (6 van 84) van de laboratoria een hoge CMV IgG aviditeit hebben gerapporteerd en dat ze deze resultaten met Architect CMV IgG avidity kit (Abbott) hebben bekomen. De firma is op de hoogte gesteld van deze resultaten: zodra hun intern onderzoek vervolledigd is, zal het meegedeeld worden. Niettegenstaande het feit dat de overgrote meerderheid van laboratoria ook hier voor serologie suggestief voor CMV primoinfectie ja of neen in combinatie met bijkomende testen afhankelijk van individueel bekomen resultaten hebben gekozen, kan uit het overzicht van de interpretaties geconstateerd worden dat de analytische bevinding van hoge CMV IgG aviditeit tot de foutieve interpretatie van reïnfectie of reactivatie heeft geleid. Deze bevindingen illustreren duidelijk niet enkel de gekende verschillen tussen commercieel

beschikbare CMV IgG aviditeitstesten maar ook het gevaar voor timing van maternele CMV infectie enkel op CMV IgG aviditeitswaarde: gebruik van specifieke CMV IgM testen naast interpretatie van een globaal serologisch profiel dienen nagestreefd te worden. In tegenstelling met de vorige casus, is de bepaling van CMV IgG aviditeit hier, in de context van de beginnende zwangerschap, aan te raden voor onderscheid tussen primaire en secundaire CMV infectie wat een sterk verschillend risico op CMV transmissie van moeder op foetus met zich brengt. Methoden voor het opsporen van virus zelf of virale componenten (urinekweek, Ag-detectie, PCR) zijn hier niet aan te raden gezien er geen onderscheid tussen primaire en secundaire infecties mogelijk is en geen prognostische waarde naar risico op foetale infectie.

Elizaveta Padalko
UZ Gent

Referenties

1. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua JM, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS(®) cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. J Clin Virol. 2013 Feb;56(2):118-23.

2. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2011 Jul;21(4):240-55.

3. Revello MG, Genini E, Gorini G, Klersy C, Piralla A, Gerna G. Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. J Clin Virol. 2010 Aug;48(4):255-9.

4. Lazzarotto T., Guerra B., Gabrielli L., Lanari M. and Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. Clinical Microbiology and Infection 2011 ; 17 :1285-1293.

EINDE

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