

EXPERTISE, DIENSTVERLENING EN KLANTENRELATIES
KWALITEIT VAN LABORATORIA

COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE
COMITE VAN EXPERTEN

EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR
ANALYSES KLINISCHE BIOLOGIE

**DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT
MICRO/SERO/PARA
ENQUETE 2018/2**

Microbiologie

Klebsiella pneumoniae
Candida auris
Niet-pathogenen

Parasitologie

Cystisopora belli
Cryptosporidium species
Strongyloides stercoralis

Serologie

EBV-serologie
Syfilis-serologie

Sciensano/Micro/Sero/Para/115-NL

EXPERTENCOMITE

SCIENSANO					
PANNIS Martine	Secretariaat	TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
Dr. VERNELEN Kris	Enquêtecöördinator	TEL:	02/642.55.29		
		e-mail:	kris.vernelen@sciensano.be		
Dr. CHINA Bernard	Vervanger enquêtecöördinator	TEL:	02/642.53.85		
		e-mail:	bernard.china@sciensano.be		
Experten	Instelling				
Dr. BERTH Mario	AML Antwerpen				
Pharm. BOEL An	OLVZ Aalst				
Dr. BOELENIS Jerina	UZ Gent				
Dr. BOERAS Anca	CLINIQUE ST JOSEPH Liège				
Dr. CAMPS Kim	ZNA Antwerpen				
Dr. DE BEENHOUWER Hans	OLVZ Aalst				
Dr. DE GHELDRE Yves	CHIREC Bruxelles				
Dr. DELFORGE Marie-Luce	ULB ERASME Bruxelles				
Dr. DEPYPERE Melissa	UZ Leuven				
Dr. HUANG Te-Din Daniel	UCL Mont Godinne				
Dr. MEEC Cécile	CHU Liège				
Dr. MAGERMAN Koen	JESSA ZIEKENHUIS Hasselt				
Dr. PADALCO Elizaveta	UZ Gent				
Dr. REYNDERS Marijke	AZ SINT JAN Brugge				
Dr. TRE HARDY Marie	LBS Forest				
Dr. VAN ACKER Jos	AZ ST LUCAS Gent				
Dr. VAN DEN BOSSCHE Dorien	ITG Antwerpen				

Dr. VAN GASSE Natasja	ZNA Antwerpen
Dr. VERROKEN Alexia	UCL Bruxelles
Pharm. VIJGEN Sara	JESSA ZIEKENHUIS Hasselt
Dr. YUSUF Erlangga	UZ Antwerpen

Een voorlopige versie van dit rapport werd voorgelegd aan de experten vanaf 09/05/2018

Dit rapport werd besproken op de expertenvergadering van : 06/09/2018

Autorisatie verspreiding rapport:

Door Kris Vernelen, op 01/10 /2018

Handtekening van de enquêtecoördinator



Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:

[https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external quality/rapports/ nl/rapports annee.htm](https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/rapports/ nl/rapports annee.htm)

Inhoudstafel

I. Algemene bemerkingen.....	5
II. Identificaties	6
2.1 Cultuur M/14827 et M/15556 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
2.2 Cultuur M14905 <i>Candida auris</i>	8
2.3 Cultuur M/15576 Niet-pathogenen	16
III. Resultaten van de identificaties.....	17
3.1. M/14827 <i>Klebsiella pneumoniae</i> (hemocultuur)	17
3.2 M/14905 <i>Candida auris</i> (hemocultuur)	18
3.3 M/15556 <i>Klebsiella pneumoniae</i> (bronchusaspiraet).....	20
3.4 M/15576 Niet pathogenen (vaginale wisser)	21
IV. Antibioqram.....	22
4.1 Cultuur M/14827 <i>Kiebsiella pneumoniae</i>	23
V. Parasitologie	39
5.1 De monsters	39
5.2 Resultaten voor staal P/15442	40
5.3 Resultaten voor staal P/15555	43
VI. Serologie.....	50
6.1 EBV	50
6.2 Syfilis	60

I. Algemene bemerkingen

Voor de 2^e evaluatie van het jaar 2018 (enquête 2018/2) werd volgend materiaal verzonden op 16 april 2018.

1.1. 3 gelyofiliseerde monsters en 1 klinisch monster voor identificatie.

Voor 2 monsters werden de resultaten van de gevoeligheidstesten gevraagd.

1.2. Twee fecesstalen voor parasitologisch onderzoek.

1.3. Twee plasmamonsters voor de bepaling van de **EBV-serologie** en **twee plasmamonsters** voor de bepaling van de **syfilisserologie**.

AANTAL DEELNEMERS

Het aantal evalueerbare antwoordbulletins bedroeg:

1.	Voor identificatie en antibiogram:	145
2.	Voor parasitologie:	131
3.	Voor de serologie:	
	EBV:	134
	Syfilis:	139

Alle stalen gebruikt in de EKE zijn voorafgaandelijk goedgekeurd door de leden van de onderscheiden expertencomités, waarbij ook de homogeniteit bewezen werd. De stabiliteit volgt uit de resultaten van de laboratoria.

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

Bacteriologie:

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

Parasitologie:

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

Infectieuze serologie:

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

II. Identificaties

2.1 Cultuur M/14827 et M/15556 *Klebsiella pneumoniae*

Stam **M/15556** was een *Klebsiella pneumoniae* producer van een carbapenemase van het type OXA-48, het enzym dat het meest aangetroffen wordt bij de CPE's in België. Deze stam met een resistentiemechanisme dat leidt tot low level van carbapenem-resistentie (meer bepaald tegen meropenem, MIC=1-2 µg/ml, dus nog S volgens de EUCAST-criteria) werd reeds verstuurd in 2012 (stam M/11721; EKE 2012/3) en in 2015 (M/12958; EKE 2015/1). In vergelijking met deze vroegere evaluaties (en meer bepaald met deze van 2012), stellen we een duidelijke verbetering vast van de detectie van dit resistentiemechanisme door de laboratoria en dit ongeacht de gebruikte methode (automaten, diskdiffusie, gradiënt MIC-bepaling via strips of microdilutie). Globaal genomen hebben ongeveer 80% van de laboratoria de aanwezigheid van een carbapenemase van type OXA-48 of het vermoeden van een CPE zonder aanduiding van het exacte type vermeldt. Meerdere technieken (hydrolyse van de carbapenems door colorimetrische testen of MALDI-TOF, immuno-chromatografische testen voor de detectie van specifieke antigenen, moleculaire testen, testen waarbij de activiteit van meropenem in aanwezigheid van carbapenemase-inhibitoren "gerecupereerd" wordt) laten toe om in house de screening en de confirmatie van de voornaamste carbapenemasen die bij CPE aangetroffen worden (OXA-48, KPC, NDM, VIM), uit te voeren. Deze testen zijn commercieel beschikbaar en werden reeds grotendeels beschreven in het voorgaande rapport (EKE/2015/1). Waarschijnlijk is de verbeterde performantie die in 2018 vastgesteld wordt een weergave van het toegenomen gebruik van deze technieken door de microbiologische laboratoria. Van de 20% laboratoria die niet ten minste het vermoeden van een CPE expliciet vermeld hebben, zijn ongeveer 60% ziekenhuislaboratoria en 40% private laboratoria. Nochtans verstuurt de overgrote meerderheid van deze laboratoria geregeld stammen voor vermoeden/bevestiging van CPE, wat doet vermoeden dat zij in staat zijn om CPE te detecteren. De meest waarschijnlijke hypothese is dus dat het niet vermelden van het vermoeden/aanwezigheid van een CPE niet te wijten is aan het ontbreken van een detectietechniek maar eerder aan het gegeven dat de vraag naar CPE niet expliciet gesteld wordt in de EKE. Binnen het expertencomité werd de mogelijkheid besproken om systematisch voor elke kiem de vraag te stellen naar het belang voor epidemiologie en ziekenhuishygiëne.

We herinneren eraan dat EUCAST voor de detectie van carbapenemasen een screeningsdrempel van <28 mm (of een MIC > 0.125 mg/L) voor meropenem voorstelt. Het gebruik van ertapenem (screeningsdrempel <25 mm of MIC > 0.125 mg/L) verbetert de gevoeligheid van de detectie van carbapenemasen die slechts een geringe expressie vertonen, zoals OXA-48 maar soms gaat dit ten koste van een verminderde specificiteit (meer bepaald bij *Enterobacter* spp.). De high level resistentie tegen temocilline (diameter < 11 mm of MIC >128 mg/L) is eveneens karakteristiek voor de aanwezigheid van carbapenemasen van het type OXA-48 (EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. V2.0. EUCAST July 2017).

We herhalen tenslotte dat in het kader van een geplande behandeling van een infectie van CPE het belangrijk is de MIC-waarden te bepalen, meer bepaald van de carbapenems die in associatie met andere antibiotica gebruikt kunnen worden. In deze EKE hebben een groot aantal laboratoria (27 labo's) de gradiënt MIC-bepaling via strips gebruikt voor de bepaling van de MIC van meropenem. We stellen een belangrijke spreiding van de bekomen waarden vast (MIC-ranges van 0.19 tot 12 mg/l) hetgeen wellicht verklaard wordt door het gegeven dat de aflezing bemoeilijkt wordt door de aanwezigheid van mutanten (heterogene resistentie) die vaak bij CPE

aangetroffen worden. Vroegere studies hebben reeds aangetoond dat er onvoldoende concordantie bestaat tussen de MIC-bepaling van carbapenems door E-test en door microdilutie in bouillon (Lat et al. JCM 2011). De microdilutie-methode (door slechts 5 labo's gebruikt in deze EKE), die nu ook onder vorm van commerciële kits bestaat, blijft de aanbevolen referentiemethode en moet de voorkeurstechiek zijn voor nagaan van de gevoeligheid en voor exacte bepaling van de MIC-waarde van de carbapenems.

Pr. Y. Glupczynski, Pr. TD Huang, CHU UCL Namur
CNR des Bactéries Gram-négatif résistantes aux antibiotiques

2.2 Cultuur M14905 *Candida auris*

Candida auris werd in 2009 in Japan en Zuid-Korea beschreven als een nieuwe *Candida* species. Deze gist werd eerst opgemerkt in surveillance studies naar antifungale resistentie van soorten nauw verwant aan *Candida haemulonii* (1,2). De isolaten, alle gekweekt in ontstekingsvocht van patiënten met otitis media, kregen de soortnaam *auris* (Lat. "oor"). De soort verkeerde in relatieve obscuriteit tot 2011 wanneer een eerste rapport van een reeks candidemieën verscheen, nog in Zuid-Korea (3). In de daaropvolgende jaren volgden eerste berichten van invasieve opportunistische infecties uit Zuid-Azië (2013) (4), het Midden-Oosten (2014) (5), Zuid-Afrika (2014) (6) en Zuid-Amerika (2016). Vaak waren de isolaten initieel verkeerd geïdentificeerd als *C. haemulonii* en steeds viel de resistentie voor fluconazole op. De eerste reeks Europese gevallen (2016) betrof een moeilijk te controleren ziekenhuis-uitbraak in Groot-Brittannië waarbij vijftig patiënten betrokken waren (7). De wereldwijde 'expansie' van *C. auris* is tot op heden nog onvolledig begrepen hoewel diens eerdere afwezigheid in de kliniek niet louter lijkt te berusten op miskenning of inadequate identificatie (8). Behalve in Azië blijkt *C. auris* ook endemisch te zijn in Zuid-Afrika, Zuid-Amerika en mogelijk Zuid-Europa (8,9). Het is onduidelijk wat diens bruuske en recente opgang als een succesvol pathogeen — onafhankelijk op meerdere continenten — heeft veroorzaakt (10). *C. auris* vertoont een ongewoon vermogen tot persistentie in de omgeving en in asymptomatische patiënten wat bijgedragen heeft tot een snelle verspreiding ook in niet-endemische gebieden (8). Europese en Amerikaanse instanties riepen op tot bewustmaking voor de risico's van misidentificatie van deze potentieel multiresistente gist en voor het belang van adequate isolatiemaatregelen voor bevestigde klinische gevallen (11,12). Dit didactische staal betreft een isolaat dat betrokken was in een katheterinfectie bij een patiënt overgebracht uit Koeweit. Het staal illustreert de moeilijkheden waarop men kan stoten met zowel fenotypische identificatiemethodes als met de nieuwere, meer betrouwbaar geachte, proteomische methodes (MALDI-TOF MS). Daarnaast wordt hier kort ingegaan op het potentieel voor antifungale resistentie van deze soort en op de ziekenhuis-hygiënistische aspecten van infecties. De aanbevelingen van de Belgische Risk Assessment Group (RAG) voor infectiebeheersing worden ten slotte voorgelegd.

Identificatie

Op chromogene media, vaak gebruikt voor presumptieve identificatie van gisten, groeit *C. auris* als witte, roze, paarse of rode kolonies. Deze gist is bijgevolg niet te onderscheiden van prevalentere soorten als *C. glabrata* of *C. lusitaniae* (13). Daarnaast resulteren traditionele biochemische methodes ook vaak in misidentificaties. Het Vitek 2 YST ID systeem (versie 7.01) identificeert isolaten consistent als *Candida haemulonii* (of zeldzamer *Candida duobushaemulonii*) (13). Dit was het geval in driekwart van Vitek 2-gebruikers die in deze bevraging tot op species-niveau rapporteren (14). Andere systemen produceren uiteenlopende, vaak toestel-specifieke misidentificaties (diverse *Candida* species, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula glutinis*). Bekendheid met mogelijke misidentificaties van in huis gebruikte systemen is nodig om misidentificaties op te pikken; een overzicht is te vinden op de website van de Amerikaanse Centers for Disease Control (CDC) (13).

Gezien *C. auris* gekenmerkt wordt door een uniek biochemisch profiel, is differentiatie van verwante species in principe mogelijk op bestaande systemen indien de soort tenminste opgenomen is in de betreffende referentie-bibliotheek. In deze bevraging rapporteren 8 van 36 Vitek 2-gebruikers de correcte identificatie, mits gebruik van de recent geactualiseerde bibliotheek-versie 8.01 (beschikbaar sinds

februari 2018). Slechts de helft van deelnemers die *C. haemulonii* antwoorden, zou het staal hebben opgestuurd voor bevestiging van identificatie.

Er is dus nood aan betere vertrouwheid met potentiële misidentificaties onder gebruikers van biochemische systemen, alsook aan een verdere oppuntstelling van biochemische platformen voor de identificatie van deze gist.

61% van respondenten maakt gebruik van een MALDI-TOF MS systeem; ofwel Bruker Biotyper of Vitek MS (bioMérieux). Van MALDI-TOF-gebruikers rapporteert 85% een correcte identificatie. Deze cijfers illustreren het potentieel van deze relatief nieuwe technologie voor snelle en correcte identificatie.

Hierbij kunnen echter enkele kanttekeningen geplaatst worden. In de periode van de bevragsingsronde waren in België geen referentie-bibliotheken beschikbaar gevalideerd voor klinisch gebruik. Identificatie van *C. auris* kan (kon) zowel voor Bruker Biotyper als voor Vitek MS enkel met een "Research-Use Only" (RUO) bibliotheek (die evenwel door vele labo's routinematig toch voor klinische identificaties gebruikt wordt). CE-IVD-gekeurde bibliotheken bevatten geen referentie-spectra van *C. auris*, wat voor beide toestellen resulteert in mislukte identificaties (geen identificatie) en, voor Vitek MS, mogelijk in misidentificaties. Vier Vitek MS gebruikers bekwamen *C. haemulonii* als identificatie. Eén Vitek MS gebruiker identificeerde de stam herhaaldelijk met hoge betrouwbaarheidsscores als *Candida lusitanae*, gebruik makend van de CE-IVD bibliotheek. Dit is een 'emerging' opportunistische pathogeen die samen met *C. haemulonii* genetisch de nauwste verwant is van *C. auris* (15). Bij bekomen van dergelijke identificaties met de CE-IVD bibliotheek, dienen Vitek MS gebruikers de identificatie steeds te bevestigen (eventueel in eerste instantie met de RUO bibliotheek). Bruker kondigde aan in het najaar van 2018 een bijgewerkte versie van de klinische (CE-IVD) bibliotheek uit te brengen, die voor het eerst *C. auris* referentiespectra zal bevatten (versie DB-7712 MSP). bioMérieux verdeelt vanaf de zomer van 2018 een klinisch gevalideerde bibliotheek voor identificatie van *C. auris* (versie 3.2.0).

De actuele *research-use only* bibliotheken zijn niet feilloos. Ook in RUO modus, produceert Vitek MS mogelijk misidentificaties (zoals *C. haemulonii*). Meerdere Bruker Biotyper gebruikers vermelden onbruikbaar lage betrouwbaarheidsscores ("no reliable identification"), of bij her-identificaties hoogstens matige betrouwbaarheidsscores (steeds < 2.00). Een eerdere Amerikaanse validatiestudie van RUO bibliotheken, besloot daarentegen tot goede performantie van zowel Bruker Biotyper als Vitek MS voor de identificatie van *C. auris* (16). Deze discrepantie berust vermoedelijk op spectrale verschillen tussen het huidige EQC isolaat (afkomstig uit het Midden-Oosten) en de isolaten gebruikt in de Amerikaanse validatiestudie en in de Biotyper referentie-bibliotheek (voornamelijk Oost- en Zuid-Aziatische stammen) (17). Andere auteurs bekwamen met isolaten van patiënten uit het Midden-Oosten ook matige betrouwbaarheidsscores met de Biotyper (18,19). Het gebruik van lagere grenswaarden voor acceptatie van identificatie van gisten (bijvoorbeeld vanaf ≥ 1.70) is gangbaar in sommige labo's. Dit afbreekpunt is echter niet gevalideerd voor identificatie/differentiatie van *C. auris* en verwante species. Overige variabelen die mogelijk identificatie-scores kunnen beïnvloeden zijn cultuur-gebonden factoren (o.a. plaats van staalname op bodem/groefase van de kolonies) en eventueel gebruik van een voorbereidende extractieprocedure. Een volledige extractieprocedure leidde in een studie tot betere identificatiescores voor de Bruker Biotyper doch was niet vereist voor goede scores met Vitek MS (16). In een grote reeks identificaties in ons centrum resulteerde een partiële extractieprocedure (70% mierenzuur aangebracht op trefplaatje vòòr matrix-oplossing) tot significant lagere identificatiescores, ten opzichte van gebruik van enkel matrix-oplossing (met Bruker Biotyper).

Er kan besloten worden dat courant gebruikte identificatie-systemen in belangrijke mate tot mislukte of foutieve identificaties kunnen leiden (ruim 40% in deze enquête). Kennis van de beperkingen van in huis gebruikte systemen, alsook tijdige actualisering van toestelsoftware is vereist om deze nieuwe gist correct te identificeren.

Voor epidemiologische doeleinden kan heridentificatie van gestockeerde isolaten (bijvoorbeeld van soorten van het *Candida haemulonii* complex) zinvol zijn.

Antifungale resistentie

Correcte identificatie van de soort heeft belangrijke klinische implicaties, gegeven de bijna universele ongevoeligheid van isolaten voor fluconazole (in veel centra nog steeds een eerstekeuze middel voor empirische therapie van candidemie). Daarnaast vertoont *C. auris* een potentieel voor verworven resistentie aan overige azoles (bijv. voriconazole: 15 tot 50%, MIC > 1 mg/L), aan amfotericine B (10 tot 35%, MIC > 1 mg/L), en aan echinocandines (< 10%, MIC > 2 mg/L) (8,20,21). EUCAST noch CLSI voorzien breekpunten specifiek voor *Candida auris*. De CDC stelde tentatieve breekpunten vast voor fluconazole, amfotericine B, en echinocandines (13). Met behulp van broth microdilutie volgens EUCAST methodologie werden in de rondgestuurde stam hoge MIC's geobserveerd voor alle azoles, en MIC's ≤ 1 mg/L voor overige antifungale middelen. De kathetersepsis waarbij dit isolaat betrokken was, werd succesvol behandeld met katheterverwijdering en anidulafungine 100 mg/dag. Na een bijkomende kuur met echinocandines in deze patiënt (voor een latere, ongerelateerde infectie met *Candida glabrata*) werd verworven echinocandine-resistentie gedocumenteerd in koloniserende, latent aanwezige *C. auris* klonen in de neus (anidulafungine MIC 4 mg/L).

Dit illustreert het potentieel voor verworven resistente over verloop van eenzelfde hospitalisatie, en de relevantie van monitoring van resistentie. Voor empirische behandeling van candidemie met *C. auris* worden echinocandines aangeraden. Voor urinaire infecties, of betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel, zijn amfotericine B of 5-flucytosine alternatieven (15).

Ziekenhuis-hygiënistische aspecten

Onder klinische gisten vertoont *C. auris* een ongewoon vermogen tot het veroorzaken van ziekenhuisuitbraken. Recent werd het persisterende karakter van een uitbraak in een Spaans tertiair centrum beschreven (9). Dit betreft de eerste ziekenhuisuitbraak in continentaal Europa, waarvan de eerste gevallen reeds dateren van april 2016. Over verloop van een jaar waren meer dan 150 patiënten betrokken (klinische gevallen en gekoloniseerde patiënten). Ondanks implementatie van strikte maatregelen blijkt de uitbraak een endemisch patroon aan te nemen, waarbij twee jaar na aanvang nog steeds nieuw-gekoloniseerde patiënten geïdentificeerd worden.

Determinanten voor de efficiënte verspreiding en vestiging van deze soort in de ziekenhuisomgeving zijn nog onvolledig begrepen. Bij klinische gevallen werd uitgebreide kolonisatie van de directe patiënten-omgeving vastgesteld (7,9). Experimentele studies tonen persistentie van viabele cellen op droge plasticen oppervlakken gedurende meer dan twee weken (een eigenschap gedeeld met *C. parapsilosis*) (22). Daarnaast tonen in vitro gegevens een relatieve ongevoeligheid van *C. auris* (en van *C. glabrata* en *C. albicans*) voor quaternaire ammoniumderivaten (vergeleken met de celdodig bekomen voor MRSA) (23). In de Spaanse uitbraak bleek kweekname van met ammoniumderivaten gereinigde muren van patiëntenkamers blijvend positief met *C. auris* (9). Men vermoedt dat contaminatie van oppervlakken (en fomieten) aldus een belangrijke rol kan spelen in

nosocomiale verspreiding en persistentie (9,24,25). CDC raadt het gebruik van een desinfectans met sporicidale activiteit aan (bijv. producten met dichloroisocyanuraat) (26).

Asymptomatische patiënten kunnen zeer langdurig gekoloniseerd blijven, en kunnen bijgevolg aanhoudend contaminatie van de omgeving en/of besmetting van andere patiënten veroorzaken. De patiënt in ons centrum bleef laaggradig rectaal gekoloniseerd tot minstens 18 maanden na de acute infectie. CDC en andere instanties raden contactmaatregelen aan voor alle patiënten met infecties of kolonisatie met *C. auris* (15). Goede compliantie met voorschriften voor handhygiëne blijft daarnaast onontbeerlijk voor vermijden van transmissie door en kolonisatie van gezondheidswerkers (7,25). Screening naar kolonisatie kan door middel van kweekname van liezen en oksels, de frequentst gekoloniseerde sites (26). Dekolonisatieschema's op basis van chloorhexidine en eventueel per os nystatine zijn voor verschillende (doch niet alle) patiënten effectief gebleken (15,25,27).

De patiënt in ons centrum was rechtstreeks overgebracht vanuit een Koeweits hospitaal. *C. auris* is endemisch in Koeweit en was er al betrokken bij meer dan vijftig ernstige klinische gevallen in verschillende centra (28). Een dergelijk rechtstreeks verband met gebieden of instellingen met hoog risico voor transmissie, is echter niet steeds te weerhouden. De eerste patiënten in Groot-Brittannië en de V.S. hadden niet gereisd in endemische gebieden voor de betrokken *C. auris* stammen (zoals nagegaan met moleculaire typering) (7,29,30). Er is weinig geweten over eventuele reservoirs en transmissie in de gemeenschap. Zes van de zeven eerste Amerikaanse isolaten maakten deel uit van twee klonale clusters, elk gelinkt aan een gemeenschappelijk ziekenhuis (30). Een Britse studie vond kolonisatie met *C. auris* in slechts 1 van 2246 gescreende nieuw opgenomen patiënten (7). In niet-endemische landen lijkt nosocomiale overdracht dus nog steeds de voornaamste verspreidingsweg. ECDC raadt alleen screening en preventieve isolatie aan voor patiënten overgebracht uit of recent opgenomen in binnenlandse of buitenlandse ziekenhuizen waar *C. auris* gedetecteerd werd (31). In het overnamedossier van de patiënt in ons centrum, werd geen gewag gemaakt van een risico op *C. auris* dragerschap. Voorzichtigheid is dus geboden voor alle patiënten die in contact kwamen met gezondheidszorg in risicogebieden.

Aanbevelingen van de Belgische Risk Assessment Group:

- Alle invasieve **non-albicans *Candida*-soorten dienen op species niveau geïdentificeerd te worden**, in functie van instellen van correcte antifungale therapie en eventueel noodzakelijke isolatiemaatregelen. Bij identificatieproblemen kunnen isolaten opgestuurd worden naar het **Nationaal Referentiecentrum voor Mycosen (NRCM)**.
- Ziekenhuizen die te maken hebben met een uitbraak van *C. auris* (d.i. twee gevallen met een potentiële link in tijd, plaats, of persoon) worden gevraagd het **Outbreak Support Team (OST)** te betrekken. Contact kan opgenomen worden via de provinciale gezondheidsinspectie.
- Raden voor ziekenhuishygiëne dienen toe te zien op **implementatie en naleving van screeningsmaatregelen** naar fungale omgevingscontaminatie, en op de specifieke **maatregelen voor omgevingsdecontaminatie** bij infecties in acute-zorgen eenheden.

- **Kernelementen in infectie-preventie en -beheersing** zijn de volgende:
 - o Screening in klinische significante specimens in hoog-risico hospitaalomgevingen en in hoog-risico patiënten
 - o Algemene infectiepreventie en -beheersingsmaatregelen voor de omgeving en fomieten (bijv.: strikte isolatie, dekolonisatie, uitgebreide screening, regelmatige reiniging van patiëntenomgeving en medisch materiaal)
 - o Goede compliantie met voorschriften voor handhygiëne
 - o Adequate verwerking van potentieel gecontamineerd afval en linnen
 - o Antifungal stewardship

Klaas Dewaele, Imelda ziekenhuis Bonheiden

Literatuur:

- **Website van Amerikaanse Centers for Disease Control:** informatie over identificatie, infectiepreventie en behandeling. Geactualiseerde kaart van aantal gevallen/transmissie-risico per land.
<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html>
- **Laatste 'Rapid Risk Assessment' van de European Centers for Disease Control (ECDC):** <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Candida-auris-European-Union-countries.pdf>
- **Algemene literatuur-overzicht:** Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. Candida auris : a Review of the Literature. Clinical Microbiology Reviews. 2017 Nov 15;31(1):e00029-17.
- **Overzicht ziekenhuishygiëne en infectiebeheersing:** Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. Candida auris: Disinfectants and Implications for Infection Control. Frontiers in Microbiology. 2018 Apr 12;9.

Referenties

1. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology*. 2009 Jan;53(1):41–4.
2. Kim M, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim E, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and Closely Related Species at 5 University Hospitals in Korea: Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Features. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Mar 15;48(6):e57–61.
3. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011 Sep;49(9):3139–42.
4. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, et al. New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India: New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerging Infectious Diseases*. 2013 Oct;19(10):1670–3.
5. Emara M, Ahmad S, Khan Z, Joseph L, Al-Obaid I, Purohit P, et al. *Candida auris* Candidemia in Kuwait, 2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2015 Jun;21(6):1091–2.
6. Magobo RE, Corcoran C, eetharam S, Govender NP. *Candida auris*-Associated Candidemia, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(7):1250–1.
7. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2016 Dec;5(1).
8. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jan 15;64(2):134–40.
9. Ruiz-Gaitan A, Moret AM, Tasiias-Pitarch M, Aleixandre-Lopez AI, Martínez-Morel H, Calabuig E, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonization and candidemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses*. 2018 Jul;61(7):498–505.
10. Lamoth F, Kontoyiannis DP. The *Candida auris* Alert: Facts and Perspectives. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018 Jan 30;217(4):516–20.
11. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - June 2016 | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cited 2018 May 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-alert.html>
12. European Centre for Disease Prevention and Control. *Candida auris* in healthcare settings, Europe. Stockholm: ECDC; 2016.
13. Recommendations for Identification of *Candida auris* | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations.html>

14. National Center for Emerging and Zoonotic Diseases. Algorithm to identify *Candida auris* based on phenotypic laboratory method and initial species identification [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/pdf/Testing-algorithm-by-Method-temp.pdf>
15. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017 Nov 15;31(1):e00029-17.
16. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, et al. Can Multidrug-Resistant *Candida auris* Be Reliably Identified in Clinical Microbiology Laboratories? Warnock DW, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017 Feb;55(2):638–40.
17. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. Warnock DW, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015 Jun;53(6):1823–30.
18. Pekard-Amenitsch S, Schriebl A, Posawetz W, Willinger B, Kölli B, Buzina W. Isolation of *Candida auris* from Ear of Otherwise Healthy Patient, Austria, 2018. *Emerging Infectious Diseases*. 2018 Aug;24(8):1596–7.
19. Desoubeaux G, Bailly é., Guillaume C, De Kyvon M-A, Tellier A-C, Morange V, et al. *Candida auris* in contemporary mycology labs: A few practical tricks to identify it reliably according to one recent French experience. *Journal de Mycologie Médicale* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 May 20]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1156523318300222>
20. Arendrup MC, Prakash A, Meletiadis J, Sharma C, Chowdhary A. Comparison of EUCAST and CLSI Reference Microdilution MICs of Eight Antifungal Compounds for *Candida auris* and Associated Tentative Epidemiological Cutoff Values. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017 Jun;61(6):e00485-17.
21. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Apr 1;73(4):891–9.
22. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. Diekema DJ, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017 Oct;55(10):2996–3005.
23. Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, Sankar T, Jencson AL, Larkin EL, et al. Effectiveness of Disinfectants Against *Candida auris* and Other *Candida* Species. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2017 Oct;38(10):1240–3.
24. Piedrahita CT, Cadnum JL, Jencson AL, Shaikh AA, Ghannoum MA, Donskey CJ. Environmental Surfaces in Healthcare Facilities are a Potential Source for Transmission of *Candida auris* and Other *Candida* Species. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2017 Sep;38(09):1107–9.

25. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shamanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *Journal of Hospital Infection*. 2017 Dec;97(4):363–70.
26. Recommendations for Infection Prevention and Control for *Candida auris* | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cited 2018 May 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>
27. Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. *Candida auris*: Disinfectants and Implications for Infection Control. *Frontiers in Microbiology*. 2018 Apr 12;9.
28. Khan Z, Ahmad S, Al-Sweih N, Joseph L, Alfouzan W, Asadzadeh M. Increasing prevalence, molecular characterization and antifungal drug susceptibility of serial *Candida auris* isolates in Kuwait. :12.
29. Rhodes J, Abdolrasouli A, Farrer RA, Cuomo CA, Aanensen DM, Armstrong-James D, et al. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Emerging Microbes & Infections*. 2018 Dec;7(1).
30. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus—United States, May 2013–August 2016. *American Journal of Transplantation*. 17(1):296–9.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. *Candida auris* in healthcare settings - Europe - first update, 23 April 2018. Stockholm: ECDC; 2018.

2.3 Cultuur M/15576 Niet-pathogenen

Wij verwijzen naar het commentaar over staal M/9829 verstuurd in de EKE 2010/1, waarin zich dezelfde kiemen (coagulase negatieve stafylokokken en lactobacillen) bevonden. Wij wensen wel te benadrukken dat "*S. haemolyticus*" vermelden en daarna zeggen dat dit geen pathogeen is GEEN correct resultaat is en dat dit de clinicus alleen maar in de war brengt.

III. Resultaten van de identificaties

146 laboratoria hebben een antwoord ingestuurd. Naast 145 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria was dit 1 buitenlands laboratorium. Dit laatste werd niet in de verwerking der resultaten opgenomen.

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

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

De correcte of aanvaardbare resultaten zijn onderlijnd.

3.1. M/14827 *Klebsiella pneumoniae* (hemocultuur)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Hemocultuur afgenomen bij een 30-jarige man met vermoeden van sepsis. Drie sets hemoculturen positief. Hij is recent in Turkije geweest voor een oftalmologische correctie.

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

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	101	69.7%
<i>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</i>	41	28.3%
Uitbesteed	3	

¹ Eén laboratorium vermeldde 2 *Klebsiella pneumoniae pneumoniae* met een verschillend antibiogram.

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

Antwoord	N labo's
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram	1
Uitbesteed	3
Wordt niet doorgestuurd	141
Totaal	145

3.2 M/14905 Candida auris (hemocultuur)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Een 56-jarige man wordt gerepatrieerd vanuit Koeweit met een kathetersepsis.

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

Dit is een didactisch staal.”

<i>Candida auris</i>	83
<i>Candida auris</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Candida auris</i> + <i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Candida haemulonii</i>	27
<i>Candida lusitanae</i>	1
<i>Candida sake</i>	1
<i>Candida non-albicans</i>	7
<i>Candida species</i>	7
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2
Gist	12
Uitbesteed	3

Eén laboratorium dat *C. auris* antwoordde, zou aanraden de patiënt te isoleren; één laboratorium zou het doorgeven aan ziekenhuishygiëne.

Van de 27 laboratoria die *Candida haemulonii* geantwoord hebben, zouden 14 de stam in routine doorsturen (4 vermeldden expliciet dat *C. auris* moet opgespoord worden).

Het laboratorium dat *Candida lusitanae* geantwoord heeft, zou de stam in routine doorsturen (wegens de hoge fluconazole-resistentie).

Het laboratorium dat *Candida sake* geantwoord heeft, vermeldde dat het mogelijk *C. auris* betreft maar het zou de stam in routine niet doorsturen.

Van de 7 laboratoria die *Candida non-albicans* geantwoord hebben, zouden 5 de stam in routine doorsturen (1 vermeldde expliciet dat *C. auris* moet opgespoord worden).

Van de 7 laboratoria die *Candida species* geantwoord hebben, zouden 4 de stam in routine doorsturen (2 vermeldden expliciet dat *C. auris* moet opgespoord worden).

Eén van de 2 laboratoria die *Saccharomyces cerevisiae* geantwoord hebben, zou de stam in routine doorsturen.

Alle laboratoria die “gist” geantwoord hebben, zouden de stam in routine doorsturen (3 vermeldden expliciet dat *C. auris* moet opgespoord worden).

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

Antwoord	N labo's
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹	19
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ²	60
Epidemiologische redenen	9
Uitbesteed	3
Wordt niet doorgestuurd	54
Totaal	145

¹ Drie laboratoria vermelden expliciet dat dit enkel de confirmatie van de identificatie betreft en één dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft.

² Tien laboratoria vermelden expliciet dat dit enkel de confirmatie van de identificatie betreft en twee dat het enkel de confirmatie van het antibiogram betreft.

3.3 M/15556 Klebsiella pneumoniae (bronchusaspiraats)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: “Stam geïsoleerd uit een bronchusaspiraats van een 63-jarige patiënte, lijdend aan COPD, die sinds 2 weken gehospitaliseerd is wegens een acute exacerbatie. Gramkleuring toont de aanwezigheid van ++ polynucleairen (10-25/veld), zeldzame (<10) epitheelcellen en enkele Gram-negatieve bacillen.

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

<u>Klebsiella pneumoniae</u>	105	72.4%
<u>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</u>	39	26.9%
Uitbesteed	1	

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

Antwoord	N labo's
Epidemiologische redenen + confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹	23
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram + andere niet gepreciseerde reden	1
Epidemiologische redenen + andere niet gepreciseerde reden	2
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ²	34
Epidemiologische redenen	12
Uitbesteed	1
Andere niet gepreciseerde reden	1
Wordt niet doorgestuurd	71
Totaal	145

¹ Eén laboratorium vermeldt expliciet dat dit de confirmatie het antibiogram betreft (met name opsporen van een carbapenemase).

² Twee laboratoria vermelden expliciet dat dit de confirmatie het antibiogram betreft (één van beide preciseert: opsporen van een carbapenemase).

3.4 M/15576 Niet pathogenen (vaginale wisser)

Het staal was voorzien van volgende klinische inlichtingen: "Vaginale wisser afgenomen bij een seksueel actieve jonge vrouw; Gramkleuring: witverlies, WBC+++.

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

Het staal bevatte *S. haemolyticus* en *L. paracasei* als commensale flora.

<u>Afwezigheid van pathogenen</u>	69	47.6%
<u>Aanwezigheid van commensalen</u>	43	29.7%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	27	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Lactobacillus paracasei</i>	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	
<i>Staphylococcus</i> species	1	
<i>Atopobium vaginae</i>	1	
Uitbested	2	

Een aantal laboratoria voorzagen hun antwoord van een opmerking:

- Afwezigheid van pathogenen
 - o 5 laboratoria vermeldden welke niet-pathogenen ze aangetroffen hebben
 - o 5 laboratoria vermeldden dat bijkomende technieken aangewezen zijn voor het opsporen van gonokokken en/of Chlamydia en/of andere vaginale pathogenen
- Aanwezigheid van commensalen
 - o 8 laboratoria vermeldden dat bijkomende technieken aangewezen zijn voor het opsporen van gonokokken en/of Chlamydia en/of andere vaginale pathogenen
- *S. haemolyticus*
 - o 7 laboratoria vermeldden dat deze kiem niet pathogeen is voor dit type staal
 - o 2 laboratoria vermeldden dat dit mogelijk een infectie betreft
 - o 1 laboratorium vermeldde dat het tevens een PCR zou uitvoeren om andere pathogenen op te sporen
- *S. haemolyticus* + *L. paracasei*
 - o 1 laboratorium vermeldde dat deze kiemen niet pathogeen zijn voor dit type staal

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

Antwoord	N labo's
Confirmatie van identificatie en/of antibiogram ¹	2
Uitbested	2
Wordt niet doorgestuurd	141
Totaal	145

¹ Eén van deze laboratoria antwoordde "Afwezigheid van pathogenen"; het andere laboratorium antwoordde *A. vaginae*.

IV. Antibioqram

Een algemeen overzicht van de resultaten wordt gegeven bij het begin van de bespreking. In de verdere verwerking worden de resultaten geanalyseerd naargelang de methode. De laatste kolom in tabel 1 geeft het aantal laboratoria weer die vermeld hebben dat zij in routine het resultaat van het betreffende antibioticum niet aan de clinicus zouden antwoorden: het is inderdaad mogelijk dat een laboratorium bepaalde antibiotica test maar het resultaat niet (steeds) aan de clinicus antwoordt maar bvb slechts in bepaalde omstandigheden (bvb. rekening houdend met de resultaten van andere antibiotica, of gebruik van een bepaald antibioticum als marker voor andere antibiotica,...).

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

Op staal M/14827 voerden de 3 laboratoria die vermeldden deze stalen uit te besteden geen antibiogram uit. Een vierde laboratorium vermeldde de reden niet waarom het geen antibiogram uitvoerde.

Op staal M/15556 voerden 2 laboratoria geen antibiogram uit: het laboratorium dat dit soort stalen uitbesteedt en 1 laboratorium dat de reden niet vermeldde.

4.1 Cultuur M/14827 *Klebsiella pneumoniae*

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

Eén laboratorium vermeldde dat ESBL positief was, één laboratorium dat ESBL negatief was; één vermeldde de aanwezigheid van een natuurlijk penicillinase en één laboratorium dat het een wild type betrof.

Zoals reeds vermeld in het hoofdstuk over de identificaties, vermeldde één laboratorium de aanwezigheid van 2 *Klebsiella pneumoniae* met verschillende antibiogrammen.

Tabel 4.1.1 Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*)

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	I	R	S en R ¹	Niet in routine
Ampicilline	R	137	1	-	136	-	4
Amoxicilline-clavulaanzuur	S	140	118	5	16	1	1
Cefuroxime	S	138	134	3	1	-	5
Ceftazidime	S	138	137	-	1	-	38
Cefotaxime ²	S	4	4	-	-	-	2
Ceftriaxone ³	S	3	3	-	-	-	-
Cefepime ³	S	2	2	-	-	-	2
Piperacilline-tazobactam	S	135	106	13	15	1	29
Meropenem	S	138	138	-	-	-	39
Ertapenem ⁴	S	1	1	-	-	-	1
Levofloxacin	S	50	50	-	-	-	19
Ciprofloxacine	S	132	131	-	-	1	7
Ofloxacin ⁵	S	1	1	-	-	-	-
Amikacine	S	132	132	-	-	-	16
Gentamicine ⁶	S	6	6	-	-	-	-

¹ Het laboratorium dat twee verschillende *K. pneumoniae* vermeldde, bekam een resultaat "S" voor beide kiemen voor cefuroxime, ceftazidime en meropenem, een resultaat "R" voor beide kiemen voor ampicilline en resultaten "S" en "R" voor amoxicilline-clavulaanzuur, piperacilline-tazobactam en ciprofloxacine.

² Vier laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor ceftazidime en cefotaxime.

³ Twee laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor ceftriaxone en ceftazidime. Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor cefepime en ceftazidime. Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ceftriaxone, cefepime en ceftazidime

⁴ Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor meropenem en ertapenem.

⁵ Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor levofloxacin, ciprofloxacine en ofloxacin

⁶ Zes laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine en gentamicine

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

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

De resultaten van de laboratoria die Adagio of Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabellen 4.1.3 en 4.1.4. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd voor dit laatste toestel omwille van het beperkte aantal deelnemers (minimum aantal deelnemers benodigd voor statistische analyse = 6 voor ten minste 1 antibioticum).

Tabel 4.1.2. Resultaten bekomen met de papieren schijfjes voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Lading (µg/schijfje)</i>	<i>Mediane diameter</i>	<i>Grenswaarden diameter</i>	<i>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</i>		
					<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	17 (18)	10	6	5 – 7	-	-	18
Amoxicilline-clavulaanzuur	19 (19)	20 + 10	20	12 – 23	14	-	5
Cefuroxime	19 (19)	30	24	20 – 28	19	-	-
Ceftazidime ¹	(18)				18	-	-
	13	10	25	22 – 29	13	-	-
	5	30	28	27 – 29	5	-	-
Piperacilline-tazobactam ¹	(22)				20	2	-
	16	30 + 6	22	18 – 26	14	2	-
	6	100 + 10	22.5	19 – 25	6	-	-
Meropenem	18 (18)	10	30	23 – 37	18	-	-
Levofloxacin	11 (11)	5	26	24 – 29	11	-	-
Ciprofloxacine	17 (17)	5	30	26 – 33	17	-	-
Amikacine	16 (16)	30	21.5	19 – 24	16	-	-

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

Tabel 4.1.3. Resultaten bekomen met de Adagio voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Lading (µg/schijfje)</i>	<i>Mediane diameter</i>	<i>Grenswaarden diameter</i>	<i>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</i>		
					<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	7(7)	10	6	6 – 7	-	-	7
Amoxicilline-clavulaanzuur	8 (8)	20 + 10	21.5	11 – 22	7	-	1
Cefuroxime	8 (8)	30	23.5	22 – 25	8	-	-
Ceftazidime ¹	(8)				8	-	-
	5	10	26	24 – 27	5	-	-
	3	30	26	25 – 27	3	-	-
Cefepime	1 (1)	30	30	-	1	-	-
Piperacilline-tazobactam ¹	(8)				8	-	-
	5	30 + 6	20	20 – 25	5	-	-
	3	100 + 10	21	21 – 22	3	-	-
Meropenem	7 (7)	10	28	22 – 30	7	-	-
Ertapenem	1 (1)	10	31	-	1	-	-
Levofloxacin	4 (4)	5	27.5	26 – 29	4	-	-
Ciprofloxacine	7 (7)	5	28	26 – 31	7	-	-
Ofloxacin	1 (1)	5	25	-	1	-	-
Amikacine	6 (6)	30	21	20 – 22	6	-	-
Gentamicine	1 (1)	10	20	-	1	-	-

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

Tabel 4.1.4. Resultaten bekomen met de Sirscan voor de papieren schijfjes voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers	Resultaat		
		S	I	R
Ampicilline	3	-	-	3
Amoxicilline-clavulaanzuur	4	3	-	1
Cefuroxime	2	2	-	-
Ceftazidime	2	2	-	-
Piperacilline-tazobactam	4	4	-	-
Meropenem	3	3	-	-
Levofloxacin	2	2	-	-
Ciprofloxacine	2	2	-	-
Amikacine	3	3	-	-

In tabel 4.1.5. vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes (“nieuwe” ladingen) de resultaten bekomen met manuele aflezing.

De resultaten van de laboratoria die Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de Neosensitabs schijfjes (“nieuwe” ladingen) af te lezen vindt u in tabel 4.1.6. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd voor deze laatste omwille van het beperkte aantal deelnemers.

Twee laboratoria hebben de Neosensitabs schijfjes met de klassieke ladingen gebruikt (beiden lezen de diameters manueel af): 1 laboratorium voor amoxicilline-clavulaanzuur (“S”) en 1 laboratorium voor amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam (beide “S”).

Tabel 4.1.5 Resultaten bekomen met de Neosensitabs schijfjes voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading (µg/schijfje)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Ampicilline	7 (7)	10	9	9 – 10	-	-	7
Amoxicilline-clavulaanzuur	8 (8)	20 + 10	21	14 – 24	6	2	-
Cefuroxime	7 (7)	30	24	22 – 27	7	1	-
Ceftazidime ¹	(7)				7	-	-
	4	10	26.5	23 – 29	4	-	-
	3	30	31	25 – 39	3	-	-
Piperacilline-tazobactam ¹	(7)				6	1	-
	4	30 + 6	21	21 – 22	4	-	-
	3	100 + 10	25	19 – 29	2	1	-
Meropenem	8 (8)	10	31.5	28 – 33	8	-	-
Levofloxacin	6 (6)	5	26	22 – 34	6	-	-
Ciprofloxacine	5 (5)	5	32	27 – 37	5	-	-
Amikacine	8 (8)	30	20.5	19 – 25	8	-	-

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

Tabel 4.1.6. Resultaten bekomen met de Sirscan voor de Neosensitab schijfjes voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers	Resultaat		
		S	I	R
Ampicilline	1	-	-	1
Amoxicilline-clavulaanzuur	2	2	-	-
Cefuroxime	3	3	-	-
Ceftazidime	3	3	-	-
Ceftriaxone	1	1	-	-
Cefepime	1	1	-	-
Piperacilline-tazobactam	3	3	-	-
Meropenem	3	3	-	-
Levofloxacin	1	1	-	-
Ciprofloxacine	3	3	-	-
Amikacine	1	1	-	-

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

Tabel 4.1.7. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal laboratoria	Resultaat	MIC-waarde (mg/L)
Ampicilline	2	2 x R	2 x ≥ 256 mg/L
Amoxicilline-clavulaanzuur	4	4 x S	4 x 4 mg/L
Cefuroxime	1	1 x S	1.5 mg/L
Ceftazidime	2	2 x S	0.125 mg/L; 0.38 mg/L
Piperacilline-tazobactam	1	1 x S	4 mg/L
Meropenem	2	2 x S	0.16 mg/L; 0.12 mg/L
Levofloxacin	3	3 x S	3 x 0.064 mg/L
Ciprofloxacine	2	2 x S	0.012 mg/L; 0.12 mg/L
Amikacine	3	3 x S	2 x 2 mg/L; 3 mg/L

Drie laboratoria gebruikten de MIC test Strip voor de bepaling van de gevoeligheid: één voor amoxicilline-clavulaanzuur (resultaat "R"; MIC-waarde 12 mg/L), cefuroxime (resultaat "S"; MIC-waarde 1.5 mg/L) en ceftazidime (resultaat "S"; MIC-waarde 0.25 mg/L); een tweede voor piperacilline-tazobactam (resultaat "S"; MIC-waarde 2 mg/L); en een derde voor meropenem (resultaat "S"; MIC-waarde 3 mg/L).

Eén laboratorium gebruikte de Umic test voor de bepaling van de gevoeligheid voor piperacilline-tazobactam: resultaat "R" (MIC-waarde 64 mg/L).

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

Tabel 4.1.8. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Vitek 2						Vitek 2 compact			Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	Finaal resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)		Finaal resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	
	S	I	R			S	I	R		
Ampicilline	-	-	57	≥32	54 (57)	-	-	28	≥32	27 (28)
Amoxicilline-clavulaanzuur	52	2	3	8	49 (57)	23	1	4	8	24 (28)
Cefuroxime	58	1	-	≤1	31 (59)	25	1	-	≤1	20 (26)
Ceftazidime	58	-	-	≤0.12	45 (58)	27	-	-	≤0.12	24 (27)
Cefotaxime	2	-	-	≤0.25	2 (2)	2	-	-	≤0.25	2 (2)
Piperacilline-tazobactam	41	6	8	8	20 (59)	16	5	5	8	10 (26)
Meropenem	56	-	-	≤0.25	51 (56)	27	-	-	≤0.25	27 (27)
Levofloxacin	4	-	-	≤0.12	2 (4)	2	-	-	≤0.12	2 (2)
Ciprofloxacin	56	-	-	≤0.25	54 (56)	25	-	-	≤0.25	25 (25)
Amikacine	54	-	-	≤2	52 (54)	26	-	-	≤2	25 (26)
Gentamicine	1	-	-	≤1	1 (1)	4	-	-	≤1	4 (4)

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

- voor ampicilline vond één laboratorium een MIC ≤8 mg/L en twee laboratoria een MIC >16 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC >16 mg/L
- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 3 laboratoria een MIC ≤2 mg/L, één laboratorium een MIC ≤8 mg/L, één laboratorium een MIC ≥8 mg/L, twee laboratoria een MIC van 16 mg/L en één laboratorium een MIC ≥32 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC ≤2 mg/L en drie laboratoria een MIC ≥32 mg/L
- voor cefuroxime vonden 26 laboratoria een MIC van 2 mg/L en twee laboratoria een MIC ≤8 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vonden zes laboratoria een MIC van 2 mg/L
- voor ceftazidime vond één laboratorium een MIC <0.0625 mg/L, één laboratorium een MIC ≤0.1 mg/L, 8 laboratoria een MIC van 0.25 mg/L, één laboratorium een MIC ≤1 mg/L, één laboratorium een MIC <2 mg/L en één laboratorium een MIC ≤12 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vonden 3 laboratoria een MIC van 0.25 mg/L
- voor piperacilline-tazobactam vonden 10 laboratoria een MIC ≤4 mg/L, 12 laboratoria een MIC van 16 mg/L, 12 laboratoria een MIC van 32 mg/L en één laboratorium een MIC van 64 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vonden 7 laboratoria een MIC ≤4 mg/L, 3 laboratoria een MIC van 16 mg/L en 6 laboratoria een MIC van 32 mg/L
- voor meropenem vond één laboratorium een MIC <0.125 mg/L, één laboratorium een MIC ≤0.2 mg/L en 3 laboratoria een MIC ≤2 mg/L met Vitek 2
- voor levofloxacin vond 1 laboratorium een MIC van 0.25 mg/L en één laboratorium een MIC ≤0.5 mg/L met Vitek 2
- voor ciprofloxacin vond één laboratorium een MIC <0.625 mg/L en één laboratorium een MIC ≤0.2 mg/L met Vitek 2

- voor amikacine vond één laboratorium een MIC <4 mg/L en één laboratorium een MIC ≤8 mg/L met Vitek 2, voor Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC ≤0.2 mg/L

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in onderstaande tabel. Het laboratorium dat 2 verschillende *K. pneumoniae* antwoordde, werd niet in deze tabel opgenomen. Het bekwam volgende resultaten: ampicilline: 2 x R (2 x >8mg/L), amoxicilline-clavulaanzuur: S (8/2 mg/L) en R (32/2 mg/L), cefuroxime: 2 x S (4 en 8 mg/L), ceftazidime: 2 x S (2 x ≤1mg/L), piperacilline-tazobactam: S (≤ 4/4mg/L) en R (16/4), meropenem: 2 x S (2 x ≤ 0.125 mg/L) en ciprofloxacin: S (≤0.125 mg/L) en R (> 1 mg/L).

Tabel 4.1.9. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/14827 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Resultaat			Meest vermeldde MIC waarde (mg/l)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	S	I	R		
Ampicilline	1	-	18	>8	19 (19)
Amoxicilline-clavulaanzuur	16	-	3	8/2	14 (19)
Cefuroxime	18	-	1	4	14 (19)
Ceftazidime	17	-	1	≤1	14 (18)
Ceftriaxone	2	-	-	≤0.5 en ≤1	1 en 1 (2)
Piperacilline-tazobactam	17	-	2	≤4/4	18 (19)
Meropenem	19	-	-	≤0.125	19 (19)
Levofloxacin	14	-	-	≤0.5	14 (14)
Ciprofloxacin	19	-	-	≤0.25	19 (19)
Amikacine	19	-	-	≤4	19 (19)

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

- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden 3 laboratoria een MIC ≤2/2 mg/L en 2 laboratoria een MIC van 16/2 mg/L
- voor cefuroxime vonden 5 laboratoria een MIC ≤2 mg/L
- voor ceftazidime vonden 4 laboratoria een MIC ≤0.5 mg/L
- voor piperacilline-tazobactam vond één laboratorium een MIC >16/4 mg/L

Twee laboratoria gebruikten de ATB-methode voor de bepaling van de gevoeligheid: één voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur (beide “R”), cefuroxime, ceftazidime, meropenem, levofloxacin, la ciprofloxacin, amikacine (allen “S”) en piperacilline-tazobactam (“I”); het tweede bepaalde de gevoeligheid voor ciprofloxacin en amikacine (beide “S”).

Drie laboratoria gebruikten de Microscan voor de bepaling van de gevoeligheid: twee voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxime, ceftazidime, piperacilline-tazobactam, meropenem, levofloxacin ciprofloxacin en amikacine; het derde bepaalde de gevoeligheid voor al deze antibiotica met uitzondering van levofloxacin. Alle laboratoria bekwamen het resultaat “R” voor ampicilline en “S” voor alle andere antibiotica.

Eén laboratorium gebruikte de microdilutie methode voor de bepaling van de gevoeligheid voor ampicilline ("R"), ceftazidime, meropenem en ciprofloxacin (alle 3 "S").

We vermelden tenslotte dat één laboratorium aangaf het resultaat voor levofloxacin ("S") afgeleid te hebben van het resultaat voor ciprofloxacin.

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

- Amoxicilline-clavulaanzuur
 - o S→I
 - Neosensitabs, nieuwe lading: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 1 labo
 - Vitek 2 compact: 1 labo
 - o S→R
 - Vitek 2: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 1 labo
 - Phoenix: 1 labo
- Cefuroxime
 - o S→I
 - Vitek 2: 1 labo
 - Vitek 2 compact: 1 labo
 - o S→R
 - Phoenix: 1 labo
- Ceftazidime
 - o S→R
 - Phoenix: 1 labo
- Piperacilline-tazobactam
 - o S→R
 - Phoenix: 1 labo
 - o S→I
 - Vitek 2 compact: 1 labo
 - ATB. 1 labo
 - o I→R
 - Vitek 2: 3 labo's (mede op basis van andere technieken)
 - o I→S
 - Vitek 2: 5 labo's (waarvan 3 mede op basis van andere technieken)

4.2 Cultuur M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*)

Deze stam bevatte een carbapenemase van type OXA-48.

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 in onderstaande tabel geopteerd het meest resistente resultaat weer te geven, tenzij anders aangegeven door de laboratoria.

Meerdere laboratoria voorzagen hun antwoord van een opmerking:

- Aanwezigheid van OXA-48, afwezigheid van een ESBL: 8 labo's
- Aanwezigheid van OXA-48: 79 labo's
- Aanwezigheid van een CPE: 4 labo's
- Vermoeden van een CPE, afwezigheid van een ESBL: 4 labo's
- Vermoeden van een CPE: 17 labo's
- Afwezigheid van een CPE: 1 labo
- Afwezigheid van een ESBL: 1 labo

Tabel 4.2.1. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	I	R	Niet in routine
Ampicilline	R	139	-	-	139	4
Amoxicilline-clavulaanzuur	R	142	2	-	140	-
Cefuroxime	S	140	77	7	56	7
Ceftazidime	S	140	94	34	12	25
Cefotaxime ¹		3	2	1	-	-
Ceftriaxone ²		3	3	-	-	-
Cefepime ²		3	3	-	-	1
Piperacilline-tazobactam	R	138	-	-	138	13

¹ Drie laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor ceftazidime en cefotaxime.

² Twee laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor ceftriaxone en ceftazidime. Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor cefepime en ceftazidime. Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ceftriaxone, cefepime en ceftazidime.

³ Elf laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor meropenem en ertapenem. Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor imipenem en meropenem. Drie laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor meropenem, imipenem en ertapenem.

⁴ Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor levofloxacin, ciprofloxacin en ofloxacin

⁵ Vijf laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine en gentamicine.

⁶ Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor amikacine en tobramycine.

Het in de tabellen 4.2.2. tot en met 4.2.12. weergegeven resultaat is het finale resultaat, na eventuele wijziging via toepassing der expert-regels.

De resultaten van de laboratoria die de diameter van de papieren schijfjes manueel afgelezen hebben, vindt u in tabel 4.2.2.

De resultaten van de laboratoria die Adagio of Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de papieren schijfjes af te lezen vindt u in tabellen 4.2.3 en 4.2.4. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd voor dit laatste toestel omwille van het beperkte aantal deelnemers (minimum aantal deelnemers benodigd voor statistische analyse = 6 voor ten minste 1 antibioticum).

Tabel 4.2.2. Resultaten bekomen met de papieren schijfjes voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Lading (µg/schijfje)</i>	<i>Mediane diameter</i>	<i>Grenswaarden diameter</i>	<i>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</i>		
					<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	19 (20)	10	6	5 – 7	-	-	20
Amoxicilline-clavulaanzuur	21 (21)	20 + 10	6	5 – 10	-	-	21
Cefuroxime	22 (22)	30	21	18 – 24	16	4	2
Ceftazidime ¹	(21)				20	-	1
	14	10	26.5	22 – 30	14	-	-
	7	30	28	27 – 30	6	-	1
Cefotaxime	1 (1)	5	17	-	-	1	-
Cefepime	1 (1)	30	34	-	1	-	-
Piperacilline-tazobactam ¹	(21)				-	-	31
	15	30 + 6	6	6 – 12	-	-	15
	6	100 + 10	6	6 – 10	-	-	6
Meropenem	22 (22)	10	20	15 – 25	6	12	4
Ertapenem	1 (1)	10	17	-	-	-	1
Levofloxacin	10 (10)	5	15	10 – 18	1	-	9
Ciprofloxacine	17 (17)	5	16	14 – 18	-	2	15
Amikacine	18 (18)	30	22	20 – 27	18	-	-

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

Tabel 4.2.3. Resultaten bekomen met de Adagio voor M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)</i>	<i>Lading (µg/schijfje)</i>	<i>Mediane diameter</i>	<i>Grenswaarden diameter</i>	<i>Resultaat (Totaal aantal gebruikers)</i>		
					<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	6 (7)	10	6	6 – 7	-	-	7
Amoxicilline-clavulaanzuur	8 (8)	20 + 10	6	6 – 7	-	-	8
Cefuroxime	8 (8)	30	20	18 – 22	5	2	1
Ceftazidime ¹	(8)				8	-	-
	5	10	26	24 – 28	5	-	-
	3	30	28	26 – 29	3	-	1
Cefepime	1 (1)	30	28	-	1	-	-
Piperacilline-tazobactam ¹	(8)				-	-	8
	5	30 + 6	6	6 – 12	-	-	5
	3	100 + 10	6	6 – 10	-	-	3
Meropenem	7 (7)	10	20	12 – 22	1	3	3
Ertapenem	1 (1)	10	18	-	-	-	1
Levofloxacin	4 (4)	5	15	14 – 15	-	-	4
Ciprofloxacine	6 (7)	5	14	14 – 16	-	-	7
Ofloxacin	1 (1)	5	12	-	-	-	1
Amikacine	6 (6)	30	23	21 – 23	6	-	-
Gentamicine	1 (1)	10	20	-	-	1	-

¹ Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

Tabel 4.2.4. Resultaten bekomen met de Sirscan voor de papieren schijfjes voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

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

In tabel 4.2.5. vermeldden wij voor de Neosensitabs schijfjes (“nieuwe” ladingen) de resultaten bekomen met manuele aflezing.

De resultaten van de laboratoria die Sirscan gebruikt hebben om de diameters van de Neosensitabs schijfjes (“nieuwe” ladingen) af te lezen vindt u in tabel 4.2.6. De berekeningen van mediaan, minimum en maximum zijn echter niet uitgevoerd voor deze laatste omwille van het beperkte aantal deelnemers.

Twee laboratoria hebben de Neosensitabs schijfjes met de klassieke ladingen gebruikt (beiden lazen de diameters manueel af): 1 laboratorium voor ampicilline (“R”) 1 laboratorium voor ceftazidime, amikacine (beide “S”), meropenem (“I”) en ciprofloxacin (“R”).

Tabel 4.2.5. Resultaten bekomen met de Neosensitabs voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers met vermelding van lading (Totaal aantal gebruikers)	Lading ($\mu\text{g/schijfje}$)	Mediane diameter	Grenswaarden diameter	Resultaat (Totaal aantal gebruikers)		
					S	I	R
Ampicilline	4 (5) ¹	10	9.5	9 – 10	-	-	5
Amoxicilline-clavulaanzuur	5 (6) ¹	20 + 10	9	9 – 10	-	-	6
Cefuroxime	6 (6)	30	20.5	18 – 23	2	1	3
Ceftazidime ²	(4)				1	2	1
	3	10	26	25 – 27	-	2	1
	1	30	25	-	1	-	-
Ceftriaxone	1 (1)	30	26	-	1	-	-
Cefepime	1 (1)	30	30	-	1	-	-
Piperacilline-tazobactam ²	(4)				-	-	4
	3	30 + 6	10	9 – 10	-	-	3
	1	100 + 10	11	-	-	-	1
Meropenem	5 (6) ³	10	22	20 – 22	3	3	-
Levofloxacin	4 (4)	5	15.5	14 – 16	-	1	3
Ciprofloxacin	2 (2)	5	16	15 – 17	-	-	2
Amikacine	6 (6)	30	20.5	20 – 25	6	-	-

¹ Tevens antwoordde één labo voor deze beide antibiotica een diameter ≤ 9 mm.

² Er werden 2 verschillende ladingen gebruikt.

³ Tevens antwoordde één labo een diameter < 21 mm.

Tabel 4.2.6. Resultaten bekomen met de Sirscan met de Neosensitabs schijfjes voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal gebruikers	Resultaat		
		S	I	R
Ampicilline	3	-	-	3
Amoxicilline-clavulaanzuur	4	-	-	4
Cefuroxime	4	2	-	2
Ceftazidime	5	3	-	2
Piperacilline-tazobactam	5	-	-	5

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

Tabel 4.2.7. Resultaten bekomen MIC-waarden met de E-test voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal laboratoria	Resultaat	MIC-waarde (mg/L)
Ampicilline	2	2 x R	2 x ≥ 256 mg/L
Amoxicilline-clavulaanzuur	2	2 x R	2 x ≥ 256 mg/L
Cefuroxime	1	1 x S	4 mg/L
Ceftazidime	6	6 x S	5 x 0.094 mg/L; 0.38 mg/L
Meropenem	20	11 x S	0.19 mg/L; 0.25 mg/L; 0.38 mg/L; 3 x 0.5 mg/L; 2 x 1.5 mg/L; 3 x 2 mg/L
		9 x I	2 x 0.38 mg/L; 2 x 2 mg/L; 5 x 4 mg/L
Ertapenem	3	1 x S	0.038 mg/L
		2 x R	8 mg/L; ≥ 32 mg/L
Imipenem	2	1 x I	8 mg/L
		1 x R	≥ 32 mg/L
Levofloxacin	3	3 x R	2 mg/L; 3 mg/L; ≥ 32 mg/L
Ciprofloxacin	2	2 x R	2 x 2 mg/L
Amikacin	4	4 x S	1 mg/L; 1.5 mg/L; 2 mg/L; 6 mg/L

Twee laboratoria gebruikten de MICE-test voor de bepaling van de gevoeligheid voor meropenem: resultaten: "R" (MIC-waarde: 0.25 mg/L, ruw resultaat "S" gewijzigd in finaal "R") en "S" (MIC-waarde: 0.5 mg/L).

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

Tabel 4.2.8. Resultaten bekomen MIC-waarden met de MIC Test Strip voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Aantal laboratoria	Resultaat	MIC-waarde (mg/L)
Cefuroxime	1	1 x R	12 mg/L
Ceftazidime	1	1 x S	0.25 mg/L
Cefotaxime	1	1 x I	1.5 mg/L
Piperacilline-tazobactam ²	2	2 x R	256 mg/L; > 256 mg/L
Meropenem	5	3 x S 2 x R	0.38 mg/L; 1 mg/L; 2 mg/L 8 mg/L; 12 mg/L
Ertapenem	2	1 x S 1 x R	0.75 mg/L 2 mg/L
Imipenem	1	1 x I	4 mg/L
Levofloxacin	1	1 x R	2 mg/L
Ciprofloxacin	1	1 x R	4 mg/L

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

Tabel 4.2.9. Resultaten bekomen met de Vitek voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Vitek 2						Vitek 2 compact			Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	Finaal resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)		Finaal resultaat			Meest vermelde MIC waarde (mg/L)	
	S	I	R			S	I	R		
Ampicilline	-	-	57	≥32	54 (57)	-	-	28	≥32	28 (28)
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	57	≥32	55 (57)	2	-	26	≥32	26 (28)
Cefuroxime	25	2	31	4	56 (58)	8	1	18	4	27 (27)
Ceftazidime	32	24	1	≤0.12	25 (57)	4	10	8	≤0.12	26 (27)
Cefotaxime	-	-	-	-	-	2	-	-	1	2 (2)
Piperacilline-tazobactam	-	-	55	≥128	53 (55)	-	-	27	≥128	26 (27)
Meropenem	7	38	3	4	34 (48)	-	18	6	4	15 (24)
Ertapenem	-	-	3	2	3 (3)	-	-	3	2	2 (3)
Levofloxacin	-	-	4	≥4	4 (4)	-	-	2	4	2 (2)
Ciprofloxacin	-	2	53	≥4	41 (55)	-	2	26	≥4	20 (28)
Amikacine	57	-	1	≤2	57 (58)	28	-	-	≤2	28 (28)
Gentamicine	2	-	-	≤1	2 (2)	2	-	-	≤1	2 (2)
Tobramycine	1	-	-	≤1	1 (1)	-	-	-	-	-

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

- voor ampicilline vond één laboratorium een MIC ≥2 mg/L en twee laboratoria een MIC >16 mg/L met Vitek 2

- voor amoxicilline-clavulaanzuur vonden twee laboratoria een MIC >16 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC van 8 mg/L en één laboratorium een MIC >16 mg/L
- voor cefuroxime vond één laboratorium een MIC van 8 mg/L en één laboratorium een MIC ≥ 128 mg/L met Vitek 2
- voor ceftazidime vond één laboratorium een MIC ≤ 0.125 mg/L, 3 laboratoria een MIC van 0.25 mg/L en één laboratorium een MIC ≤ 12 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC ≤ 12 mg/L
- voor piperacilline-tazobactam vond één laboratorium een MIC ≥ 32 mg/L en één laboratorium een MIC >64 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vond één laboratorium een MIC >64 mg/L
- voor meropenem vonden vijf laboratoria een MIC van 1 mg/L en 9 laboratoria een MIC van 2 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vonden twee laboratoria een MIC van 1 mg/L en 7 laboratoria een MIC van 2 mg/L
- voor ertapenem vond 1 laboratorium een MIC ≥ 8 mg/L met Vitek 2 compact
- voor ciprofloxacine vonden 14 laboratoria een MIC ≥ 2 mg/L met Vitek 2; voor Vitek 2 compact vonden 8 laboratoria een MIC ≥ 2 mg/L
- voor amikacine vond één laboratorium een MIC ≥ 4 mg/L met Vitek 2

De resultaten bekomen met Phoenix worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 4.2.10. Resultaten bekomen met de Phoenix voor M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Resultaat</i>			Meest vermelde MIC waarde (mg/l)	Aantal labo's dat deze MIC waarde vermeldde (Totaal aantal gebruikers)
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>		
Ampicilline	-	-	21	>8	21 (21)
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	-	21	>832/2	21 (21)
Cefuroxime	19	-	2	8	19 (21)
Ceftazidime	20	-	-	≤ 1	16 (20)
Ceftriaxone	2	-	-	≤ 0.5 en ≤ 1	1 en 1 (2)
Cefepime	1	-	-	≤ 1	1 (1)
Piperacilline-tazobactam	-	-	21	>16/4	17 (21)
Meropenem	19	1	-	2	20 (20)
Ertapenem	-	-	3	>1	3 (3)
Imipenem	-	1	-	4	1 (1)
Levofloxacine	-	-	15	>2	15 (15)
Ciprofloxacine	-	-	21	>1	21 (21)
Amikacine	19	-	-	≤ 4	19 (19)

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

- voor cefuroxime vonden 2 laboratoria een MIC van 4 mg/L
- voor ceftazidime vonden 4 laboratoria een MIC ≤ 0.5 mg/L
- voor piperacilline-tazobactam vonden 4 laboratoria een MIC >64 mg/L

Eén laboratorium gebruikte de ATB-methode voor de bepaling van de gevoeligheid: voor ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, piperacilline-tazobactam, levofloxacin, ciprofloxacin (alle 5 “R”), cefuroxime, ceftazidime, meropenem (alle 3 “I”) en amikacine (“S”).

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

Tabel 4.2.11. Resultaten bekomen met de Microscan voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

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

De resultaten bekomen met microdilutie worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 4.2.12. Resultaten bekomen met microdilutie voor staal M/15556 (*Klebsiella pneumoniae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Aantal gebruikers</i>	<i>Resultaat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	1	-	-	1
Ceftazidime	5	5	-	-
Piperacilline-tazobactam	2	-	-	2
Meropenem	5	5	-	-
Ciprofloxacin	3	-	-	3
Amikacine	2	2	-	-

We vermelden tenslotte dat één laboratorium aangaf het resultaat voor levofloxacin (“R”) afgeleid te hebben van het resultaat voor ciprofloxacin.

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

- Cefuroxime
 - o S→I
 - Papieren schijfjes: 2 labo’s (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 1 labo (mede op basis van andere technieken)

- S→R
 - Papieren schijfjes: 1 labo
 - Neosensitabs, nieuwe lading, manueel afgelezen: 2 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Neosensitabs, nieuwe lading, afgelezen met Sirscan: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 21 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 12 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - Phoenix: 2 labo's
- I→R
 - Neosensitabs, nieuwe lading, manueel afgelezen: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Neosensitabs, nieuwe lading, afgelezen met Sirscan: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 2 labo's
 - Vitek 2 compact: 4 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - ATB-methode: 1 labo
- R→S
 - Vitek 2 compact: 1 labo
- Ceftazidime
 - S→R
 - Papieren schijfjes: 1 labo
 - Neosensitabs, nieuwe lading, manueel afgelezen: 1 labo
 - Neosensitabs, nieuwe lading, afgelezen met Sirscan: 2 labo's (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 1 labo
 - Vitek 2 compact: 7 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
 - S→I
 - Neosensitabs, nieuwe lading, manueel afgelezen: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 20 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2 compact: 9 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
 - ATB-methode: 1 labo
 - I→R
 - Vitek 2 compact: 1 labo
 - R→S
 - Vitek 2 compact: 1 labo
- Meropenem
 - S→R
 - MICE-test: 1 labo
 - Vitek 2: 3 labo's
 - S→I
 - Papieren schijfjes: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Neosensitabs, nieuwe lading, manueel afgelezen: 1 labo (mede op basis van andere technieken)

- Neosensitabs, nieuwe lading, afgelezen met Sirscan: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
- E-test: 4 labo's (mede op basis van andere technieken)
- Vitek 2: 8 labo's (waarvan 1 mede op basis van andere technieken)
- Vitek 2 compact:5 labo's (waarvan 2 mede op basis van andere technieken)
- Phoenix: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
- ATB-methode: 1 labo
- Microscan: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
- I→R
 - Vitek 2:1 labo
 - Vitek 2 compact:1 labo
- I→S
 - Papieren schijfjes: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
 - Vitek 2: 2 labo's (mede op basis van andere technieken)
- Levofloxacin
 - I→R
 - Neosensitabs, nieuwe lading, manueel afgelezen: 1 labo (mede op basis van andere technieken)
- Ciprofloxacin
 - I→R
 - Vitek 2 compact: 1 labo (mede op basis van andere technieken)

V. Parasitologie

5.1 De monsters

Ter gelegenheid van deze enquête werden 2 stoelgangsstalen verzonden.

131 laboratoria namen deel aan de enquête.

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

De stalen waren vergezeld van volgende klinische informatie:

P /15442

Een 18-jarige student maakt een trektocht doorheen Malawi; hierbij eet hij geregeld samen met de lokale bevolking. Enkele dagen na zijn terugkeer meldt hij zich bij zijn huisarts met diarree.

P/15555

Patiënt is een 59-jarige man met diarree. Acute glomerulonefritis met crescents op basis van Henoch Schönlein vasculitis; eosinofiele colitis. De patiënt staat onder immuunsuppressie: Medrol 4 mg per dag, Imuran 100 mg per dag. Geen voorgeschiedenis van recent verblijf in het buitenland.

Onder staalnummer P/15442 werden verschillende stalen verstuurd naar de laboratoria met paar en onpaar erkenningsnummer:

- De pare laboratoria ontvingen oöcysten van *Cryptosporidium* species. Dit staal werd reeds verstuurd in de enquêtes 2011/2 (als P/10973) en 2015/3 (als P/13766).
- De onpare laboratoria ontvingen oöcysten van *Cystisospira belli*. Dit staal werd reeds verstuurd in de enquêtes 2008/2 (als P/8315), 2009/2 (als P/9273), 2012/3 (als P/11967) en 2014/2 (als P/12752).

Staal P/15555 bevatte larven van *Strongyloides stercoralis*.

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

5.2 Resultaten voor staal P/15442

De 79 pare laboratoria hebben 82 antwoorden ingeleverd: 10 laboratoria antwoordden “afwezigheid van parasieten”, 66 laboratoria antwoordden één parasiet en 3 laboratoria antwoordden 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven :

Tabel 5.2.1 Resultaten voor staal P/15442

Resultaat	Aantal
<i>Cryptosporidium</i> species	37
<i>Cryptosporidium parvum</i>	27
Ancylostomatoidea	1
<i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Cystoisospora belli</i>	2
<i>Entamoeba hartmanni</i>	1
<i>Necator americanus</i>	1
<i>Schistosoma japonicum</i>	1
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1
Afwezigheid van parasieten	10
Totaal	82

De laboratoria die 2 parasieten vermeldden, hebben respectievelijk “*Cryptosporidium parvum* + *Blastocystis hominis*”, “*Cryptosporidium parvum* + *Entamoeba hartmanni*” en “*Cryptosporidium parvum* + *Schistosoma japonicum*” geantwoord.

Het laboratorium dat *Strongyloides stercoralis* antwoordde, gaf voor staal P/15555 het antwoord “Afwezigheid van parasieten”.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Cryptosporidium* species worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 5.2.2 Evolutiestadia voor *Cryptosporidium* species voor staal P/15442 (pare laboratoria)

Evolutiestadium	Aantal
Oöcyste	30
Cyste	4
Ei	2
Larve	1
Totaal	37

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Cryptosporidium parvum* worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 5.2.3 Evolutiestadia voor *Cryptosporidium parvum* voor staal P/15442 (pare laboratoria)

<i>Evolutiestadium</i>	<i>Aantal</i>
Oöcyste	17
Cyste	10
<i>Totaal</i>	<i>27</i>

Onderstaande tabel vergelijkt de resultaten bekomen in 2011, 2015 en 2018 voor hetzelfde staal.

Tabel 5.2.4 Vergelijking van de resultaten voor eenzelfde staal verstuurd in de enquêtes 2011/2, 2015/3 en 2018/2.

<i>Parasiet</i>	P/10973 (2011/2)	P/13766 (2015/3)	P/15442 (pare labo's) (2018/2)
<i>Cryptosporidium</i> (som van antwoorden <i>C. parvum</i> en <i>Cryptosporidium</i> species)	89.0%	86.4%	81.0%

Eén laboratorium dat Ancylostomatoidea antwoordde, zou in routine het staal doorsturen naar een referentielaboratorium.

De 52 onpare laboratoria hebben 55 parasieten geïdentificeerd. 49 laboratoria antwoordden één parasiet en 3 laboratoria antwoordden 2 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.2.5 Resultaten voor staal P/15442 (onpare laboratoria)

<i>Resultaat</i>	<i>Aantal</i>
<i>Cystoisospora belli</i>	50
<i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1
<i>Diphyllobothrium latum</i>	1
<i>Entamoeba histolytica / dispar</i>	1
<i>Sarcocystis species</i>	1
<i>Totaal</i>	<i>55</i>

De laboratoria die 2 parasieten vermeldden, hebben respectievelijk "*Cystisopora belli* + *Cyclospora cayetanensis*", "*Cystisopora belli* + *Entamoeba histolytica/dispar*" en "*Cryptosporidium parvum* + *Diphyllobothrium latum*" geantwoord.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Cystisopora belli* worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 5.2.6 Evolutiestadia voor *Cystisospira belli* voor staal P/15442 (onpare laboratoria)

<i>Evolutiestadium</i>	<i>Aantal</i>
Oöcyste	40
Cyste	7
Ei	2
Niet gepreciseerd	1
<i>Totaal</i>	<i>50</i>

Onderstaande tabel vergelijkt de resultaten bekomen in 2008, 2009, 2012, 2013 en 2018 voor ditzelfde staal.

Tabel 5.2.7 Vergelijking van de resultaten voor eenzelfde staal verstuurd in de enquêtes 2008/2, 2009/2, 2012/3, 2013/2 en 2018/2

<i>Parasiet</i>	<i>P/8315 (2008/2)</i>	<i>P/9273 (2009/2)</i>	<i>P/11967 (2012/3)</i>	<i>P/12752 (2013/2)</i>	<i>P/15442 (onpare labo's) (2018/2)</i>
<i>C. belli</i>	95.3%	93.5%	99.4%	94.7%	96.2%

Twee laboratoria, die beiden *Cystisospira belli* geantwoord hebben, zouden in routine het staal doorsturen naar een referentielaboratorium voor bevestiging van de identificatie.

5.3 Resultaten voor staal P/15555

De 131 laboratoria leverden 136 antwoorden in. 26 laboratoria antwoordden "Afwezigheid van parasieten", 101 laboratoria antwoordden één parasiet, 3 laboratoria antwoordden 2 parasieten en één laboratorium antwoordde 3 parasieten.

De resultaten worden in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 5.3.1 Resultaten voor staal P/15555

Resultaat	Aantal
<i>Strongyloides stercoralis</i>	95
<i>Strongyloides fulleborni</i>	1
<i>Ancylostoma duodenale</i>	2
Ancylostomatoidea	1
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1
<i>Blastocystis hominis</i>	2
<i>Chilomastix mesnili</i>	1
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1
<i>Endolimax nana</i>	2
<i>Entamoeba hartmanni</i>	1
<i>Entamoeba histolytica / dispar</i>	1
Taenia species	1
Trichostrongylus species	1
Afwezigheid van parasieten	26
Totaal	136

Twee van de 3 laboratoria die 2 parasieten vermeldden, hebben "*Strongyloides stercoralis* + *Blastocystis hominis*" geantwoord. Het derde antwoordde "*Entamoeba hartmanni* + *Entamoeba histolytica/dispar*".

Het laboratorium dat 3 parasieten vermeldde, heeft "*Strongyloides stercoralis* + *Chilomastix mesnili* + *Endolimax nana*" geantwoord.

Twee laboratoria die *Strongyloides stercoralis* geantwoord hebben, vermeldden dat ze dit in routine met serologie zouden confirmeren.

De door de laboratoria geantwoorde evolutiestadia voor *Strongyloides stercoralis* worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 5.3.2 Evolutiestadia voor *Strongyloides stercoralis* voor staal P/15555

Evolutiestadium	Aantal
Larve	43
Rhabditoïde larve	39
Strongyloïde larve	11
Volwassen vorm	2
Totaal	95

32 laboratoria zouden het staal in routine doorsturen naar een referentiecentrum: 25 laboratoria die *Strongyloides stercoralis* antwoordden, één laboratorium dat *Taenia* species antwoordde, één dat *Endolimax nana* antwoordde, het laboratorium dat “*Entamoeba hartmanni* + *Entamoeba histolytica/dispar*” antwoordde en 4 laboratoria die “Afwezigheid van parasieten” antwoordden. Twee van deze laatsten vermeldden expliciet dat het om het opsporen van coccidiën gaat.

Strongyloides stercoralis

Slechts 69,9% van alle deelnemers heeft een correcte identificatie gerapporteerd. Opvallend was dat 1/5 deelnemers (~19,3%) geen parasieten heeft teruggevonden. Een mogelijke verklaring is dat men niet met een objectief van vergroting 10x screent, maar onmiddellijk met een hogere vergroting waardoor men de ‘grote’ larven niet oppikt. De viscositeit van het staal kan ook bijgedragen hebben aan het niet vinden van de larven. Het was een eerder visceus staal, waardoor het noodzakelijk was om te verdunnen met fysiologisch water. Een preparaat is ideaal van densiteit wanneer men er de krant onder legt en deze nog kan lezen. Wanneer het te dik is, wordt het moeilijker om parasieten te detecteren. In het referentielaboratorium werden enkel rhabditiforme larven gezien, een 10-tal per preparaat. Het is van belang om het type larve te specificeren (zie verder in de tekst).

Levenscyclus

S. stercoralis is een nematode of rondworm die verspreid teruggevonden wordt in de tropen en subtropen. Het zijn de filariforme larven van *S. stercoralis* die in deze gebieden in de grond of water zitten en die de huid of mond (minder frequent) zullen binnen dringen. Na een longpassage en viscerale migratie gaan ze zich ontwikkelen tot volwassen worm in het duodenum en jejunum. Opmerkelijk is dat het enkel de vrouwelijke volwassen wormen zijn die parasitair zijn. Mannelijke volwassen wormen komen hier niet voor gezien ze de intestinale mucosa niet kunnen doorkruisen en ze vergaan. Vermenigvuldiging gebeurt via parthenogenese waarbij de vrouwelijke worm eieren legt na 2 à 3 weken. De eieren embryoneren in de uterus van de vrouwelijke worm waarna rhabditiforme larven vrijkomen die vervolgens via de stoelgang uitgescheiden worden. In de bodem zullen deze rhabditiforme larven zich binnen ongeveer 48u ontwikkelen tot infectieuze filariforme larven. Naast deze parasitaire cyclus, bestaat er tevens een vrijlevende cyclus (zonder gastheer). Hier zullen de rhabditiforme larven in de grond evolueren naar volwassen wormen, ditmaal zowel vrouwelijke als mannelijke wormen. Na bevruchting zullen de geëmbryoneerde eieren in de bodem terechtkomen waar ze zich ontwikkelen tot filariforme larven.

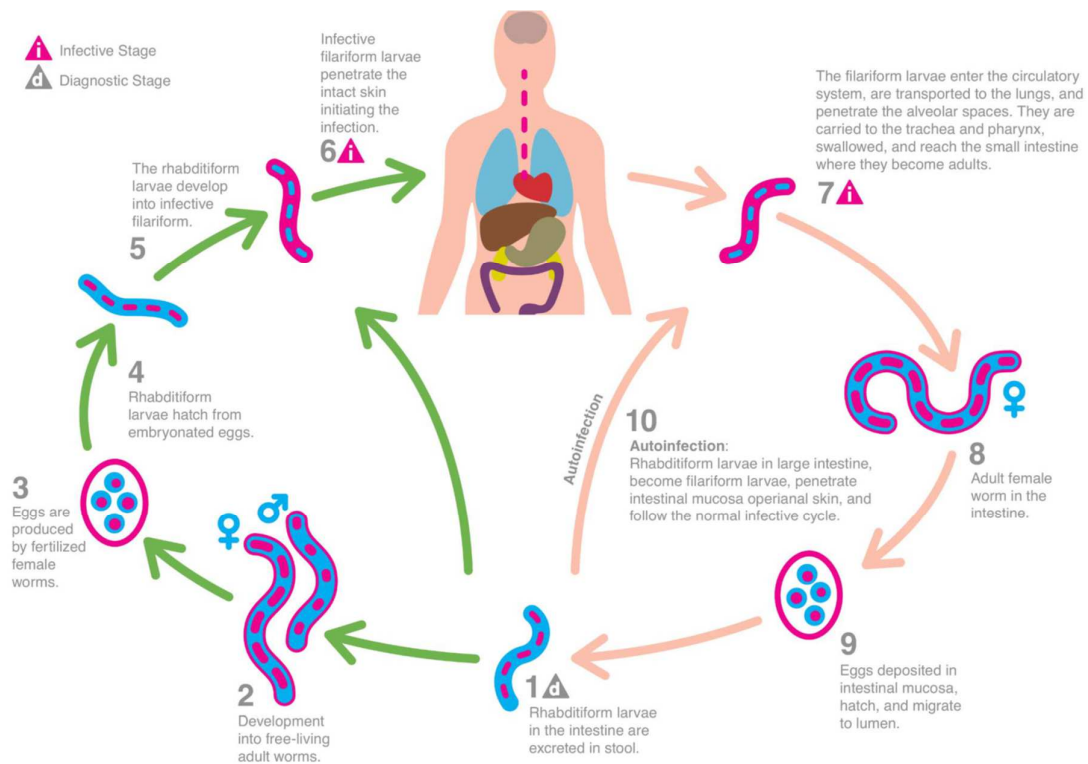


Fig. 1.: Levenscyclus van *S. stercoralis* (1,2)

Symptomen

Hoewel milde infecties meestal asymptomatisch verlopen, kunnen we drie fasen onderscheiden in het ziektebeeld ten gevolge van de verschillende locaties waar deze wormen/larven passeren in het lichaam:

- **Larva currens:** urticaria veroorzaakt door migrerende larven
- **Respiratoire klachten:** hoest, dyspnoe, wheezing, slijmvliesontsteking en soms koorts tijdens de longpassage
- **Maag-darmklachten en diarree** veroorzaakt door de volwassen worm

Soms gebeurt de overgang van rhabditiforme naar filariforme larven zo snel dat dit nog in de darm zelf optreedt. De filariforme larven zullen de darmwand dan penetreren of de peri-anale huid waardoor er opnieuw longpassage en migratie is. Men spreekt hier van een **auto-infectie**. Zo kan een infectie jaren aanwezig blijven (tot meer dan 50 jaar). In dit geval kan ook peri-anale jeuk optreden. Immunosuppressie (vooral HTLV-1 infectie), achlorhydrie, hematologische maligniteiten, nefropathie, transplant patiënten onder immunosuppressie, alcoholisme, cytotoxische medicatie, maar vooral langdurig gebruik van systemische corticoïden (o.a. bij COPD) versterken de auto-infectie aanzienlijk. Bij deze patiënten kan een uitgebreide vermenigvuldiging optreden (**hyperinfectie**) met migratie van de larven naar verschillende organen (**gedissemineerde infectie**) met een hoge mortaliteit (beschreven tot bijna 90%) tot gevolg. Tijdens deze migratie kunnen bacteriën uit de darmen meegenomen worden en een sepsis veroorzaken. **De normaal karakteristieke eosinofilie is bij een hyperinfectie vaak afwezig.** Het is mogelijk dat een patiënt al jaren geleden een *Strongyloides* heeft opgelopen maar dit slechts tot uiting komt wanneer corticoïden worden opgestart, zoals in deze casus. Daarom is het noodzakelijk om de volledige reisgeschiedenis op te vragen alvorens immunosuppressieve therapie te starten.

Diagnose

De diagnose kan gesteld worden door de aanwezigheid van larven aan te tonen in stoelgang (eventueel ook respiratoire stalen en urine in geval van hyperinfectie) of aan de hand van serologisch onderzoek. Bij recente infecties zijn er meestal meer larven terug te vinden in de stoelgang t.o.v. bij al langer bestaande infecties. Anderzijds is serologie vaak nog negatief in een vroeg stadium, daar waar dit net nuttig is in een later stadium waarbij als gevolg van de langdurige auto-infectie er een antilichaam respons op gang gekomen is. De gevoeligheid van serologie is ook verminderd bij immuungedeprimeerden. Serologische kruisreactie met andere helminthen komt frequent voor. Er wordt dus aangeraden steeds een **combinatie van serologie en feces onderzoek** uit te voeren. Herhaling van het feces onderzoek is aangewezen gezien het aantal uitgescheiden larven dikwijls gering is en de larven intermitterend uitgescheiden worden.

Rechtstreeks microscopisch onderzoek (in fysiologisch water en/of met jodiumkleuring) is nuttig, maar gezien de larven vaak in lage aantallen voorkomen, is het aangewezen de feces te **concentreren**. De beste techniek hiervoor is de **methode van Baermann** waarbij de larven uit de feces naar lauw water migreren. Deze methode vereist echter verse, niet-losse of niet-waterige stoelgang. Andere concentratiemethoden (Ridley, Ritchie,...) zijn mogelijk, maar vaak gaan de morfologische kenmerken verloren. **Feceskweek** (Harada-Mori filter paper methode, agar plate methode bij voldoende vochtigheid en ongeveer 26°C) wordt minder courant uitgevoerd omdat het omslachtig is (duurt +/- 3 dagen) en omwille van het risico op infectie door de gekweekte filariforme larven. Een duodenaal aspiraatsel zou gevoeliger zijn dan feces onderzoek en larven kunnen ook aangetoond worden in een duodenaal biopsie. In het ITG is er tevens een **PCR** beschikbaar, deze kan uitgevoerd worden mits een goede motivatie. De toegevoegde waarde van PCR is beperkt, mede omwille van het kleine staalvolume dat gebruikt wordt, en het kan zeker niet gebruikt worden om een infectie uit te sluiten. Het kan helpen een infectie te confirmeren bij twijfelachtige serologische resultaten. Voor screeningsdoeleinden en opvolging van therapie wordt **serologisch onderzoek** aangeraden.

In feces kunnen zowel de rhabditiforme (L-1) larven als filariforme (strongyloïde of L-3) larven microscopisch onderscheiden worden. Eieren (bij versnelde transit) en de volwassen vrouwelijk vorm (bij hyperinfectie) komen eerder zeldzaam voor. Meestal detecteert men enkel rhabditiforme larven; indien men beide types larven vindt, moet men denken aan een auto-infectie. Rhabditiforme larven zijn korter (200-300µm), 15-20µm dik en bewegen vrij rustig (Fig 2). Kenmerkend zijn de slokdarm, de korte mondholte en het grote geslachtsprimordium. De slokdarm bestaat uit drie delen: procorpus (cilindrisch verdikt deel), isthmus (smal deel) en de bulbus (verdikking). Filariforme larven zijn langer (500-700µm), 15-20µm dik en zeer beweeglijk (Fig. 3-4). Ze hebben een lange slokdarm (>1/3 van de totale lichaamslengte zonder verdikkingen), geen schede en een ingekeepte, niet-spitse staart.

Behandeling

Ivermectine, albendazole. Thiabendazole werd in het verleden gebruikt maar heeft verschillende neveneffecten.



Fig. 2: Rhabditiforme larven van *S. stercoralis* in een preparaat gekleurd met Lugol (a. procarpus, b. isthmus, c. bulbus). (Foto: Idzi Potters, ITG)

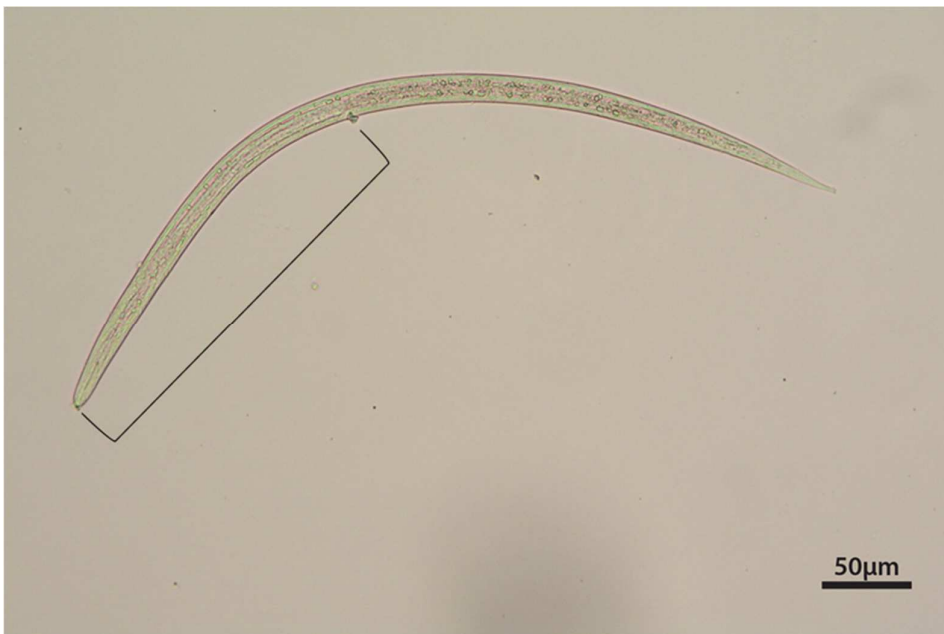


Fig. 3: Filariforme larve van *S. stercoralis* in een preparaat met fysiologisch water. De zone aangeduid met de accolade is de slokdarm. (Foto: Idzi Potters, ITG)



Fig. 4: Staart met inkeping van een filariforme larve van *S. stercoralis* in een preparaat met fysiologisch water. (Foto: Idzi Potters, ITG)

Referenties

Schar F. et al., *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. PLOS neglected tropical diseases. 2013 7(7) e2288.

<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

Siddiqui A., Berk S. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clinical Infectious Diseases 2001. 33:1040-1047.

Polderman A.M. Medische Parasitologie: handleiding bij de laboratoriumdiagnostiek, 2005.

Illustrated lecture notes on tropical medicine, 2017. Institute of Tropical Medicine, Antwerp.

Buonfrate D. et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection - systematic review and meta-analysis. PLOS neglected tropical diseases. 2018 2(2): e0006229.

Jourdan P. et al. Soil-transmitted helminth infections. Lancet 2018, 391: 252-265.

VI. Serologie

6.1 EBV

De stalen

Er werden 2 stalen rondgestuurd voor EBV -serologie.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

IS/8606: Een student van 18 jaar heeft sinds een drietal weken last van rillingen, lichte koorts, hoofdpijn, gebrek aan eetlust en uitgesproken vermoeidheid. Hij meldt zich bij de huisarts waar een bloedafname verricht wordt.

IS/15551: Anderhalve week later raadpleegt een studiegenoot zijn huisarts met vergelijkbare klachten die sinds één maand aanwezig zijn.

De verwachte resultaten waren:

IS/8606:

Heterofiele AS: negatief
IgG (totaal, VCA, EBNA): positief
IgM (totaal, VCA): negatief
Interpretatie: Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie

IS/15551:

Heterofiele AS: negatief
IgG (totaal, VCA, EBNA): positief
IgM (totaal, VCA): negatief
Interpretatie: Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie

IS/15551 werd reeds verstuurd in de EKE 2015/3 onder staalnummer IS/13725

De deelnemers

135 laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug: 134 klinische laboratoria en één firmalaboratorium.

Dit laatste werd niet in de verdere verwerking opgenomen. Het gebruikte de recomLine EBV IgG voor VCA IgG (IS/8606 en IS/15551: positief), EBNA IgG (IS/8606 en IS/15551: positief) en EA IgG (IS/860: positief en IS/15551: negatief); en de recomLine EBV IgM voor VCA IgM (IS/8606 en IS/15551: negatief), EBNA IgM (IS/8606 en IS/15551: negatief) en EA IgM (IS/860 en IS/15551: negatief).

De klinische laboratoria voerden op staal IS/8606 406 testen uit en op staal IS/15551 405 testen (69 heterofiele As op IS/8606 en 68 heterofiele As op IS/15551, en verder op beide stalen: 4 totale IgG, 4 totale IgM, 96 VCA IgG, 18 VCA-EA IgG, 126 VCA IgM, 81 EBNA IgG en 8 EA IgG).

Een overzicht van het aantal en type bepalingen per laboratorium wordt in onderstaande tabel weergegeven.

Nota: de Enzygnost anti-EBV IgG en IgM kits geven een globale appreciatie van de IgG, respectievelijk IgM. De VIDAS VCA-EA IgG geeft een globale appreciatie van deze beide parameters zonder een onderscheid toe te laten.

Tabel 6.1.1. Combinaties van testen uitgevoerd door de deelnemers

<i>Aantal testen</i>	<i>Parameter</i>	IS/8606	IS/15551
1 test	Heterofiele AS	3	3
	EBNA IgG	1	1
2 testen	VCA IgG + VCA IgM	20	20
	VCA-EA IgG + VCA IgM	6	6
	EBNA IgG + VCA IgM	5	5
3 testen	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM	18	18
	Heterofiele AS + VCA-EA IgG + VCA IgM	2	2
	Heterofiele AS + Totale IgG + Totale IgM	4	4
	Heterofiele AS + EBNA IgG + VCA IgM	7	7
	VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	25	25
4 testen	VCA-EA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	6	6
	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	25	25
	Heterofiele AS + VCA-EA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	4	4
	VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG + EA IgG	2	3
5 testen	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG + EA IgG	6	5
Totaal		134	134

Gebruikt reagentia

Heterofiele antistoffen

Tabel 6.1.2. Reagentia gebruikt ter bepaling van de heterofiele antistoffen

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>IS/8606</i>	<i>IS/15551</i>
Alere Health	Clearview IM II	51	50
Biokit	Monogen	4	4
bioMérieux	Monoslide test	1	1
ELITechGroup	ELITex Bicolor Mono	1	1
Meridian	Monospot Latex	5	5
Microgen	Infectious Mononucleosis Screening Reagent	1	1
Nal von Minden	Nadal Mononucleosis Test Cassette	1	1
Omega Diagnostics	Avitex IM	1	1
Servibio (verdelers Biognost)	Servitex MNI latex	3	3
Spinreact (verdelers Lameris)	IM Latex	1	1
Totaal		69	68

IgG

Alle 4 bepalingen (beide stalen) van de totale IgG gebeurden met de Enzygnost anti-EBV IgG kit (Siemens).

Alle 18 bepalingen (beide stalen) van de VCA-EA IgG gebeurden met de VIDAS EBV VCA-EA IgG kit (bioMérieux).

Tabel 6.1.3. Reagentia gebruikt voor de bepaling van de VCA EBV IgG

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>IS/8606</i>	<i>IS/15551</i>
Abbott	Architect VCA IgG	25	25
Biognost	Anti-EBV-CA (IgG)	1	1
DiaSorin	Liaison VCA IgG	54	54
	ETI-VCA-G	2	2
Diesse (verdelers International Medical)	Chorus Epstein Barr VCA IgG	4	4
Euroimmun (verdelers Biognost)	Epstein Barr virus capsid antigen (EBV-CA) IgG Elisa	2	2
Genbio (verdelers BMD)	Immunowell EBV VCA IgG	2	2
Meridian	Premier EBV VCA IgG	1	1
Siemens	Immulite EBV VCA IgG	4	4
Techno Genetics	TGS TA EBV VCA IgG	1	1
Totaal		96	96

Tabel 6.1.4. Reagentia gebruikt voor de bepaling van de EBNA EBV IgG

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>IS/8606</i>	<i>IS/15551</i>
Abbott	Architect EBNA IgG	21	21
bioMérieux	VIDAS EBV EBNA IgG	15	15
DiaSorin	Liaison EBNA IgG	32	32
Diesse (verdelers International Medical)	Chorus Epstein Barr EBNA IgG	1	1
Euroimmun (verdelers Biognost)	Epstein Barr virus nuclear antigen (EBNA-1) IgG Elisa	3	3
Genbio (verdelers BMD)	Immunowell EBNA IgG	1	1
Siemens	Immulite EBV EBNA IgG	6	6
Techno Genetics	TGS TA EBV EBNA-1 IgG	1	1
Vircell	Epstein-Barr VirClia EBNA IgG	1	1
Totaal		81	81

Tabel 6.1.5. Reagentia gebruikt voor de bepaling van de EA EBV IgG

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>IS/8606</i>	<i>IS/15551</i>
DiaSorin	Liaison EA IgG	6	6
	ETI-EA-G	1	1
Euroimmun (verdelers Biognost)	Epstein Barr virus early antigen (EBV- EA) IgG Elisa	1	1
Totaal		8	8

IgM

Alle 4 bepalingen (beide stalen) van de totale IgM gebeurden met de Enzygnost anti-EBV IgM II kit (Siemens).

Tabel 6.1.6. Reagentia gebruikt voor de bepaling van de EBV VCA IgM

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>IS/8606</i>	<i>IS/15551</i>
Abbott	Architect VCA IgM	29	29
Biognost	Anti-EBV-CA (IgM)	1	1
bioMérieux	VIDAS EBV VCA IgM	21	21
DiaSorin	Liaison EBV IgM	56	56
Diesse (verdelers International Medical)	Chorus Epstein Barr VCA IgM	4	4
Euroimmun (verdelers Biognost)	Epstein Barr virus capsid antigen (EBV-CA) IgM Elisa	2	2
Genbio (verdelers BMD)	Immunowell EBV VCA IgM	3	3
Meridian	Premier EBV VCA IgM	1	1
Siemens	Immulite EBV VCA IgM	7	7
Techno Genetics	TGS TA EBV VCA IgM	1	1
Vircell	Epstein-Barr VCA VirClia IgM	1	1
Totaal		126	126

Resultaten

Staal IS/8606

Heterofiele antistoffen

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat.

IgG

Alle resultaten voor de totale IgG, VCA IgG, VCA-EA IgG en EBNA IgG waren positief. Voor de EA IgG vonden 7 laboratoria een positief resultaat en één een borderline resultaat.

Voor de VCA-EA IgG, VCA-IgG en EBNA IgG hebben wij, voor de kits waar het aantal deelnemers minimum 6 bedroeg en alle resultaten in dezelfde eenheid uitgedrukt werden, mediaan, minimum en maximum bepaald. U vindt deze gegevens in volgende tabellen.

Tabel 6.1.7. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor VIDAS EBV VCA/EA IgG voor staal IS/8606

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
VIDAS EBV VCA/EA IgG (index)	17	5.05	4.60	5.69	0.21

Tabel 6.1.8. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor VCA IgG voor de meest gebruikte kits voor staal IS/8606.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect VCA IgG (s/co)	25	62.40	55.99	71.03	1.00
Liaison VCA IgG (U/mL) ¹	19	747	536	1112	20

¹ Tevens vermeldden 35 laboratoria: >750 U/mL

Tabel 6.1.9. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor EBNA IgG voor staal IS/8606 voor de meest gebruikte kits.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect EBNA IgG	21	20.89	16.62	25.57	1.00
VIDAS EBV EBNA IgG (index)	14	7.76	6.42	9.78	0.21
Liaison EBNA IgG (U/mL) ¹	7	600	539	600	20
Immulate EBV EBNA IgG (index) ²	5	60.1	41.0	73.2	1.1

¹ Tevens vermeldden 25 laboratoria: >600 U/mL.

² Tevens vermeldde één laboratorium een index van 8.49.

IgM

Alle resultaten voor de totale IgM waren negatief. Voor de VCA IgM bekwamen 123 laboratoria een negatief resultaat, 2 een positief en 1 een borderline. De beide laboratoria die een positief resultaat antwoordden, hebben wellicht het verkeerde vakje aangekruist in de toolkit: hun kwantitatieve resultaten waren immers duidelijk negatieve waarden.

Interpretaties

De meeste laboratoria kozen voor de interpretatie: "Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie".

Een overzicht van de interpretaties wordt in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 6.1.10. Interpretatie voor de EBV-serologie voor staal IS/8606

Interpretatie	N labo's
Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie	127
Serologie suggestief voor een EBV primoinfectie; een bevestiging is nodig door een nieuwe staalafname. ¹	1
Serologie suggestief voor een EBV primoinfectie; een bevestiging is niet nodig. ²	1
Reactivatie van een eerder doorgemaakte EBV infectie daar EBV Early Antigen sterk positief is ³	1
Reactivatie van EBV infectie; EBV PCR aangewezen ⁴	1
Serologie suggestief voor een EBV primoinfectie of een reactivatie van een eerder doorgemaakte EBV infectie; andere onderzoeken CMV IgG en IgM; toxoplasmosis IgG en IgM ⁵	1
Interpretatie onmogelijk gezien enkel heterofiele AS bepaald werden ⁶	2
Totaal	134

¹ Technische resultaten van dit labo: heterofiele As negatief, VCA IgG positief en VCA IgM borderline.

² Technische resultaten van dit labo: VCA IgG, & EBNA IgG positief en VCA IgM negatief.

³ Technische resultaten van dit labo: heterofiele As & totale IgM negatief; VCA IgG, EBNA IgG & EA IgG positief.

⁴ Technische resultaten van dit labo: heterofiele As & totale IgM negatief; VCA IgG, EBNA IgG & EA IgG positief.

⁵ Technische resultaten van dit labo: heterofiele As & VCA IgM negatief; VCA IgG, EBNA IgG & EA IgG positief.

⁶ Technische resultaten van deze labo's: heterofiele As negatief.

De 2 laboratoria met een positief resultaat voor de VCA IgM en het laboratorium met het borderline resultaat voor de EA IgG gaven de interpretatie: "Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie".

Twee laboratoria die de interpretatie "Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie" gaven, vermeldden dat een controlestaal (na respectievelijk 10 en 14 dagen) toch aangewezen zou zijn. Eén laboratorium dat de interpretatie "Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie" gaf, raadde de bepaling van de CMV-serologie aan; een ander raadde de bepaling van de CMV- en Toxoplasma-serologie aan.

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

- het. AS (wel VCA IgG, VCA IgM, EBNA IgG en EA IgG): 1 labo
- VCA IgG (wel het. AS, EBNA IgG, VCA IgM en EA IgG): 1 labo
- het. AS, VCA IgG en VCA IgM (wel EBNA IgG): 1 labo
- het. AS, VCA IgG en EBNA IgG (wel VCA IgM): 1 labo
- het. AS en EBNA IgG (wel VCA IgG en VCA IgM): 1 labo
- VCA IgG en VCA IgM (wel het. AS en EBNA IgG): 1 labo
- EBNA IgG en EA IgG (wel VCA IgG en VCA IgM): 1 labo
- het. AS (wel VCA IgG, EBNA IgG en VCA IgM): 4 labo's
- het. AS (wel VCA/EA IgG, EBNA IgG en VCA IgM): 1 labo
- VCA IgG (wel het. AS, EBNA IgG en VCA IgM): 2 labo's
- VCA/EA IgG (wel het. AS, EBNA IgG en VCA IgM): 1 labo
- EBNA IgG (wel het. AS, VCA IgG en VCA IgM): 7 labo's
- VCA IgG en VCA IgM (wel EBNA IgG): 4 labo's
- VCA-EA IgG en VCA IgM (wel EBNA IgG): 2 labo's
- VCA IgG (wel EBNA IgG en VCA IgM): 1 labo
- VCA IgM (wel VCA-EA IgG en EBNA IgG): 1 labo
- VCA IgM (wel het. As en VCA IgG): 1 labo
- VCA IgM (wel het. As en EBNA IgG): 1 labo
- EBNA IgG (wel VCA IgG en VCA IgM): 6 labo's

Staal IS/15551

Heterofiele antistoffen

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat.

IgG

Alle resultaten voor de totale IgG, VCA-EA IgG en EBNA IgG waren positief. Voor de VCA IgG vonden 94 laboratoria een positief resultaat en twee een negatief; gezien één van beide laboratoria een kwantitatief resultaat verstrekke dat in de positieve range, betreft het hier wellicht een verkeerde keuze in de aflopende lijst in de toolkit. De resultaten voor de EA IgG waren allen negatief.

Voor VCA-EA IgG, VCA-IgG en EBNA IgG hebben wij, voor de kits waar het aantal deelnemers minimum 6 bedroeg en alle resultaten in dezelfde eenheid uitgedrukt werden, mediaan, minimum en maximum bepaald. U vindt deze gegevens in volgende tabellen..

Tabel 6.1.11. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor VIDAS EBV VCA/EA IgG voor staal IS/15551.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
VIDAS EBV VCA/EA IgG (index)	17	3.98	3.42	4.86	0.21

Tabel 6.1.12. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor VCA IgG voor de meest gebruikte kits voor staal IS/15551.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect VCA IgG (s/co)	25	48.75	41.23	57.18	1.00
Liaison VCA IgG (U/mL) ¹	52	508	331	665	20

¹ Tevens vermeldden twee laboratoria een resultaat >750 U/mL

Tabel 6.1.13. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor EBNA IgG voor staal IS/15551 voor de meest gebruikte kits..

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect EBNA IgG	21	13.60	10.38	16.40	1.00
VIDAS EBV EBNA IgG (index)	14	4.61	3.78	5.37	0.21
Liaison EBNA IgG (U/mL) ¹	31	96	70	121	20
Immulite EBV EBNA IgG (index) ²	5	51.0	33.1	62.3	1.1

¹ T evens vermeldde één laboratorium een resultaat >600 U/mL.

² Tevens vermeldde één laboratorium een index van 4.02

IgM

Alle resultaten voor de totale IgM waren negatief. Voor de VCA IgM bekwamen 125 laboratoria een negatief resultaat en 1 een positief; gezien het kwantitatieve resultaat duidelijk in de negatieve range ligt (<10 AU/mL) en het laboratorium als interpretatie “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie” antwoordde, betreft het wellicht een verkeerde keuze in de aflopende lijst in de toolkit..

Interpretaties

De meeste laboratoria kozen voor de interpretatie: “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie”.

Een overzicht van de interpretaties wordt in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 6.1.14. Interpretatie voor de EBV-serologie voor staal IS/15551

Interpretatie	N labo's
Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie	131
Interpretatie onmogelijk gezien enkel heterofiele AS bepaald werden ¹	2
Negatieve EBV serologie ²	1
Totaal	134

¹ Technische resultaten van deze labo's: heterofiele As negatief..

² Technische resultaten van dit labo: heterofiele As, VCA IgG & VCA IgM negatief.

Het laboratorium met een positief resultaat voor de VCA IgM en het tweede laboratorium met het negatief resultaat voor de VCA IgG gaven de interpretatie: “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie”.

Eén laboratorium dat de interpretatie “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie” gaf, vermeldde dat een controlestaal (na 10 dagen) toch aangewezen zou zijn. Eén laboratorium dat de interpretatie “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie” gaf, raadde de bepaling van de CMV-serologie aan; een ander raadde de bepaling van de CMV- en Toxoplasma-serologie aan.

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

- het. AS (wel VCA IgG, VCA IgM, EBNA IgG en EA IgG):	1 labo
- EBNA IgG (wel het. AS, VCA IgG, VCA IgM en EA IgG):	1 labo
- het. AS, VCA IgG en VCA IgM (wel EBNA IgG):	1 labo
- het. AS en EBNA IgG (wel VCA IgG en VCA IgM):	3 labo's
- VCA IgG en VCA IgM (wel het. AS en EBNA IgG):	1 labo
- EBNA IgG en EA IgG (wel VCA IgG en VCA IgM):	1 labo
- het. AS en VCA IgG (wel EBNA IgG en VCA IgM):	1 labo
- het. AS (wel VCA IgG, EBNA IgG en VCA IgM):	4 labo's
- het. AS (wel VCA/EA IgG, EBNA IgG en VCA IgM):	1 labo
- VCA IgG (wel het. AS, EBNA IgG en VCA IgM):	1 labo
- VCA/EA IgG (wel het. AS, EBNA IgG en VCA IgM):	1 labo
- EBNA IgG (wel het. AS, VCA IgG en VCA IgM):	6 labo's
- VCA IgG en VCA IgM (wel EBNA IgG):	4 labo's
- VCA-EA IgG en VCA IgM (wel EBNA IgG):	2 labo's
- het. AS (wel VCA IgG en VCA IgM):	1 labo
- VCA IgM (wel het. As en VCA IgG):	1 labo
- VCA IgM (wel het. As en EBNA IgG):	1 labo
- EBNA IgG (wel VCA IgG en VCA IgM):	6 labo's

Commentaar op de enquête

Voor het commentaar verwijzen wij naar voorgaande enquêtes. De laatste 3 EBV-enquêtes waren 2011/2, 2013/3 en 2015/3.

6.2 Syfilis

De stalen

Er waren 2 gelyofiliseerde plasmamonsters, IS/15552 en IS/15554 waarop antistoffen tegen syfilis bepaald dienden te worden. Onder staalnummer IS/15554 werden echter verschillende stalen verstuurd naar de laboratoria met paar en onpaar erkenningsnummer.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

IS/15552: Jonge man van 28 jaar komt op de consultatie bij huisarts met vage klachten (moe, malaise, myalgie) en een zeer discrete maculaire rash op zijn romp die hijzelf niet had opgemerkt. Eveneens is de rash merkbaar op handen en voetzolen. Hij heeft verschillende losse seksuele contacten. Hij past vaak op zijn petekindje dat ongeveer 3 weken geleden een virale infectie doormaakte.

IS/15554: Staal afgenomen op een jongerenbijeenkomst waar de deelnemers de gelegenheid wordt geboden zich anoniem te laten testen op SOI.

De verwachte interpretaties waren:

IS/15552: Interpretatie: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Behandeling aangewezen.

IS/15554, pare labo's: Interpretatie: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Behandeling aangewezen.

IS/15554, onpare labo's: Interpretatie: Geen antilichamen detecteerbaar.

De deelnemers

In het totaal hebben 140 laboratoria deelgenomen: 139 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria en 1 firmalaboratorium (met paar erkenningsnummer). Dit laatste werd niet in de verdere verwerking opgenomen en gebruikte volgende technieken: Recomline Treponema IgG en Recomline Treponema IgM (voor beide stalen) (alle kits: Mikrogen (verdelers Euribel)); alle resultaten waren positief.

Op staal IS/15552 voerden de laboratoria 314 testen uit, met name 189 treponemale testen (TT) (179 totale AS, 5 IgG en 5 IgM) en 125 niet-treponemale testen (NTT).

13 laboratoria voerden 1 test uit, 85 laboratoria voerden 2 testen uit, 35 laboratoria 3 testen, 4 laboratoria 4 testen en 2 laboratoria 5 testen.

Op staal IS/15554 voerden de 82 pare laboratoria 186 testen uit, met name 112 treponemale testen (104 totale AS, 4 IgG en 4 IgM) en 74 niet-treponemale testen.

9 laboratoria voerden 1 test uit, 49 laboratoria voerden 2 testen uit, 19 laboratoria 3 testen, 3 laboratoria 4 testen en 2 laboratoria 5 testen.

Op staal IS/15554 voerden de 57 onpare laboratoria 115 testen uit, met name 72 treponemale testen (70 totale AS, 1 IgG en 1 IgM) en 43 niet-treponemale testen.

12 laboratoria voerden 1 test uit, 33 laboratoria voerden 2 testen uit, 11 laboratoria 3 testen en 1 laboratorium 4 testen.

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

Tabel 6.2.1. Overzicht van het type en combinaties van de gebruikte testen (aantal laboratoria).

<i>N testen</i>	<i>Type test</i>	<i>IS/15552</i>	<i>IS/15554 (pare labo's)</i>	<i>IS/15554 (onpare labo's)</i>
1 test uitgevoerd	1 x treponemaal	13	9	12
2 testen uitgevoerd	1 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal	82	49	30
	2 x treponemaal	3	-	3
3 testen uitgevoerd	2 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal	35	19	11
4 testen uitgevoerd	3 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal	2	2	-
	2 x treponemaal + 2 x niet-treponemaal	2	1	1
5 testen uitgevoerd	4 x treponemaal + 1 x niet-treponemaal	2	2	-
Totaal		139	82	57

Tabel 6.2.2. Samenvatting van het type en combinaties van de gebruikte testen (aantal laboratoria)..

<i>Type test</i>	<i>IS/15552</i>	<i>IS/15554 (pare labo's)</i>	<i>IS/15554 (onpare labo's)</i>
Eén test: treponemaal	13	9	12
Combinatie treponemaal + niet-treponemaal	123	73	42
Combinatie enkel treponemaal	3	-	3
Totaal	139	82	57

Gebruikte reagentia

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

Tabel 6.2.3. Reagentia gebruikt in de Syfilis-serologie EKE 2018/2

<i>Fabrikant</i>	<i>Reagens</i>	<i>IS/15552</i>	<i>IS/15554 (pare labo's)</i>	<i>IS/15554 (onpare labo's)</i>
Alldiag	VDRL Check/RPR	1	1	-
Becton Dickinson	Macro-Vue RPR Card Test	17	13	4
	VDRL Cardioliipin Ag	3	1	2
Biokit	RPR-Reditest	30	17	12
bioMérieux	RPR-nosticon II	28	19	6
	Trepo-Spot IF	1	1	-
BioRad	RPR100	5	3	2
Diagast	SypalCB	1	-	1
Elitech	RPR-VDRL Carbon	1	-	1
Omega Diagnostics (verdelers International Medical)	Immutrep RPR	10	7	3
	Immutrep Carbon antigen	1	-	1
Plasmatec (verdelers Forlab)	RPR Test kit	5	2	1
Roche	RPR Reagent kit	1	-	-
Spinreact	RPR Carbon	21	10	10
Totaal NTT		125	74	43
Treponemale testen				
Abbott	Architect Syphilis TP	33	17	16
	Alinity i Syphilis TP	2	1	1
Alldiag	TPHA Check	1	1	-
Axis Shield (verdelers Lucron)	Microsyph TPHA	5	1	4
Biokit	Syphagen TPHA	2	1	1
BioRad	Syphilis EIA TAB II	1	-	1
DiaSorin	Liaison Treponema Screen	34	22	12
Diesse (verdelers International Medical)	Chorus Syphilis screen recombinant	5	4	1
	Chorus Treponema IgG	1	1	-
	Chorus Treponema IgM	1	1	-
	Enzywell Syphilis screen recombinant	1	-	1
Euroimmun (verdelers Biognost)	WB Treponema pallidum IgG	1	-	1
	Treponema pallidum FTA-Abs IgG	1	1	-
	Treponema pallidum FTA-Abs IgM	1	1	-
Fujirebio (verdelers Lameris)	Serodia TPPA	40	24	12
	Inno-Lia Syphilis Score	2	-	2
	Lumipulse TP-N	1	1	-
Mikrogen (verdelers Euribel)	RecomLine Treponema IgG	1	1	-
	RecomLine Treponema IgM	2	1	1
Newmarket Biomedical	Newbio-PK TPH	2	1	1
Ortho Clinical Diagnostics	Vitros Immunodiagnosics Products Syphilis TPA	3	2	1
Oxoïd	TPHA test	1	1	-
Roche	Elecsys syphilis	17	11	6
	Cobas syphilis	14	8	6
	Modular syphilis	1	1	-
	TPLA Reagent kit	1	1	-
Siemens	Immulate 2000 Syphilis screen	5	1	4
	ADVIA Centaur Syph	4	3	1
	Cellognost Syphilis H	4	3	-
	Combipack			
Viramed	Virablot Treponema IgG	1	1	-

	Virablot Treponema IgM	1	1	-
Totaal TT		189	112	72
Totaal		314	186	115

Resultaten

Staal Ag/15552

Niet-treponemale testen

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de resultaten.

Tabel 6.2.4 Resultaten voor de niet-treponemale testen voor staal IS/15552

Resultaat	N labo's
Positief ¹	88
Positief/borderline ²	1
Borderline	9
Negatief	25
Totaal	123

¹ Eén laboratorium bekwam positieve resultaten met de beide kits die het gebruikte.

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

De negatieve resultaten werden bekomen met negen verschillende kits; met al deze kits werden eveneens positieve resultaten bekomen; met vijf ervan werden ook borderline resultaten bekomen. In een aantal gevallen is er een overlap in de kwantitatieve resultaten tussen de verschillende kwalitatieve interpretaties.

Nog drie andere kits leverden een borderline resultaat op (voor elk van deze 3 betrof het de enige gebruiker van de kit).

De kits waarbij overlaps vastgesteld werden betreffen:

- Immutrep RPR
 - o Negatief: 0 → 1/2
 - o Borderline: 1/4
 - o Positief: 1/1 → 1/4
- RPR Carbon
 - o Negatief: 0 → 1/4
 - o Borderline: 1/1
 - o Positief: 1/2 → 1/64
- RPR nosticon II
 - o Negatief: 0 → 1/1
 - o Borderline: 1/1 → 1/2
 - o Positief: 1/1 → 1/8

Voor de kits met minimum 6 gebruikers die het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 6.2.5. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor de niet-treponemale testen voor staal IS/15552 voor de meest gebruikte kits.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Macro-Vue RPR Card Test (titer)	16	1/4	1/1	1/16	Pos. resultaat in « test well »
RPR Reditest (titer) ¹	28	1/2	1/1	1/8	Pos. resultaat in « test well »
RPR-nosticon II (titer) ²	24	1/2	1/1	1/320	Pos. resultaat in « test well »
Immutrep RPR (titer) ³	8	1/2	1/1	1/4	Pos. resultaat in « test well »
RPR carbon Spinreact (titer) ³	15	1/2	1/1	1/64	Pos. resultaat in « test well »

¹ Tevens antwoordde één laboratorium een antwoord "0" en een ander laboratorium <1/2.

² Tevens antwoordden drie laboratoria een antwoord "0".

³ Tevens antwoordde één laboratorium een antwoord "0".

⁴ Tevens antwoordde één laboratorium een antwoord "0".

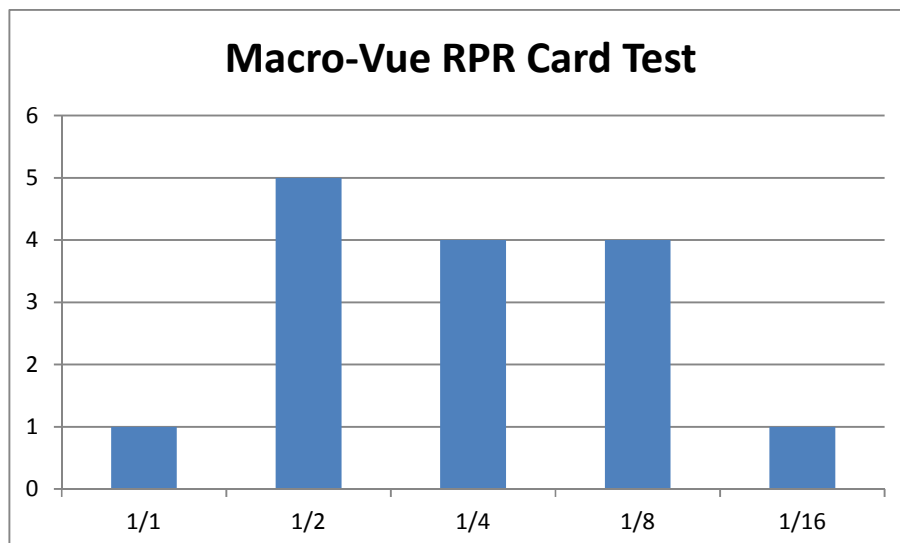
De individuele resultaten van de andere kits (voor zover de laboratoria kwantitatieve resultaten geantwoord hebben):

- VDRLCheck/RPR: 1/1 (titer)
- VDRL Cardioliipin Ag: 0, 1/2, 1/8 (titer)
- Trepospot IF 1/200 (titer)
- RPR 100: 0, 0, 1/1, 1/2, 1/4 (titer)
- RPR-VDRL Carbon: 4 (index)
- Immutrep Carbon Antigen: 1/2 (titer)
- Plasmatec RPR test kit: 1/1, 1/2, 1/2, 1/4, 1/16 (titer)
- RPR Reagent kit: 1/8 (titer)

Onderstaande figuren geven de verdeling van deze titers weer per kit

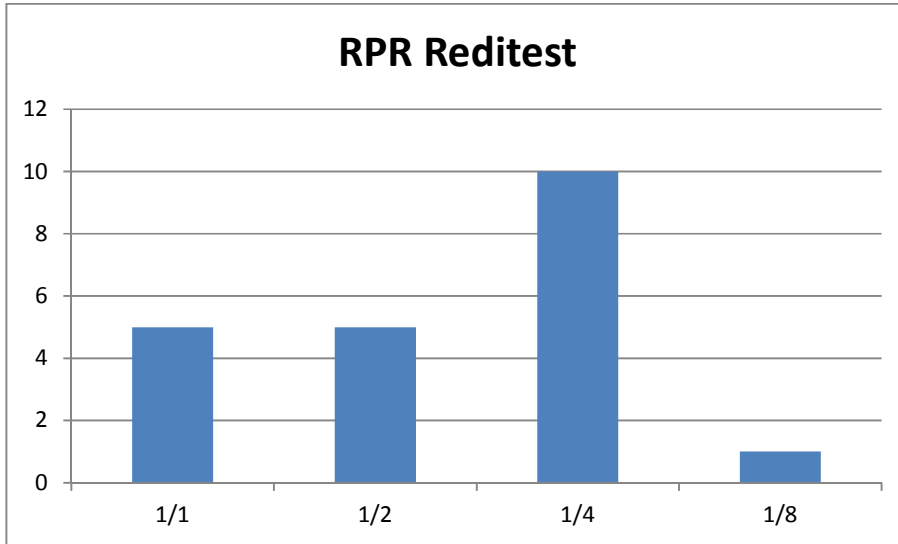
1. Macro-Vue RPR Card Test (Becton Dickinson)

N = 16 mean = 1/4 min = 1/1 max = 1/16



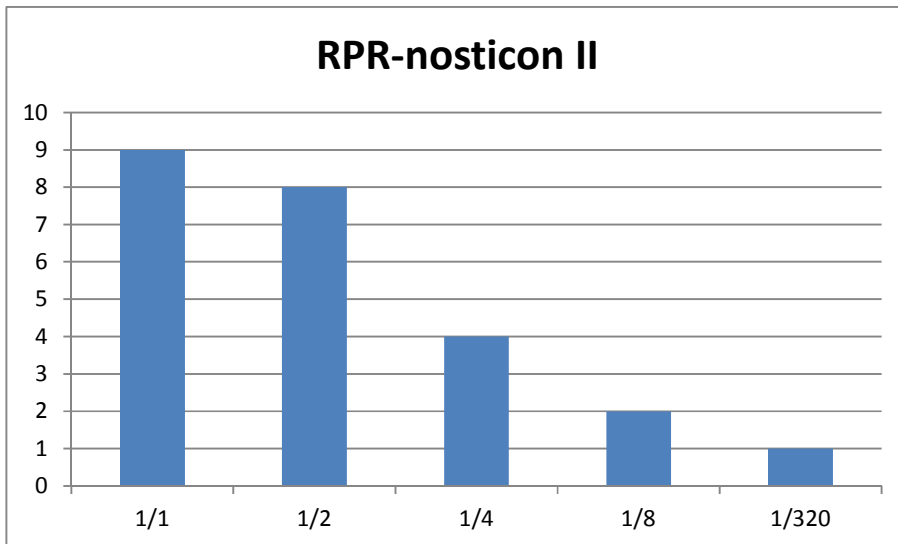
2. RPR Reditest (Biokit)

N = 28 mean = 1/2 min = 1/11 max = 1/8



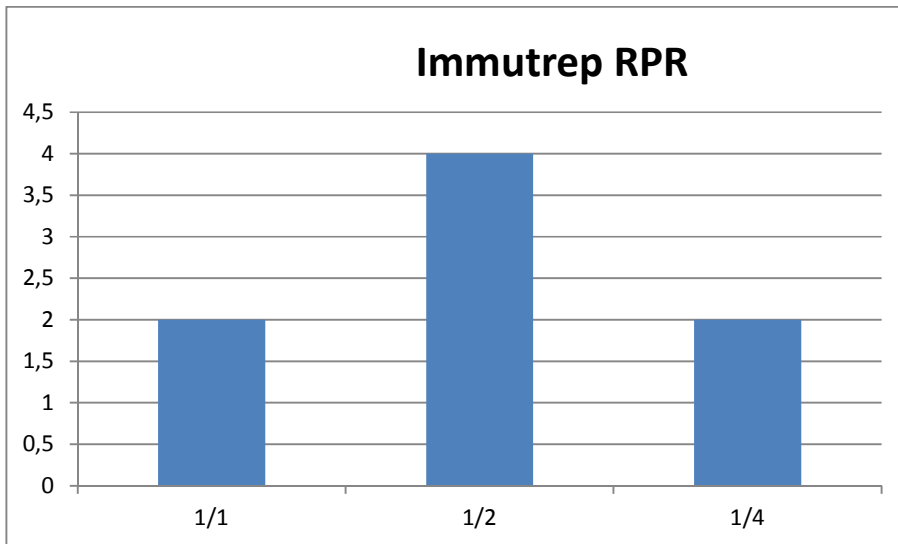
3. RPR Nosticon (bioMérieux)

N = 24 mean = 1/2 min = 1/1 max = 1/8



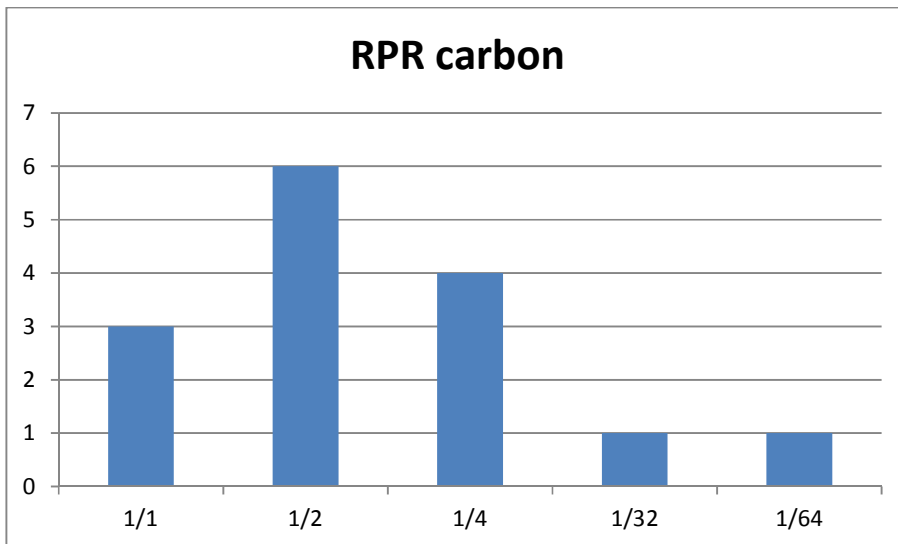
4. Immutrep RPR (Omega Diagnostics)

N = 8 mean = 1/2 min = 1/1 max = 1/4



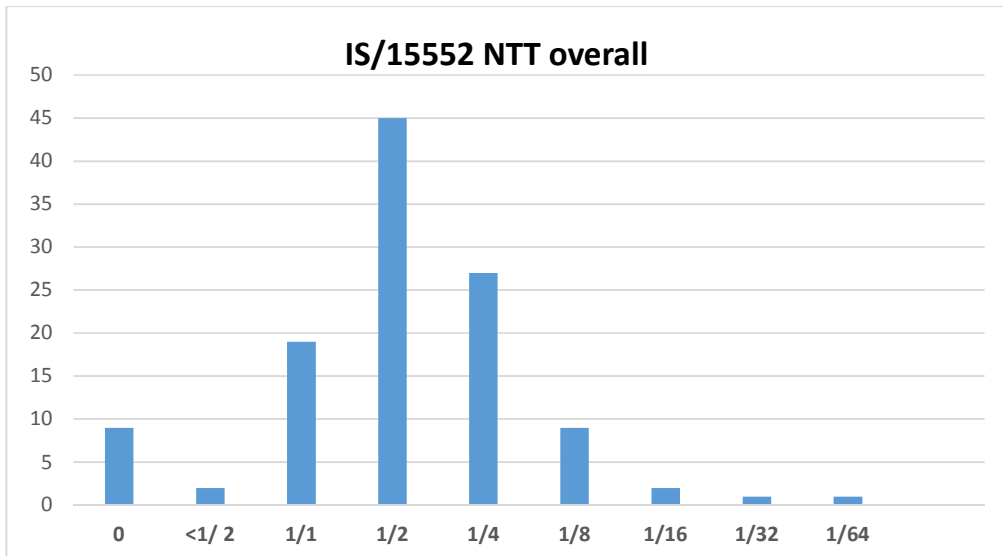
5. RPR (Carbon)

N = 15 mean = 1/2 min = 1/1 max = 1/64



6. Overall

N = 113



Treponemale testen

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

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de resultaten.

Tabel 6.2.6. Resultaten voor de totale treponemale testen voor staal IS/15552.

<i>Resultaat</i>	<i>N labo's</i>
Positief ¹	134
Positief/borderline ²	2
Positief/negatief ²	1
Borderline	1
Negatief	1
Totaal	139

¹ 37 laboratoria bekwamen positieve resultaten met de beide kits die ze gebruikten.

² Drie laboratoria bekwamen verschillende resultaten met de beide kits die ze gebruikten.

De negatieve resultaten werden bekomen met twee verschillende kits; met beide kits werden eveneens positieve resultaten bekomen; met één ervan werden ook borderline resultaten bekomen. Nog een andere kit leverde borderline en positieve resultaten op.

In alle gevallen is er een overlap in de kwantitatieve resultaten tussen de verschillende kwalitatieve interpretaties.

Voor de kits met minimum 6 gebruikers die het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 6.2.7. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor de treponemale testen voor staal IS/15552 voor de meest gebruikte kits.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect Syphilis TP (index)	33	14.74	10.37	16.78	1.00
Liaison Treponema Screen (index)	34	17.1	8.6	45.0	1.1 (0.9 – 1.1 = borderline)
Serodia-TPPA (titer)	40	320	2	5120	Pos. resultaat in « test well »
Cobas syphilis (index)	13	22.70	19.69	25.4	1.00
Elecsys syphilis (index)	17	22.36	15.88	25.10	1.00

b) Resultaten van de testen die de IgG bepalen.

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat.

c) Resultaten van de testen die de IgM bepalen.

Eén laboratorium bekwam een positief resultaat, drie een borderline en één een negatief.

Interpretaties

Een overzicht van de klinische interpretaties wordt in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 6.2.8. Interpretatie voor staal IS/15552 (syfilis).

Interpretatie	Aantal
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Behandeling aangewezen.	57
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.	71
Serologie suggestief voor een behandelde syfilis (serologisch litteken). Een latente laattijdige syfilis met negatieve VDRL of een recente primo-infectie kunnen echter niet uitgesloten worden. Te confronteren met de anamnese, de kliniek en vroegere serologiën. Controleserologie de binnen 15 dagen aangewezen. ¹	1
Combinatie klinisch beeld en serologie: secundair stadium syfilis - behandeling noodzakelijk. ²	1
Staal wordt doorgestuurd ter confirmatie naar het referentielab. Zwak positieve non-treponemale test. ³	1
VDRL en RPR moeten uitgevoerd worden om een interpretatie mogelijk te maken(doorstuuranalyse) ⁴	1
Aanwezigheid van antilichamen. Op basis van deze resultaten wordt de donor verwijderd. ⁵	1

Bijkomend onderzoek vereist voor confirmatie (RPR, TPPA, LIA), geen interpretatie op basis van dit screeningresultaat. ⁶	1
Doorstuur naar referentielaboratorium voor confirmatie via Western Blot. ⁶	1
Staal wordt in routine doorgestuurd voor specifieke testen RPR. ⁶	1
Aanwezigheid van antilichamen. Een klinisch en biologisch bilan moet bepaald worden. ⁶	1
Wij voeren in routine de RPR niet uit. Afhankelijk van het resultaat gaat het over een acute infectie of doorgemaakte infectie. ⁶	1
Enkel TPPA wordt op onze site nog uitgevoerd. Geen interpretatie mogelijk op basis van 1 test. ⁶	1
Totaal	139

¹ Technische resultaten: 2 TT positief, NTT negatief.

² Technische resultaten: TT& NTT positief.

³ Technische resultaten: TT& NTT positief.

⁴ Technische resultaten: TT& NTT positief.

⁵ Technische resultaten: 2 TT positief, geen NTT uitgevoerd.

⁶ Technische resultaten van al deze labo's: TT positief, geen NTT uitgevoerd.

Interpretaties gegeven door de laboratoria die afwijkende technische resultaten bekwamen

- NTT en totale TT negatief, 2^e totale TT positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT en totale TT negatief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT negatief en 2 totale TT positief:

1 labo: **Serologie** suggestief voor een behandelde syfilis (**serologisch litteken**). **Een latente laattijdige syfilis met negatieve VDRL of een recente primo-infectie kunnen echter niet uitgesloten worden. Te confronteren met de anamnese, de kliniek en vroegere serologiën. Controle-serologie de binnen 15 dagen aangewezen.**

6 labo's: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT negatief en totale TT positief:

14 labo's: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek

2 labo's: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Behandeling aangewezen.

IgM negatief, NTT, totale TT & IgG positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT en totale TT borderline, 2e totale TT positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT en IgM borderline, 2 totale TT & IgG positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT en IgM borderline, totale TT & IgG positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT en totale TT borderline:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

IgM borderline, NTT, 2 totale TT & IgG positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Behandeling aangewezen.

- NTT borderline, 2e NTT en 2 totale TT positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT borderline, 2 totale TT positief:

1 labo: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

- NTT borderline, totale TT positief:

4 labo's: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek.

Uitvoering in routine

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

NTT (wel 2 ^e NTT, totale TT en IgM):	1 labo
totale TT (wel 2 ^e totale TT en NTT):	4 labo's
totale TT (wel NTT):	1 labo

Staal IS/15554, pare laboratoria

Niet-treponemale testen

72 laboratoria bekwamen een positief resultaat (het laboratorium dat twee methoden gebruikte bekwam met beide een positief resultaat) en één laboratorium bekwam een borderline resultaat.

Voor de kits met minimum 6 gebruikers die het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 6.2.9. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor de niet-treponemale testen voor staal IS/15554 (pare laboratoria) voor de meest gebruikte kits.

<i>Kit (eenheid)</i>	<i>N labo's</i>	<i>Mediaan</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Cut-off voor positiviteit</i>
Macro-Vue RPR Card Test (titer)	12	1/16	1/4	1/32	Pos. resultaat in « test well »
RPR Reditest (titer)	17	1/16	1/1	1/64	Pos. resultaat in « test well »
RPR-nosticon II (titer)	19	1/4	1/2	1/8	Pos. resultaat in « test well »
RPR carbon Spinreact (titer)	10	1/8 – 1/16	1/2	1/16	Pos. resultaat in « test well »

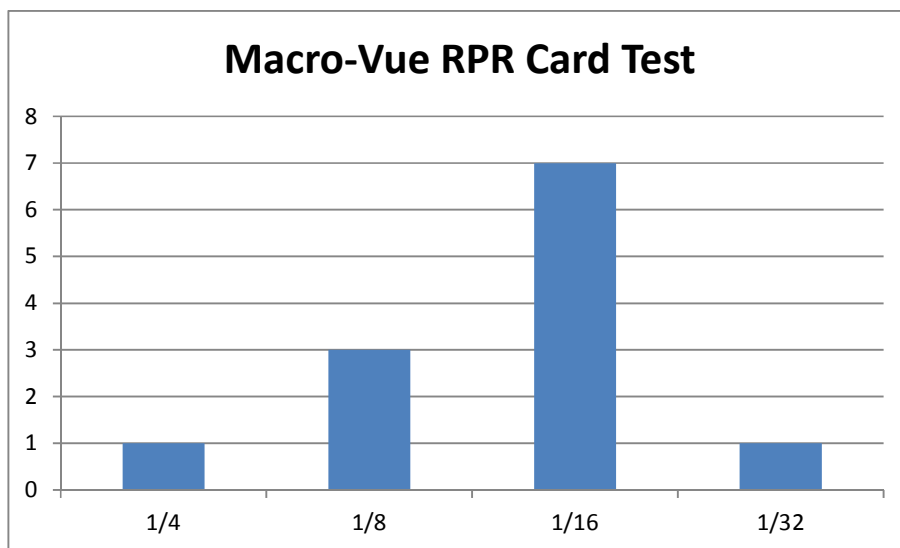
De individuele resultaten van de andere kits (voor zover de laboratoria kwantitatieve resultaten geantwoord hebben):

- VDRLCheck/RPR: 1/32 (titer)
- VDRL Cardioliipin Ag: 1/8 (titer)
- Trepospot IF 1/800 (titer)
- RPR 100: 1/4, 1/4, 1/4 (titer)
- Plasmatec RPR test kit: 1/8, 1/8 (titer)

Onderstaande figuren geven de verdeling van deze titers weer per kit

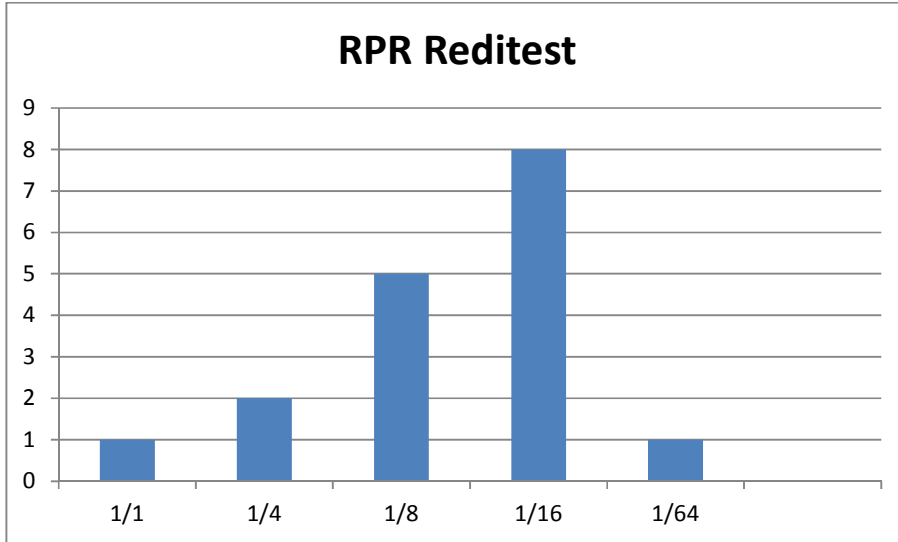
1. Macro-Vue RPR Card Test (Becton Dickinson)

N = 12 mean = 1/16 min = 1/4 max = 1/32



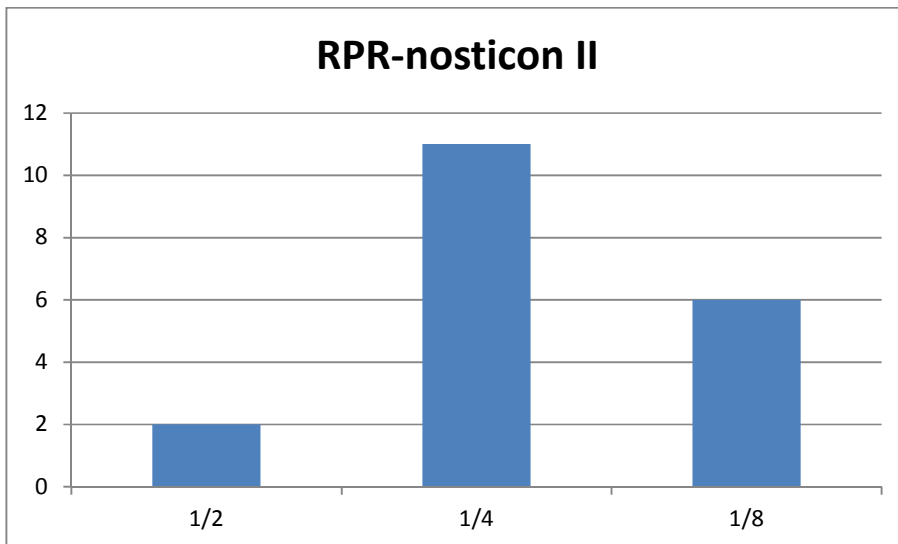
2. RPR Reditest (Biokit)

N = 17 mean = 1/16 min = 1/1 max = 1/64



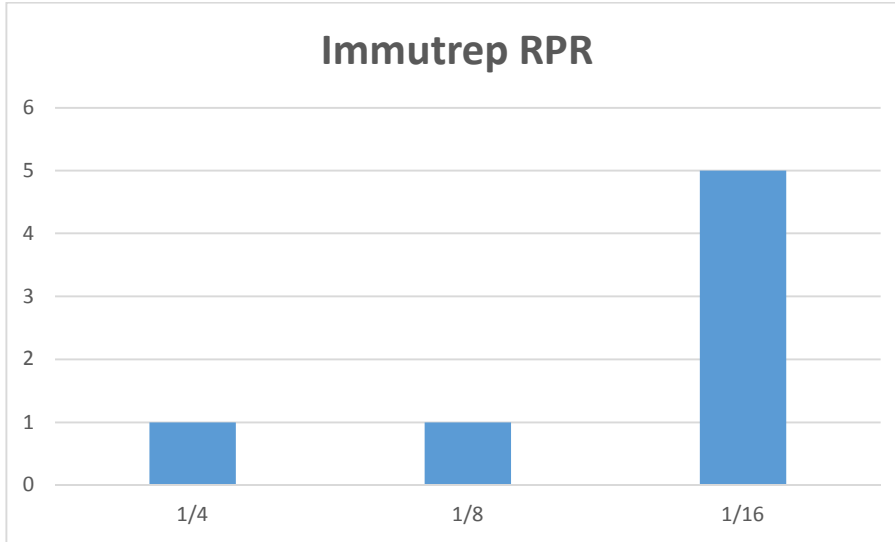
3. RPR Nosticon (bioMérieux)

N = 19 mean = 1/4 min = 1/2 max = 1/8



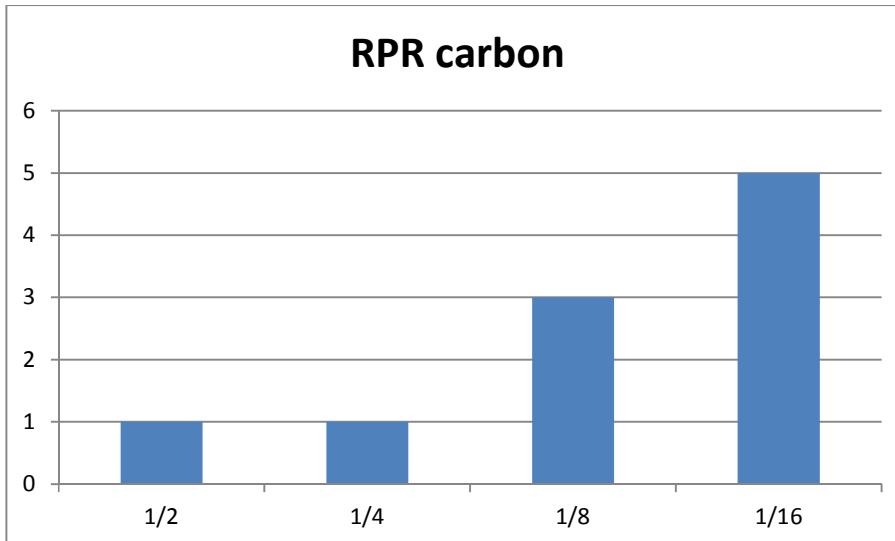
4. Immutrep RPR (Omega Diagnostics)

N = 7 mean = 1/16 min = 1/4 max = 1/16



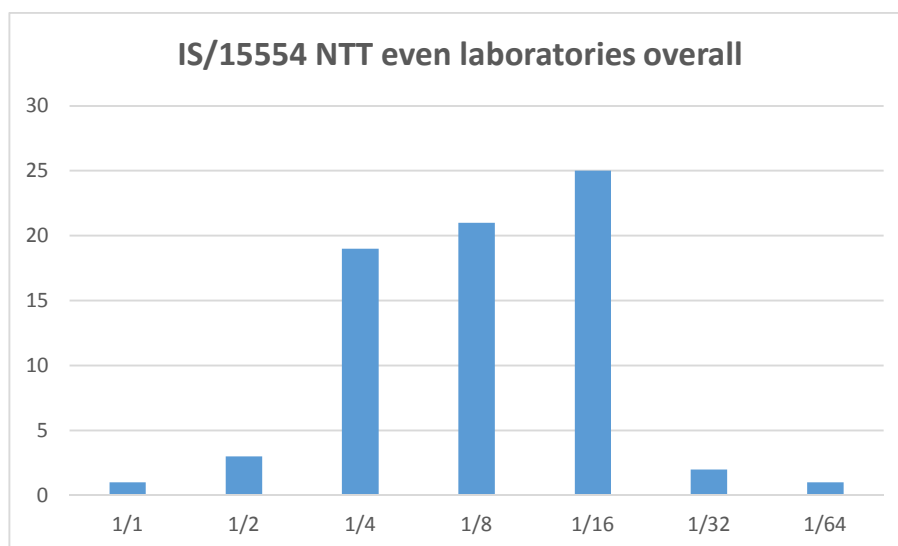
5. RPR (Carbon)

N = 10 mean = 1/8 - 1/16 min = 1/2 max = 1/16



6. Overall

N = 72



Treponemale testen

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

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat met alle gebruikte kits.

Voor de kits met minimum 6 gebruikers die het kwantitatief resultaat geantwoord hebben, hebben we mediaan, minimum en maximum berekend. Deze resultaten worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 6.2.10. Mediaan, minimum en maximum bekomen voor de treponemale testen voor staal IS/15554 (pare laboratoria) voor de meest gebruikte kits.

Kit (eenheid)	N labo's	Mediaan	Minimum	Maximum	Cut-off voor positiviteit
Architect Syphilis TP (index)	17	22.10	16.65	24.00	1.00
Liaison Treponema Screen (index)	22	38.5	21.0	49.3	1.1 (0.9 – 1.1 = borderline)
Serodia-TPPA (titer) ¹	22	1/2560 – 1/5120	1/16	1/20480	Pos. resultaat in « test well »
Cobas syphilis (index)	8	114.6	104.9	123.3	1.00
Elecsys syphilis (index)	11	111.3	88.24	128.1	1.00

¹ Tevens antwoordde één labo een titer >1/10240 en één labo een resultaat van 81920 pg/mL.

b) Resultaten van de testen die de IgG bepalen.

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat.

c) Resultaten van de testen die de IgM bepalen.

Drie laboratoria bekwamen een positief en één een negatief resultaat.

Interpretaties

Een overzicht van de klinische interpretaties wordt in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 6.2.11. Interpretatie voor staal IS/15554 (pare laboratoria)

<i>Interpretatie</i>	<i>Aantal</i>
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Behandeling aangewezen.	62
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek. ¹	10
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis gezien de lage RPR titer. ²	1
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor ofwel een recente infectie ofwel een syfilis opgelopen in het verleden ofwel een behandelde syfilis, ofwel een niet venerische treponematose. Te bevestigen via het dossier, de vroegere behandeling en de kliniek. Serologie te controleren binnen 2-3 weken om recente besmetting te elimineren. ³	1
Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Geen vroegere serologie gekend in ons laboratorium, te interpreteren in functie van de klinische context. ⁴	1
Staal wordt doorgestuurd ter confirmatie naar het referentielab. Zwak positieve non-treponemale test. Te correleren met kliniek, patiënt bevragen. ⁵	1
VDRL uitvoeren voor interpretatie. Te confronteren met het klinisch onderzoek. ⁶	1
Wij voeren in routine de RPR niet uit. Afhankelijk van het resultaat gaat het over een acute infectie of doorgemaakte infectie. ⁶	1
Bijkomend onderzoek vereist voor confirmatie (RPR, TPPA, LIA), geen interpretatie op basis van dit screeningresultaat. ⁶	1
Enkel TPPA wordt in onze site nog uitgevoerd. Geen interpretatie mogelijk op basis van 1 test. ⁶	1
VDRL en RPR moeten uitgevoerd worden om een interpretatie mogelijk te maken(doorstuuranalyse). ⁶	1
Doorstuur naar referentielaboratorium voor confirmatie via Western Blot. ⁶	1
Totaal	82

¹ Technische resultaten:

1 labo: IgM negatief, totale TT, NTT & IgG positief.

4 labo's: 2 totale TT & NTT positief.

3 labo's: totale TT & NTT positief.

2 labo's: totale TT positief.

² Technische resultaten: totale TT & NTT positief.

³ Technische resultaten: 2 totale TT & NTT positief.

⁴ Technische resultaten: 2 totale TT & NTT positief.

⁵ Technische resultaten: totale TT positief, NTT borderline.

⁶ Technische resultaten: TT positief, geen NTT uitgevoerd.

Uitvoering in routine

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

- totale TT (wel 2^e totale TT en NTT): 2 labo's

Staal IS/15554, pare laboratoria

Niet-treponemale testen

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat (het laboratorium dat twee methoden gebruikte bekwam met beide een negatief resultaat).

Treponemale testen

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

Interpretaties

Alle laboratoria kozen voor "Geen antilichamen detecteerbaar."

Uitvoering in routine

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

- NTT (wel 2^e NTT, totale TT en IgM): 1 labo
- NTT en totale TT (wel 2^e totale TT en NTT): 7 labo's
- IgG (wel totale TT en NTT): 1 labo
- NTT (wel totale TT): 5 labo's
- totale TT (wel NTT): 1 labo
- totale TT (wel 2^e totale TT): 2 labo's

Commentaar

Voor staal IS/15552 werd de TT door nagenoeg alle labo's als positief gerapporteerd maar werd een grote variatie vastgesteld voor de NTT resultaten. De mediaan van alle gerapporteerde NTT titers (RPR en VDRL) is laag en bedraagt ½. Als gevolg van de spreiding rond dit resultaat, werd door ongeveer **20% (25/123) van de labo's een vals negatief resultaat gerapporteerd**. De kits die een negatief resultaat gaven voor dit staal, werden echter wel positief bevonden in andere labo's. **Opvallend is ook dat er sommige labo's andere 'cutoffs' gebruiken voor interpretatie hoewel dezelfde kit gebruikt wordt. Er wordt aangeraden de instructies van de kit na te kijken.** Onder 6.2.4.1.1. is een grafische weergave van de NTT resultaten terug te vinden. Er wordt aangeraden dat indien uw resultaat zich aan de uiteinden van deze curve bevindt, u het staal heranalyseert. Deze resultaten benadrukken nogmaals het belang van interlaboratorium verschillen, niet enkel door verschil in gebruikte kit maar ook door het verschil in uitvoerder. Dit laatste is ook van toepassing binnen 1 labo en frequente interpersonele vergelijking is noodzakelijk om de resultaten te 'tunen'. Het is ook aangewezen stalen van één patiënt in eenzelfde run te analyseren om tot correcte conclusies te kunnen komen over de serologische evolutie en de klinische implicaties ervan. Men dient ook steeds bedacht te zijn op een mogelijks prozone-effect (vooral bij primaire en secundaire syfilis) waarbij men foutief lage of negatieve titers bekomt ten gevolge van een onevenwicht tussen zeer hoge antilichaam concentraties en de hoeveelheid antigenen.

Als gevolg van deze variatie in NTT resultaten, stellen we vast dat de interpretatie ook verschillend is. De meerderheid van de labo's antwoordde *'Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een laat stadium van infectie, doorgemaakte of behandelde syfilis, of, minder waarschijnlijk, een erg vroege infectie van 1 à 3 weken voordien. Te toetsen aan dossier, voorgaande therapie of kliniek'* (code 2). **Het correcte antwoord is echter 'Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie. Behandeling aangewezen' (code 1).**

Indien er een negatieve NTT/positieve TT werd bekomen, sluit dit meer aan bij code 2, gezien men in deze gevallen een negatieve NTT verwacht. Allicht werd er door de lage NTT titers ook vaak voor code 2 gekozen. Titers bereiken een piek tussen 1 en 2 jaar na infectie (indien onbehandeld) en blijven positief met lage of negatieve (hoewel zeldzaam) titers in het laat latente of tertiaire stadium van infectie (1). Ook na behandeling dalen de NTT titers en worden ze negatief afhankelijk van in welk stadium de patiënt behandeld werd. In deze casus betreft het inderdaad een lage NTT titer, echter werd er ook klinische informatie meegegeven die suggestief is voor een secundaire en dus actieve syfilis infectie. Bij een secundaire syfilis is de gevoeligheid van RPR en VDRL hoog (Tabel 1). **Code 1 was hier het correcte antwoord gezien de klinische context. We benadrukken dat serologische resultaten voor syfilis steeds moeten geïnterpreteerd in functie van de klinische verschijnselen.**

Tabel 1: Performantie van NTT en TT in de verschillende stadia van syfilis infectie (1)

Test	Sensitivity (%)				Specificity (%)
	Stage of syphilis infection				
	Primary	Secondary	Latent	Tertiary	
FTA-Abs	98 (93–100)	100	100	96	99
TPHA/PA	82 (69–90)	100	100	94	99
RPR	86 (81–100)	100	80 (53–100)	73 (36–96)	98
VDRL	80 (74–87)	100	80 (71–100)	71 (37–94)	98

FTA-Abs, fluorescent treponemal antibody absorption; RPR, rapid plasma reagin; TPHA, *T. pallidum* haemagglutination assay; TPPA, *T. pallidum* passive particle agglutination assay; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

Voor staal IS/15554 (pare) rapporteerden alle laboratoria correcte analytische resultaten, zijnde een positieve NTT en positieve TT. Desondanks dat de NTT titer hier iets hoger lag dan in staal IS/15552 interpreteerden 10/72 labo's dit resultaat ook onder code 2, wellicht hadden deze labo's een lagere NTT titer als resultaat. Hoewel klinische info ontbreekt, wijst de sterkere reactie in de NTT meer op een actieve infectie.

Een vals negatieve of vals positieve syfilis test en bijgevolg foutieve interpretatie heeft impact op de behandeling van de patiënt zelf, maar ook op partner screening, het risico op transmissie en controle bij outbreaks. Automatisatie van de NTT zou kunnen bijdragen aan een minder grote spreiding van de resultaten en een betere syfilis diagnose door o.a. gebruik van een gestandaardiseerde calibrator. Een accurater resultaat met continue waarden die de soms moeilijk te interpreteren titers vervangen kan een bijkomend nut zijn. De beschikbare geautomatiseerde testen zijn beperkt, alsook literatuur met vergelijkende studies op grote schaal.

Dorien Van Den Bossche, ITG, Anwerpen

Referenties

(1) Ballard R, Hook III EW. Syphilis. In: Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO). 2013

(2) Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, French P, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Dec;28(12):1581-93.

(3) European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://www.ecdc.europa.eu/>

EINDE

© Sciensano, Brussel 2018.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van Sciensano. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door Sciensano niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE.