



WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT  
VOLKSGEZONDHEID

INSTITUT SCIENTIFIQUE  
DE SANTÉ PUBLIQUE



**EXPERTISE, DIENSTVERLENING EN KLANTENRELATIES  
KWALITEIT VAN MEDISCHE LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE  
COMITE VAN EXPERTEN**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR  
ANALYSEN KLINISCHE BIOLOGIE**

**DEFINITIEF JAARRAPPORT**

**MICRO/SERO/PARA**

**2014**

**WIV-2014/Micro/Sero/Para/101**

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

[www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)



<b>COMITE VAN EXPERTEN</b>
----------------------------

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

Experten:

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

## Expertenvergadering:

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)

**Toestemming verspreiding rapport:** door Kris Vernelen (Enquêtecoördinator) op 21/10/2015



## Inhoudstafel

---

Inhoudstafel .....	3
I. Microbiologie .....	4
1.1 Verslag van de identificatie van de culturen .....	4
Verdeling van de resultaten per monster .....	4
Verdeling van de laboratoria volgens het aantal aanvaardbare identificaties .....	5
1.2 Evaluatie van de gevoeligheidsbepalingen .....	6
<i>Staphylococcus aureus</i> M/4395 .....	6
<i>Streptococcus agalactiae</i> M/11521 .....	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> M/10253 .....	10
<i>Citrobacter koseri</i> M/12665 .....	12
<i>Enterococcus faecalis</i> M/4424 .....	13
<i>Escherichia coli</i> M/12884 .....	14
II. Parasitologie .....	16
2.1 Enquête 1 .....	16
2.2 Enquête 2 .....	17
2.3 Enquête 3 .....	18
2.4 Gebruik van de Toolkit .....	18
III. Infectieuze serologie .....	19
3.1 Syphilis .....	19
3.2 L'Ag de l'Influenza .....	21
3.3 L'HAV .....	23
3.4 Rubella .....	26
3.5 Toxoplasma .....	28
3.6 HIV .....	30

## I. Microbiologie

---

In 2014 werden er 3 enquêtes georganiseerd in het kader van de EKE in de microbiologie. 160 laboratoria namen aan minstens één enquête deel. 4 (2.5 %) namen deel aan 2 enquêtes en 156 (97.5 %) aan 3 enquêtes. Twee laboratoria stopten hun activiteiten. De deelname van de laboratoria bedroeg voor de opeenvolgende enquêtes 158, 160 en 158. Men onderscheidt 107 hospitaallaboratoria, 39 privé laboratoria, 4 laboratoria in poliklinieken en 10 andere laboratoria

### 1.1 Verslag van de identificatie van de culturen

#### Verdeling van de resultaten per monster

Er werden 12 stalen verstuurd: 11 onder gevriesdroogde vorm en 1 vaginale wisser.

De correcte en aanvaardbare identificaties werden telkens in het globaal rapport vermeld, samen met een korte omschrijving van de kenmerken van de kiemen.

*Actinobaculum schaalii* (urine, EKE 2014/1), *Corynebacterium striatum* (brochusaspiraats, EKE 2014/2) en *Nocardia farcinica* (hemocultuur, EKE 2014/2) werden verstuurd met didactische bedoelingen

Ter gelegenheid van deze cyclus bestond voor de 1<sup>e</sup> maal de mogelijkheid om via de Toolkit te antwoorden. respectievelijk 78.5%, 74.4% en 76.6% van de laboratoria hebben hiervan gebruik gemaakt voor elk der 3 enquêtes.

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

**Tabel 1.1.1.** Verdeling van de resultaten per monster. De oorsprong van elke kiem wordt tussen haakjes vermeld

<b>Kiem</b>	<b>% aanvaardbare identificaties</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (hemocultuur)	97,5
<i>Streptococcus agalactiae</i> (hemocultuur)	97,5
<i>Listeria monocytogenes</i> (huidpustels)	93,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (hemocultuur)	97,5
<i>Citrobacter koseri</i> (urine)	96,4
<i>Enterococcus faecalis</i> (urine)	96,2
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> (wisser effusie)	94,3
<i>Escherichia coli</i> (hemocultuur)	97,5
Niet pathogenen (vaginale wisser)	67,7

Het feit dat het percentage voor de *S. pneumoniae* en *E. coli* uit de hemoculturen “slechts” 97.5% bedraagt, wordt verklaard door het gegeven dat 4 laboratoria verklaarden hemoculturen niet zelf te onderzoeken doch uit te besteden.

Het relatieve lage percentage voor de vaginale wisser die enkel commensalen (*E. coli* + lactobacillen) bevatte, wordt verklaard door het feit +/- 30% van de laboratoria de in dit staal aanwezige *E. coli* toch geantwoord hebben (al hebben een aantal onder wel het antibiogram niet uitgevoerd).

De *S. aureus* van de 1<sup>e</sup> enquête werd door 97.5% van de laboratoria geantwoord; we wensen hier te herhalen dat een **S. aureus in een hemocultuur steeds moet**

**geantwoord worden**, zelfs als maar één fles op 4 positief is, zoals de klinische inlichtingen voor dit staal vermeldden.

Ter gelegenheid van de 2<sup>e</sup> enquête werd eveneens een uitstrijkje van een hemocultuur verstuurd; dit bevatte gram-positieve bacillen (afkomstig van hetzelfde staal dat de *N. farcinica* bevatte). Het percentage correcte antwoorden bedroeg 86.9%.

### **Verdeling van de laboratoria volgens het aantal aanvaardbare identificaties**

Elk laboratorium diende 9 identificaties te verwezenlijken. 98 (61.25%) laboratoria hebben alle identificaties correct of aanvaardbaar geantwoord. In het totaal hebben 72 (38.75 %) laboratoria niet aanvaardbare identificaties vermeld. Onderstaande tabel geeft de verdeling van de laboratoria weer volgens het aantal niet aanvaardbare identificaties.

**Tabel 1.1.2.** Aantal niet aanvaardbare identificaties (zonder de “ontbrekende” antwoorden)

<b><i>Aantal niet aanvaardbare identificaties</i></b>	<b><i>Aantal laboratoria (N = 160)</i></b>
0	98 (61.25%)
1	53 (33.12%)
2	7 (4.38%)
3	2 (1.25%)

Indien het niet-antwoorden van een evaluatiemonster zonder verklaring (laattijdige inschrijving, stoppen van de activiteiten, uitbesteding van een identificatie) als foutief wordt beschouwd, bekomen we de volgende resultaten.

**Tabel 1.1.3.** Aantal niet aanvaardbare identificaties (met inbegrip van de “ontbrekende” antwoorden)

<b><i>Aantal niet aanvaardbare identificaties</i></b>	<b><i>Aantal laboratoria (N = 160)</i></b>
0	98 (61.25%)
1	51 (31.88%)
2	7 (4.38%)
3	2 (1.25%)
4	2 (1.25%).

## **1.2 Evaluatie van de gevoeligheidsbepalingen**

De gevoeligheid van 6 kiemen, *Staphylococcus aureus* M/4395, *Streptococcus agalactiae* M/11521, *Streptococcus pneumoniae* M/10253, *Citrobacter koseri* M/12665, *Enterococcus faecalis* M/4424 en *Escherichia coli* M/12844 werden uitgetest elk tegenover een afzonderlijke reeks antibiotica.

### **Staphylococcus aureus M/4395**

Dit was een volledig gevoelige kiem, die dan ook weinig problemen stelde voor de laboratoria. De bijzonderheid lag in het gegeven dat slechts 1 hemocultuurflles op 4 positief was.

Het commentaar vermeldde de richtlijnen van EUCAST voor het testen van de penicilline- en oxacilline-gevoeligheid.

EUCAST raadt aan om de **gevoeligheid voor penicilline te testen met een penicillineschijfje (1 µg) maar raadt af om de MIC te bepalen of om de aanwezigheid van een penicillinase op te sporen met een chromogene test**. Stammen met een inhibitiezone kleiner dan 26 mm moeten als resistent geantwoord worden, net als de stammen met een diameter groter dan of gelijk aan 26 mm EN een duidelijk afgelijnde inhibitierand. De stammen met een diameter groter dan 26 mm en een vaag afgelijnde inhibitierand mogen gevoelig geantwoord worden. In geval van twijfel is het aangeraden de stam als resistent te antwoorden.

Sinds meerdere jaren raadt EUCAST aan om de **gevoeligheid voor oxacilline te testen met een cefoxitineschijfje van 30 µg** (gevoelig als de inhibitiezone  $\geq 22$  mm is, resistent als de inhibitiezone  $< 22$  mm is) **op een Mueller-Hinton bodem (MH) die niet aangerijkt werd met NaCl en die gedurende  $18 \pm 2$  uur geïncubeerd wordt op  $35^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$** . Het cefoxitineschijfje is gevoeliger dan het oxacillineschijfje om hetero-resistente *S. aureus* stammen op te sporen. De automaten testen cefoxitine om de gevoeligheid voor oxacilline te bepalen. Confirmatie van de stammen kan gebeuren door de detectie van het PBP2a met een agglutinatie- of immunochromatografische test. De *mecC* kunnen vals negatieve resultaten geven er geen voorafgaande inductie van de stam gebeurd is. De PCR voor de detectie van oxacilline-resistentie moeten de verschillende varianten van *mecA* en *mecC* detecteren.

Onderstaande tabel werd gepubliceerd in het globale rapport 2014/1.

**Tabel 1.2.1.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/4395 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Penicilline		138	120	-	18	-
Oxacilline	S	133	132	-	-	1 <sup>1</sup>
Cefoxitine	S	121	120	-	-	1 <sup>2</sup>
Gentamicine	S	144	144	-	-	-
Amikacine <sup>3</sup>	S	2	2	-	-	-
Vancomycine	S	145	143	-	1	1 <sup>4</sup>
Chinolone						
Ciprofloxacin	S	66	63	-	-	3 <sup>5</sup>
Levofloxacin	S	66	66	-	-	-
Moxifloxacin	S	38	38	-	-	-
Ofloxacin	S	4	4	-	-	-
Chinolone <sup>6</sup>	S	1	1	-	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium vermeldde wel de bekomen diameter (19 mm, Neosensitabs nieuwe lading) maar vermeldde “geen EUCAST-zone: wordt in routine niet gebruikt” (voor cefoxitine antwoordde dit labo “S”

<sup>2</sup> Eén laboratorium vermeldde wel de bekomen diameter (29 mm, papieren schijfjes afgelezen met Sirscan) en ruw en expert resultaat (beide “S”) maar liet het finale resultaat open (voor oxacilline antwoordde dit labo “S”).

<sup>3</sup> Twee laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine i.p.v. gentamicine.

<sup>4</sup> Eén laboratorium vermeldde wel de bekomen diameter (15 mm, papieren schijfjes) maar gaf de opmerking: “gezien diameter > 7 mm, moet de MIC-bepaald worden, wat niet gebeurt in ons labo”

<sup>5</sup> Drie laboratoria lieten het finale resultaat open: één gaf de diameter weer (29 mm, papieren schijfjes afgelezen met Sirscan) en ruw en expert resultaat (beide “S”); een tweede de diameter (23, papieren schijfjes) en het ruw resultaat (“S”) en het derde enkel de diameter (28 mm, papieren schijfjes).

<sup>6</sup> Eén laboratorium vermeldde de naam van het gebruikte chinolone niet.

## *Streptococcus agalactiae* M/11521

Het bijzondere aan deze kiem was dat erythromycine-gevoelig maar clindamycine-resistent was.

61.9% van de laboratoria antwoordden erythromycine als gevoelig, doch 3.4% beschouwden dit antibioticum als intermediair gevoelig en 34.7% als resistent.

De meeste laboratoria die "R" antwoordden, deden dit op basis van het expertsysteem van hun toestel (Vitek 2 (compact)). De firma bioMérieux heeft de stam onderzocht. Hieronder vindt u het resultaat van hun onderzoek :

"Wij herhaalden de resultaten van de klanten met ERY MIC resultaten  $\leq 0.125$  mg/L op de AST-ST01 kaart en wij bevestigen dat deze MIC conform is (binnen 1 dubbele verdunning van de referentie MIC)

⇒ MIC erythromycine was bevestigd als "gevoelig".

Het AES expertsysteem wordt gebruikt om de VITEK 2 MIC-waarden per antibioticum te interpreteren en de detectie van natuurlijke of verworven resistentiemechanismen mogelijk te maken.

Op Vitek 2 wordt elk fenotype met ERY S (MIC $\leq 0.125$ ) en CLINDA R (MIC $\geq 1$ ) beschreven.

⇒ Met de resultaten : MIC clindamycine Resistent (MIC  $\geq 1$  mg/L) en Inducible Cindamycine resistentietest negatief, maakt AES een therapeutische én een biologische correctie op erythromycine naar het meest waarschijnlijke fenotype (MLSB constitutive) in overeenkomst met de 'politiek van het minste risico'.

In de literatuur is het profiel Ery S en Clin R zeldzaam en eerder ten gunste van fenotype LSa.

Daarentegen zijn noch het mechanisme noch het gen gekend voor het species *Streptococcus agalactiae*.

De MIC verkregen op Vitek 2 bevestigt het verwachte resultaat ery S , maar Vitek 2 gaf twee resultaten : ERY S (MIC) en geëxpertiseerd ERY R."

Het commentaar op de enquête vermeldde het belang van de algemene screening uitgevoerd bij alle zwangere vrouwen tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek.

Het commentaar ging eveneens nader in op de gevoeligheid voor de verschillende antibiotica:

- Penicilline en  $\beta$ -lactam antibiotica: *S. agalactiae* blijft gevoelig voor de  $\beta$ -lactams. EUCAST 2014 en CLSI 2014 bevelen aan om de gevoeligheidsbepaling te herhalen van een stam die niet gevoelig lijkt aan penicilline en om dit resultaat steeds te laten bevestigen door het referentiecentrum. Sinds enkele jaren worden er inderdaad stammen met een verminderde gevoeligheid voor penicilline, ampicilline en cefalosporines (PR-GBS) beschreven.
- Macroliden en lincosamiden: Zoals bij vele streptokokken species werd een belangrijke toename van de resistentie tegen clindamycine ook bij de GBS vastgesteld. Er bestaan verschillende mechanismen: geïsoleerde erythromycine –resistentie (8%), constitutieve MLS resistentie (64.93%), induceerbare MLS-resistentie (27.02%). In 2012, werd een nieuw fenotype, dat reeds gekend was in Azië en Nieuw-Zeeland teruggevonden bij de Belgische stammen. Het betreft het "L" fenotype, dat gekenmerkt is door resistentie tegen lincosamiden die niet gepaard gaat met resistentie tegen macroliden. Voor de bepaling van de induceerbare resistentie tegen clindamycine, raden zowel EUCAST als CLSI aan om op de erythromycine-resistente stammen systematisch de D-test via diskdiffusie uit te voeren. Laboratoria die een methode op vloeibaar milieu gebruiken, met in begrip van de geautomatiseerde systemen, zouden eveneens over een diffusie D-test dienen te beschikken.



- Fluoroquinolonen: in Europa blijft het resistentieniveau beperkt
- Vancomycine: alle stammen zijn gevoelig voor vancomycine.
- Tetracyclinen: meer dan 85% van de GBS-stammen zijn resistent tegen de tetracyclinen. Deze resistente stammen zouden uitgeselecteerd zijn door het intensieve gebruik van tetracyclinen sinds 1948.
- Aminoglycosiden: GBS zijn intrinsiek resistent tegen de aminoglycosiden en monotherapie met een aminoglycoside heeft geen effect, maar er is een synergie mogelijk met de penicillinen of glycopeptiden als de stammen geen high-level resistentie vertonen.

Het onvermijdelijke verschijnen van resistente stammen en de verspreiding van multi-resistente stammen vormen een bedreiging zowel voor de antibiotische profylaxe als voor de behandeling, en wijzen op de noodzaak van epidemiologische surveillance en het belang van good laboratory practice voor het uitvoeren van antibiogrammen.

Het mogelijke verschijnen van stammen met een verminderde gevoeligheid voor  $\beta$ -lactams evenals de vastgestelde resistentieniveaus tegen erythromycine en clindamycine rechtvaardigen de noodzaak om een antibiogram uit te voeren wanneer een antibiotische profylaxe of behandeling gepland worden.

In België zullen de nieuwe aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad (publicatie verwacht voor de 1<sup>e</sup> semester van 2015) voorstellen om systematisch de gevoeligheid voor penicilline, erythromycine en clindamycine te bepalen voor alle GBS-stammen die aangetoond worden in antenatale afnames.

Onderstaande tabel werd gepubliceerd in het globale rapport 2014/1.

**Tabel 1.2.2.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/11521 (*Streptococcus agalactiae*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Ampicilline	S	125	124	-	1	-
Penicilline <sup>1</sup>	S	23	23	-	-	-
Erythromycine	S	147	91	5	51	-
Clarithromycine <sup>2</sup>	S	2	2	-	-	-
Clindamycine	R	152	1	-	151	-
Vancomycine	S	133	131	-	2	-
Chinolone						
Ciprofloxacin	S	11	7	1	3	-
Levofloxacin	S	79	77	-	2	-
Moxifloxacin	S	36	35	1	1	1 <sup>3</sup>
Norfloxacin	S	3	2	-	1	-
Ofloxacin	S	4	3	1	-	-
Chinolone <sup>4</sup>	S	1	1	-	-	-

<sup>1</sup> Drieëntwintig laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor penicilline i.p.v. ampicilline.

<sup>2</sup> Twee laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor clarithromycine i.p.v. erythromycine.

<sup>3</sup> Eén laboratorium vermeldde wel de bekomen diameter (25 mm, papieren schijfjes afgelezen met Sirscan) en ruw en expert resultaat (beide "S") maar liet het finale resultaat open.

<sup>4</sup> Eén laboratorium vermeldde de naam van het gebruikte chinolone niet.

### *Streptococcus pneumoniae* M/10253

Opvallend voor deze stam was dat ze penicilline-gevoelig was, maar resistent tegen erythromycine, clindamycine en tetracycline.

Noch de detectie van de penicilline-gevoeligheid, noch de detectie van de erythromycine- en tetracycline-resistentie stelden een probleem. Ongeveer 10% van de laboratoria gaven echter wel de foutieve interpretatie "S" voor de clindamycine.

Het commentaar verduidelijkt hoe de tekst van EUCAST m.b.t. clindamycine en pneumokokken geïnterpreteerd moet worden en maakte een vergelijking tussen CLSI en EUCAST voor dit antibioticum.

1. De tekst van EUCAST is inderdaad mogelijk verwarrend :

"2. Inducible clindamycin resistance can be detected by antagonism of clindamycin activity by a macrolide agent. If not detected, then report as susceptible. If detected, then report as susceptible and add this comment to the report: "Patients with serious infections caused by isolates with inducible clindamycin resistance should not be treated with clindamycin alone as full resistance may develop during therapy".

Moet eigenlijk gelezen worden als: 2 if susceptible with disk test, the susceptibility should be further analysed for inducible resistance; inducible ..... (met de rest van de tekst)

2. CLSI vs EUCAST :

a. MIC breekpunten iets verschillend

EUCAST: R indien  $> 0.5$ , S indien  $\leq 0.5$  (geen intermediaire resultaten)

CLSI : R indien  $\geq 1$  (zelfde als EUCAST, S indien  $\leq 0.25$  (en dus  $0.5 =$  intermediair)

Waardoor ook breekpunten voor disk testen verschillen

b. CLSI beschrijft ook een microdilutie techniek voor detectie van induceerbare resistentie, EUCAST niet.

Onderstaande tabel met de resultaten van de enquête werd gepubliceerd in het globaal rapport 2014/2.

**Tabel 1.2.3.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/10253 (*Streptococcus pneumoniae*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Penicilline	S	155	155	-	-
Erythromycine	R	153	2	2	149
Clindamycine	R	114	11	3	100
Tetracycline	R	131	-	1	130
Doxycycline <sup>1</sup>		1	-	-	1
Minocycline <sup>2</sup>		1	-	-	1
Levofloxacin	S	111	111	-	-
Moxifloxacin	S	100	100	-	-
Norfloxacin <sup>3</sup>		1	1	-	-
Ofloxacin <sup>4</sup>		2	1	1	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor doxycycline in plaats van voor tetracycline.

<sup>2</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor minocycline in plaats van voor tetracycline.

<sup>3</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor norfloxacin in plaats van voor levofloxacin en moxifloxacin.

<sup>4</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ofloxacin in plaats van voor levofloxacin en moxifloxacin; een tweede bepaalde de gevoeligheid voor ofloxacin, levofloxacin en moxifloxacin.

### Citrobacter koseri M/12665

Deze kiem werd gekenmerkt door resistentie tegen ampicilline, maar was verder gevoelig aan alle te testen antibiotica.

Ze stelde geen problemen voor de laboratoria

Het commentaar op de enquête ging nader in op de taxonomie en de resistentie van *Citrobacter*, waarbij ondermeer de verschillen in natuurlijke resistentie tussen *C. koseri* en *C. freundii* beschreven werden:

*C. koseri* -> R ampicilline, R ticarcilline, S amoxicilline-clavulaanzuur

*C. freundii* -> R ampicilline, S ticarcilline, R amoxicilline-clavulaanzuur

Stam M/12665 vertoonde het gevoeligheidsprofiel van een wild type *C. koseri*. Enkele laboratoria hebben een extrapolatie van de resistentie tegen cefuroxime en amoxicilline-clavulaanzuur uitgevoerd op basis van de identificatie. Volgens de criteria uit 2014 van de CLSI mag deze extrapolatie toegepast worden op *C. freundii* maar niet op *C. koseri*. We moeten opmerken dat de editie van 2012 van de CLSI een natuurlijke resistentie vermeldt van *C. koseri* tegen ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, ampicilline-sulbactam, piperacilline en ticarcilline terwijl de editie van 2014 een natuurlijke resistentie vermeldt tegen ampicilline, piperacilline en ticarcilline. Volgens de SFM en EUCAST is de natuurlijke resistentie van *C.koseri* gericht tegen ampicilline, piperacilline en ticarcilline.

Onderstaande tabel met de resultaten van de enquête werd gepubliceerd in het globaal rapport 2014/2.

**Tabel 1.2.4.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/12665 (*Citrobacter koseri*).

<b>Antibioticum</b>	<b>Verwachte resultaat</b>	<b>Totaal</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Ampicilline	R	134	-	-	134
Amoxicilline <sup>1</sup>	R	1	-	-	1
Amoxicilline-acide clavulanique	S	157	154	2	1
Cefuroxime	S	141	134	5	2
Cefazoline <sup>2</sup>		1	1	-	-
Cefotaxime <sup>3</sup>		2	2	-	-
Ceftazidime <sup>3</sup>		3	3	-	-
Cefepime <sup>3</sup>		2	2	-	-
Amikacine	S	130	129	1	-
Gentamicine	S	139	138	-	1
Chinolone					
Ciprofloxacin	S	125	125	-	-
Levofloxacin	S	31	31	-	-
Moxifloxacin	S	1	1	-	-
Norfloxacin	S	25	25	-	-
Ofloxacin	S	1	1	-	-
Chinolone	S	4	4	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor amoxicilline i.p.v. voor ampicilline.

<sup>2</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor cefazoline i.p.v. voor cefuroxime.

<sup>3</sup> Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor cefuroxime ook deze voor ceftazidime. Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor cefuroxime ook deze voor ceftazidime, cefotaxime en cefepime. Eén laboratorium bepaalde i.p.v. de gevoeligheid voor cefuroxime deze voor ceftazidime, cefotaxime en cefepime.

<sup>4</sup> Vier laboratoria vermeldden de naam van het gebruikte chinolone niet.

### *Enterococcus faecalis* M/4424

Deze kiem was gevoelig aan alle geteste antibiotica (voor gentamicine dient “gevoelig” (“S”) beschouwd te worden als aanwezigheid van synergie van high-level gentamicine met  $\beta$ -lactam antibiotica). Over het algemeen stelden er zich geen grote problemen voor de laboratoria.

Het commentaar op de enquête vermeldde dat de enterokokken een natuurlijke resistentie hebben tegen de associatie sulfamethoxazole-trimethoprim en dat fluorochinolonen niet de meest geschikte antibiotica zijn tegen *E. faecalis*. De resistentie tegen ampicilline is zeldzaam bij *Enterococcus faecalis*. De EARSS–studie van 2001 toonde een gemiddelde resistentie aan van 3% bij de invasieve stammen. Enkel de high level resistentie van aminoglycosiden moet opgespoord worden. Over het algemeen zijn 30% van de invasieve *E. faecalis* stammen resistent tegen dit antibioticum

Onderstaande tabel werd gepubliceerd in het globaal rapport 2014/3.

**Tabel 1.2.5.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/4424 (*Enterococcus faecalis*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Ampicilline	S	152	147	1	4
Amoxicilline <sup>1</sup>	S	1	1	-	-
Gentamicine	S	113	101	-	12
Vancomycine	S	146	142	1	3
Teicoplanine	S	114	114	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium heeft de gevoeligheid voor amoxicilline bepaald i.p.v. ampicilline.

### *Escherichia coli* M/12884

Deze stam was drager van een ESBL (CTX-M). Uit de resultaten kwam de problematiek hoe laboratoria dienen om te gaan met dergelijke kiemen duidelijk tot uiting.

74 laboratoria hebben expliciet de aanwezigheid van een ESBL vermeld; 5 onder hen vermeldden dat dit vermoedelijk een CTX-M is, 5 vermeldden dat ze het resultaat van amoxicilline-clavulaanzuur en/of de cefalosporines aangepast hebben, 5 vermeldden dat therapiefalen met amoxicilline-clavulaanzuur mogelijk is en 1 laboratorium vermeldde dat het de resultaten van de cefalosporines niet aangepast heeft (MIC  $\leq$  1 mg/L – EUCAST-richtlijnen).

Het commentaar op de enquête ging uitgebreid in op de problematiek van de ESBL. U kan het volledige commentaar (inclusief vergelijkende tabellen tussen CLSI en EUCAST) terugvinden in het rapport 2014/3. Hieronder vindt u de conclusies van dit commentaar:

1.

EUCAST heeft strengere breekpunten en is dus veiliger, met ook een kritische bemerking voor amox/clav en pip/taz S-resultaten. Wellicht onthouden dat je bij een ESBL producer amox/clav niet als S rapporteert tenzij voor een urinaire infectie of bacteriëmie met urinaire oorsprong (dat moet je dus weten van je patiënt). Wat Pip/taz betreft denk ik dat velen het antibioticum gebruiken bij een S-resultaat, maar dat dit niet absoluut veilig is, zelfs met strenge EUCAST breekpunten (en zelfs, zoals in sommige ziekenhuizen, bij systematisch gebruik van hoge doses).

CLSI is voor deze antibiotica minder streng, om niet te zeggen lakser, ondanks minder strenge breekpunten, het is niet echt uit te maken wie het bij het rechte eind heeft.

Het is wellicht een geruststelling dat community-acquired infecties met ESBLs toch niet volledig verkeerd worden behandeld met een empirische start met amox/clav (en eventueel toch naderhand kan worden bijgestuurd volgens antibiogram en aan-of afwezigheid van klinische respons).

Het beeld van de huidige ESBL producerende *E.coli*'s tenslotte is zeer gevarieerd: stammen kunnen resistent zijn aan de meeste Beta-lactams, met uitzondering van temocilline en carbapenemes, en tegelijkertijd aan aminosiden, quinolones, cotrimoxazol; aan het andere uiterste vinden stammen, zoals *E. coli* M/12884, ceftriaxone-resistent en gevoelig aan alle andere antibiotica.

Voor de volledigheid wordt door sommigen nog steeds aanbevolen ESBLs te zoeken en rapporteren omwille van epidemiologie en infectie-beheersing. Wellicht is dat zinvol voor *Klebsiella* en sommige andere enterobacteriaceae, maar minder voor *E. coli* stammen die reeds zo massaal ESBLproducers zijn in de community, en dus ook zo in ziekenhuispatiënten.

2.

Het testen en rapporteren van amoxycilline-clavulaanzuur in België is problematisch omwille van intrinsieke kenmerken van het antibioticum en van de afwezigheid van een Belgische keuze.

3.

Het expertencomité heeft in dit verslag de stand van zaken samengebracht, en ook enkele knelpunten aangeduid, zodat iedereen weet waar we aan toe zijn, maar kan helaas niet alle knopen doorhakken.

Onderstaande tabel werd gepubliceerd in het globaal rapport 2014/3.

**Tabel 1.2.6.** Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/12884 (*Escherichia coli*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Amoxicilline-acide clavulanique		149	51	25	73
Cefuroxime	R	147	-	1	146
Cefotaxime	R	124	-	13	111
Ceftazidime	S	145	50	46	49
Cefoxitine <sup>1</sup>		1	1	-	-
Ceftriaxone <sup>2</sup>		7	-	-	7
Céfépime	R	136	18	60	58
Gentamicine	S	138	138	-	-
Amikacine <sup>3</sup>	S	6	6	-	-
Chinolone					
Ciprofloxacine	S	123	123	-	-
Levofloxacine	S	41	41	-	-
Norfloxacine	S	6	6	-	-
Ofloxacine	S	2	2	-	-
Nalidixinezuur	S	1	1	-	-

<sup>1</sup> Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor cefoxitine (maar niet deze voor cefepime).

<sup>2</sup> Zes laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor ceftriaxone i.p.v. cefotaxime; één laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ceftriaxone naast deze voor de andere cefalosporines.

<sup>3</sup> Twee laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine i.p.v. gentamicine; vier laboratoria bepaalde de gevoeligheid voor amikacine en gentamicine.

## II. Parasitologie

---

Er werden in 2014 drie enquêtes voor de evaluatie van het parasitologisch onderzoek georganiseerd.

### **2.1 Enquête 1**

Er werden 2 bloeduitstrijkjes (P/9033 en P/12526) verstuurd.

169 laboratoria namen deel aan de enquête.

Staal P/9033 bevatte trofozoïeten van *Plasmodium falciparum*.  
Dit resultaat werd ook via PCR bevestigd.

Gezien een aantal laboratoria moeilijkheden ondervonden met de kleuring zal staal P/9033 niet in aanmerking genomen worden voor de beoordeling. Kleuring met Giemsa (buffer pH 7.2) liet bij voorafgaandelijke evaluatie op het WIV toe om de rode bloedcellen en de parasieten duidelijk te visualiseren.

Tien laboratoria lieten, gezien de moeilijkheden die zij ondervonden om de rode bloedcellen en parasieten te visualiseren, het antwoord op dit staal open.

Van de overige 159 laboratoria antwoordden er 131 (82.4%) *Plasmodium falciparum*. 130 onder hen vermeldden trofozoïet als evolutiestadium.

Staal P/12526 bevatte trofozoïeten, schizonten en gametocyten van *Plasmodium ovale*.

Dit resultaat werd ook via PCR bevestigd.

*Plasmodium ovale* (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 85 (50.3%) laboratoria. 53 (31.4%) laboratoria antwoordden *Plasmodium non-falciparum* en 1 laboratorium *Plasmodium* species.

Voor *P. ovale* vermeldden 77 (90.6%) laboratoria het evolutiestadium trofozoïet, 51 (60%) schizont en 42 (49.4%) gametocyt.

Voor *P. non-falciparum* vermeldden 48 (90.6%) laboratoria het evolutiestadium trofozoïet, 32 (60.4%) schizont en 24 (45.3%) gametocyt.

Het commentaar op dit staal benadrukte nogmaals dat als een 'major error' wordt beschouwd het missen en het ten onrechte antwoorden van een *P. falciparum* en het antwoorden van *Plasmodium* species zonder uitspraak over de aan- of afwezigheid van *P. falciparum*, dit omwille van de verschillende behandeling van een infectie met *P. falciparum*.



## **2.2 Enquête 2**

Er werden 2 fecessuspensies in formol verstuurd: P/12729 en P/12752.

151 laboratoria namen deel aan deze enquête.

Staal P/12729 bevatte eieren van *Schistosoma mansoni*.

*Schistosoma mansoni* (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 147 (97.4%) laboratoria. De eieren werden vermeld door 141 (95.9%) onder hen.

Staal P/12752 bevatte oöcysten van *Cystoisospora belli* (de nieuwe naam van *Isospora belli*).

*Cystoisospora belli* (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 143 (94.7%) laboratoria. De oöcysten werden vermeld door 128 (89.5%) onder hen.

Dit staal werd reeds verstuurd in de enquêtes 2008/2 (als P/8315), 2009/2 (als P/9273) en 2012/3 (als P/11967)

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

**Tabel 2.1** Vergelijking van de resultaten voor eenzelfde staal verstuurd in de enquêtes 2008/2, 2009/2, 2012/3 en 2014/2

<b>Parasiet</b>	<b>P/8315 (2008/2)</b>	<b>P/9273 (2009/2)</b>	<b>P/11967 (2012/3)</b>	<b>P/12752 (2014/2)</b>
<i>C. belli</i>	95.3%	93.5%	99.4%	94.7%

### **2.3 Enquête 3**

Er werden 2 fecessuspensies in formol verstuurd: P/10183 en P/12876.

152 laboratoria namen deel aan deze enquête.

Staal P/10183 bevatte eieren van *Hymenolepis nana*.

*Hymenolepis nana* (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 146 (96.1%) laboratoria. De eieren werden vermeld door 136 (93.2%) onder hen.

Staal P/12876 was negatief en bevatte geen parasieten. Het staal bevatte daarentegen wel sporen van *Morchella* (een eetbare paddenstoel). Dit staal werd op didactische gronden verstuurd.

112 (74.1%) laboratoria antwoordden "afwezigheid van parasieten".

### **2.4 Gebruik van de Toolkit**

Het aantal antwoorden via geïnfomatiseerde weg (Toolkit) bedroeg respectievelijk 86.4%, 85.4% en 84.2% voor elk der 3 enquêtes.

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

.

### III. Infectieuze serologie

---

In 2014 werden serologische parameters voor syfilis, hepatitis A virus, Rubella, Toxoplasma en HIV geëvalueerd. Er werden eveneens 3 stalen verstuurd voor de detectie van het influenza-Ag. Het aantal deelnemers varieerde afhankelijk van de geëvalueerde parameter.

#### **3.1 Syfilis**

Er waren 2 gelyofiliseerde plasmamonsters, S/9592 en IS/9607 waarop antistoffen tegen *T. pallidum* bepaald dienden te worden.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

“Het betreft twee stalen afgenomen op een jongerenbijeenkomst waar de deelnemers de gelegenheid wordt geboden zich anoniem te laten testen op SOI.”

De verwachte interpretaties waren:

S/9592: Interpretatie: Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie

IS/9607: Interpretatie: Geen antilichamen detecteerbaar.

85% van de laboratoria hebben via de Toolkit geantwoord.

147 laboratoria namen deel aan deze enquête.

Op staal S/9592 voerden de 147 labo's 341 testen uit, met name 209 treponemale testen (TT) en 132 niet-treponemale testen (NTT).

11 laboratoria voerden 1 test uit, 90 laboratoria voerden 2 testen uit, 35 laboratoria 3 testen, 10 laboratoria 4 testen en 1 laboratorium 5 testen.

Op staal IS/9607 voerden ze 312 testen uit, met name 188 treponemale testen en 124 niet-treponemale testen.

19 laboratoria voerden 1 test uit, 95 laboratoria voerden 2 testen uit, 29 laboratoria 3 testen en 4 laboratoria 4 testen.

Respectievelijk 81.8% (S/9592) en 89.5% (IS/9607) van de laboratoria die 1 test uitvoerden, gebruikten een treponemale test. Respectievelijk 95.6% (S/9592) en 95.3% (IS/9607) van de laboratoria die meer dan 1 test uitvoerden, gebruikten de combinatie van niet-treponemale en treponemale testen.

De meeste gebruikte kits waren Serodia TPPA (Fujirebio) (40.8% en 36.7%), Architect Syphilis TP (Abbott) (25.2% beide stalen), Liaison Treponema Screen (DiaSorin) (25.2% beide stalen), RPR-nosticon II (bioMérieux) (20.4% beide stalen), RPR-Reditest (Biokit) (19.7% en 17.0%) en RPR Carbon (Spinreact) (19.0% beide stalen). (% uitgedrukt in functie van aantal deelnemende laboratoria).

Voor staal S/9592 bekwamen voor de niet-treponemale testen alle laboratoria een positief resultaat.

Voor de treponemale testen bekwamen voor de “totale” antistoffen 99.3% van de laboratoria een positief resultaat en één laboratorium een negatief; voor de IgG bekwamen alle laboratoria een positief resultaat. Voor de IgM bekwamen vier laboratoria een positief resultaat en twee een borderline.

De meeste laboratoria (92.5%) kozen voor de interpretatie “Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een actieve infectie”. Twee laboratoria verkozen “Aanwezigheid van antilichamen suggestief voor een niet-actieve infectie”. 6.1% van de laboratoria verklaarden dat bijkomende testen en/of een follow-up staal nodig zijn om het onderscheid tussen actieve of niet-actieve infectie te kunnen maken.

Voor staal IS/9607 bekwamen alle laboratoria een negatief resultaat zowel voor de niet-treponemale als voor de treponemale testen

Alle laboratoria gaven de interpretatie “Geen antilichamen detecteerbaar”.

Het commentaar op de enquête benadrukte dat het belangrijk is dat de **niet-treponemale testen** binnen hetzelfde laboratorium niet te veel variatie vertonen vermits de test **gebruikt** wordt om **het effect van therapie na te gaan**.

Het commentaar ging eveneens nader in op enkele interpretaties die sommige laboratoria gaven. Eén labo dat **enkel een treponemale test** uitvoerde, gaf aan een opvolgstaal te vragen voor evaluatie van de serologische evolutie. Hoewel niet uitgesloten is dat dit soms nuttig kan zijn, is het **in de eerste plaats aangewezen om een niet-treponemale test uit te voeren op het beschikbare staal**.

Eén labo met een sterk positieve RPR en een (vals-)negatief resultaat van de treponemale test die totale antistoffen opspoort, gaf als opmerking dat dit een zeer recente infectie of een vals-positief resultaat van de RPR kan zijn. Hoewel de **combinatie van hoge RPR ( $\geq 1/16$ ) en negatieve treponemale test mogelijk** is (2), is ze toch **zeer ongewoon** en moet ze **een belletje doen rinkelen**. Vals-positieve reacties zijn doorgaans minder sterk positief (in onze ervaring zelden een titer hoger dan 1/8) en methoden die totale antistoffen (en dus IgM-antilichamen) detecteren worden doorgaans sneller positief dan niet-treponemale testen.

Een tweede deel van het commentaar vermeldde de in België gebruikte algoritmes en bestaande richtlijnen. Deze werden uitvoerig beschreven in het globale rapport van de enquête.

### **3.2 Influenza Ag**

Er werden 3 stalen (Ag/12691, Ag/12692 en Ag/12693) rondgestuurd waarop de bepaling van het influenza-antigen gevraagd werd. De drie stalen waren positief (Ag/12691: influenza A (H3N2), Ag/12692: influenza A (H1N1), Ag/12693: influenza B).

Aan deze enquête namen 100 laboratoria deel. Eén laboratorium gebruikte enkel PCR testen, twee laboratoria gebruikten een Ag-test en een PCR-test. De resultaten van de PCR-testen waren correct, doch gezien de enquête gericht was op de Ag-testen werden deze resultaten van de PCR niet in de verdere verwerking opgenomen.

Van de 99 labo's die Ag-testen gebruikten, hebben 98 één test gebruikt en één labo 2 testen (voor de drie stalen,). In totaal hebben voor elk staal 99 laboratoria dus 100 resultaten geleverd.

82.8% van de laboratoria hebben hun antwoord via de elektronische database (Toolkit) ingestuurd).

De meest gebruikte reagentia waren BinaxNOW Influenza A & B (Alere Health) (36.4%), Inlu-A&B Respi-strip (Coris Bioconcept) (17.2%) en Directigen Flu A&B test kit (Becton Dickinson) (10.1%),

Voor staal Ag/12691 bekwamen 96 (97%) laboratoria een positief resultaat, gaven 2 laboratoria aan dat het resultaat met hun techniek niet-interpreteerbaar was en bekwam één laboratorium een negatief resultaat met de 2 kits die het gebruikte. Van de laboratoria die een positief resultaat bekwamen, vermeldden 87 dat het staal positief was voor influenza A.

Voor staal Ag/12692 bekwamen 94 (95%) laboratoria een positief resultaat, gaven 2 aan dat het resultaat met hun techniek niet-interpreteerbaar was en bekwamen 3 laboratoria een borderline resultaat. Van de laboratoria die een positief resultaat bekwamen, vermeldden 86 dat het staal positief was voor influenza A.

Voor staal Ag/12693 bekwamen 95 (96%) laboratoria een positief resultaat, gaven 2 aan dat het resultaat met hun techniek niet-interpreteerbaar was en bekwam 1 laboratorium een borderline resultaat. Eén laboratorium dat een kit gebruikte die enkel Influenza A opspoort, bekwam uiteraard een negatief resultaat. Van de laboratoria die een positief resultaat bekwamen, vermeldden 88 dat het staal positief was voor influenza B. Opvallend was dat 44.4% van de gebruikers van de BinaxNOW Influenza A & B kit eveneens de aanwezigheid van influenza A vermeldden.

Hieronder vindt u de resultaten van het onderzoek dat de firma Alere verrichtte op de 3 stalen:

“Thank you for bringing to our attention your observation of false positive results on EQA samples with the Binax NOW Flu A&B part number 416000

The EQA was composed of 3 samples:

Ag/12691: influenza A (H3N2)

Ag/12692: influenza A (H1N1)

Ag/12693: influenza B)

A false positive result was observed on the third sample, the sample that contained only influenza B.

The manufacturer has now completed their evaluation of the product in question with the information you provided and the findings are detailed below.

The returned samples were tested with 2 different lots of the BinaxNOW card test:

Sample 12691: all had valid, Flu A positive, Flu B negative results.

Sample 12692: all had valid, Flu A positive, Flu B negative results.

Sample 12693: all had valid, Flu A and B positive results. The Flu B line intensities were very strong and the Flu A results were less intense (light). This replicated the customer's observations.

Additional internal FIO PCR testing was performed and no definitive cause was able to be determined. A root cause was not able to be determined; however it appears to be due to the sample. It appears that the titer of the sample is very high. The high titer may be affecting the conjugates and may be causing a "spilling over" or cross-linking into larger particles that are getting physically caught up on the Flu A sample line causing the appearance of the Flu A line.

No further sample or information has been supplied by the customer at this time, however if anything additional is able to be obtained, additional testing may be performed.

We trust that our investigation has helped to maintain your confidence in our products and we apologise for any inconvenience that this incident may have caused you. “

Het commentaar op de enquête beschreef de verschillende technieken voor bepaling van het influenza-Ag. Het vermeldde dat de **DFA** (Direct Fluorescence Antigen) assays een **mooi celtapijt** behoeven om de fluorescentie -en dus het aanwezige viraal antigen- op betrouwbare manier te interpreteren. Gezien **de EKE-stalen** sterk **verdund celkweek supernatans** betroffen in de 3 gevallen, waren de stalen **niet geschikt om geanalyseerd te worden met de DFA kits**. Voor staal Ag/12691 was dit vermoedelijk ook de reden dat met dezelfde DFA kits men besliste om “negatief” te antwoorden: indien geen of onvoldoende cellen aanwezig, zijn er logischerwijze ook geen virale inclusies aantoonbaar in cellen. Het is van groot belang om naar de clinicus duidelijk te antwoorden, en een negatief antwoord heeft mogelijk andere consequenties dan wanneer men “niet-interpreteerbaar” doorgeeft.

Het commentaar vermeldde eveneens de **factoren die de accuraatheid van RIDTs** (Rapid Influenza Detectietesten) in POCT-formaat beïnvloeden: **klinische tekens en symptomen consistent met influenza, prevalentie van de influenza activiteit in de onderzochte populatie, tijdsinterval vanaf ziekte-onset tot afname van respiratoire specimens voor testing, het type respiratoir staal, de leeftijd van de patiënt, het circulerend Influenzavirus (type, subtype,...), de accuraatheid van de test in vergelijking met een referentietest ("gold standard" = RT-PCR of virale kweek)**. Elk van deze elementen werd uitvoerig besproken in het commentaar.

### **3.3 HAV**

Er werden 2 stalen rondgestuurd: IS/6623 en IS/12676.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

IS/6623: Een 45-jarige man biedt zich aan op de consultatie voor reisgeneeskunde vóór hij op reis vertrekt naar de tropen. De arts vraagt de bepaling van anti-HAV IgG aan.

IS/12676: Patiënt met leverstoornissen en geelzucht sinds 2 weken.

De verwachte resultaten en interpretaties waren :

IS/6623:

IgG: positief  
IgM: negatief  
Interpretatie: Immuniteit

IS/12676:

IgG: negatief  
IgM: negatief  
Interpretatie: Geen immuniteit

Dit staal werd reeds verstuurd in de EKE 2010/2 onder staalnummer S/6529.

In het totaal stuurden 152 klinische laboratoria hun enquêteformulier terug; 151 laboratoria stuurden een antwoord in voor staal IS/6623, één laboratorium vermeldde dat het in routine enkel HAV IgM bepaalt en geen IgG of totale antistoffen (en derhalve niet aan de vraagstelling kon beantwoorden); staal IS/12676 werd geanalyseerd door 152 laboratoria.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 89.5%.

Op staal IS/6623 voerden 151 laboratoria 288 testen uit; op staal IS/12676 voerden 152 laboratoria 291 testen uit.

Op staal IS/6623 voerden 17 laboratoria 1 test uit, 132 laboratoria 2 testen, 1 laboratorium 3 testen en 1 laboratorium 4 testen.

Op staal IS/12676 voerden 16 laboratoria 1 test uit, 134 laboratoria 2 testen, 1 laboratorium 3 testen en 1 laboratorium 4 testen.

Onderstaande tabel geeft de uitgevoerde parameters per laboratorium weer.

**Tabel 3.3.1.** Aantal deelnemers verdeeld per uitgevoerde parameters

Aantal testen	Type test	IS/6623	IS/12676
1 test	Totale As	4	1
	IgM	13	15
2 testen	Totale As + IgM	95	97
	IgG + IgM	37	37
3 testen	Totale As + 2 IgM	1	1
4 testen	Totale As + IgG + 2 IgM	1	1
<b>Totaal</b>		<b>151</b>	<b>152</b>

De meest gebruikte kits voor de verschillende parameters waren:

- IgG: Architect HAV IgG (Abbott) (100% beide stalen) (er is slechts 1 kit voor anti-HAV IgG op de Belgische markt)
- Totale As.: Cobas anti-HAV (Roche) (23.8% en 24.0%), Liaison anti-HAV (Diasorin) (14.9% en 16.0%), ADVIA Centaur HAV Total (Siemens) (12.9% en 13.0%) en VIDAS anti-HAV Total (bioMérieux) (11.9% en 12.0%)
- IgM: Architect HAV IgM (Abbott) (26.2% en 26.1%), Cobas anti-HAV IgM (Roche) (18.8% en 19.0%) en VIDAS HAV IgM (bioMérieux) (12.8% en 12.4%)

Voor staal S/6623 vonden alle laboratoria die de IgG of de totale antistoffen bepaalden deze positief.

Alle laboratoria die de IgM bepaalden, vonden deze negatief

90.8% van de laboratoria gaven de correcte interpretatie "Immunitet". Eén laboratorium antwoordde "Geen immunitet"; aangezien dit laboratorium wel een positief resultaat bekam voor de IgG, heeft dit labo wellicht het verkeerde vakje aangevinkt in de toolkit.

Vier van de laboratoria die enkel de IgM bepaalden, vermeldden dat er geen recente/acute infectie met het Hepatitis A virus aanwezig is; de negen overige verkozen zich niet uit te spreken.

Voor staal S/12676 bekwamen zestien laboratoria een negatief resultaat voor de IgG, zestien een positief en zes een borderline met de Architect kit.

De firma heeft het probleem theoretisch onderzocht; hieronder vindt u hun antwoord:

"The ARCHITECT HAVAb-IgG assay shows a shift in results to higher S/CO values over time, especially for plasma samples, potentially leading to reduced specificity and increased

false reactive results. Therefore the expiration date of all ARCHITECT HAVAb IgG reagent lots which had already been released was reduced retrospectively to 6 months per FA20SEP2012 and until further notice all future lots will have a reduced dating of 6 months.

The investigation has been completed and determined the ARCHITECT HAVAb IgG microparticle component as probable cause of the issue. In addition, as a contributing factor the anti-HAV undercoating antibody, used to bind HAV antigen onto the microparticles, has been identified.



The deficiency of the ARCHITECT HAVAb IgG microparticle component could not be committed to a specific failure mode such as raw material, precursor material, process or equipment. Consequently, the ARCHITECT HAVAb IgG microparticle will be reformulated to better protect the product requirements and provide a reliable ARCHITECT HAVAb IgG product performance.”

De totale antistoffen werden door 99 (99.0%) laboratoria negatief bevonden. Eén laboratorium bekwam een positief resultaat.

150 (99.3%) laboratoria die de IgM bepaalden, vonden deze negatief. Eén laboratorium bekwam een positief resultaat.

72.4% van de laboratoria gaven de correcte interpretatie “Geen immuniteit”.

11 van de laboratoria die enkel de IgM bepaalden, vermeldden dat er geen recente/acute infectie met het Hepatitis A virus aanwezig is; de vier anderen onder hen vermeldden dat ze geen interpretatie konden geven enkel op basis van de IgM maar dat totale As/IgG hiervoor noodzakelijk zijn. Ook 2 laboratoria die totale As en IgM bepaalden en één laboratorium dat IgG en IgM bepaalde (alle resultaten negatief), antwoordden “geen recente infectie”.

Van de zes laboratoria die een borderline resultaat bekwamen voor de IgG, vermeldden vier in de interpretatie dat er een borderline resultaat was voor de IgG (al dan niet vergezeld van de opmerking dat er geen recente infectie aanwezig is) en gaven er 2 de interpretatie “Geen immuniteit”.

Van de 16 laboratoria die een positief resultaat bekwamen voor de IgG, gaven 13 de interpretatie “Immuniteit”, vermeldde één dat er zwakke IgG aanwezig waren en andere serologie getest moet worden, vermeldde één de mogelijkheid van een recente infectie (hoewel het IgM negatief vond) en vermeldde één de interpretatie “andere” zonder deze te preciseren.

Het laboratorium dat een positief resultaat bekwam voor de IgM (maar een negatief voor de totale As), gaf de interpretatie “Geen immuniteit”.

Twee laboratoria vermelden in hun interpretatie dat een controlestaal wenselijk zou zijn. Het commentaar op de enquête vermeldde voor staal S/6623 dat gezien de expliciete vraag van de aanvragende arts en de klinische situatie die een **serologisch oordeel over de immuniteit** vereist, de **bepaling van enkel IgM niet aan deze klinische vraagstelling beantwoordt**. De uitvoering van IgM in geval van de bepaling van enkel totale antistoffen is wel nuttig om een serologisch bewijs van immuniteit te kunnen leveren.

Voor staal S/12676 vermeldde het commentaar dat indien er **enkel een bepaling van totale antistoffen met positief resultaat is zonder beschikbaarheid van het resultaat voor IgM** bij een verdacht klinisch beeld zoals in deze klinische situatie, **de interpretatie “immuniteit” niet als correct beschouwd kan worden**. Gezien IgM As een hoogtepunt bereiken tijdens de symptomatische periode van een hepatitis A infectie en we hier te maken hebben met een symptomatische patiënt (geelzucht), is de opvolgserologie door de nieuwe afname niet geïndiceerd.

### **3.4 Rubella**

Er werden 2 stalen rondgestuurd: IS/9599 en IS/10531.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

IS/9599: Een jonge vrouw biedt zich aan bij haar huisarts voor een prezwangerschapsonderzoek.

Zij kan zich niet meer herinneren of zij als kind gevaccineerd werd voor Rubella. De arts neemt een bloedstaal af ter controle van de antistoffen

IS/10531: Een jonge dame van buitenlandse afkomst, die niet gevaccineerd werd in haar jeugd, meldt zich bij de arts met rash en koorts.

De verwachte resultaten waren:

IS/9599: IgG : positief  
IgM: negatief  
Interpretatie: Immuniteit

IS/10531: IgG : positief  
IgM: negatief  
Interpretatie: Immuniteit

143 klinische laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 89.5%.

Op staal IS/9599 voerden 15 laboratoria 1 test uit, 126 laboratoria 2 testen, 1 laboratorium 3 testen en 1 laboratorium 4 testen.

Op staal IS/10531 voerden 12 laboratoria 1 test uit, 129 laboratoria 2 testen, 1 laboratorium 3 testen en 1 laboratorium 4 testen.

Onderstaande tabel geeft de uitgevoerde parameters per laboratorium weer.

**Tabel 3.4.1.** Aantal deelnemers verdeeld per uitgevoerde parameters

<i>Aantal testen</i>	<i>Types test</i>	<i>IS/9599</i>	<i>IS/10531</i>
1 test	IgG	15	12
2 testen	IgG + IgM	126	129
3 testen	IgG + 2 IgM	1	1
4 testen	2 IgG + 2 IgM	1	1
<b>Totaal</b>		<b>143</b>	<b>143</b>

De meest gebruikte kits voor de verschillende parameters waren:

- IgG: Architect Rubella IgG (Abbott) (25%, beide stalen), Liaison Rubella IgG (DiaSorin) (16.7%, beide stalen), Cobas Rubella IgG (Abbott) (15.3%, beide stalen) en VIDAS Rub IgG II (bioMérieux) (10.4%, beide stalen)
- IgM: Architect Rubella IgM (Abbott) (25.4% en 25.6%), Liaison Rubella IgM (DiaSorin) (17.7% en 18.0%), Cobas Rubella IgG (Abbott) (13.1% en 12.8%) en VIDAS Rub IgM (bioMérieux) (12.3% en 12.8%)

Voor IS/9599 bekwamen alle laboratoria een positief resultaat voor de IgG en een negatief resultaat voor de IgM.

140 (97.9%) laboratoria gaven de correcte interpretatie "Immunitet". Drie laboratoria die enkel IgG bepaalden, verkozen zich niet uit te spreken.

Voor IS/10531 bekwamen alle laboratoria een positief resultaat voor de IgG.

130 laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de IgM; één laboratorium antwoordde "positief" (wellicht transcriptiefout).

126 (88.1%) laboratoria gaven de correcte interpretatie "Immunitet". Enkele laboratoria verkozen een andere optie.

Tien (7.0%) laboratoria gaven de interpretatie "Mogelijkheid van een recente infectie" (vijf labo's met als resultaten IgG+ en IgM-; vijf labo's die enkel IgG bepaalden). Zes laboratoria die enkel IgG bepaalden, verkozen zich niet uit te spreken. Eén laboratorium antwoordde "Geen immunitet" (ondanks positieve IgG)).

Het commentaar op de enquête vermeldde dat hoewel het onmogelijk is een recente infectie uit te sluiten zonder bepaling van de IgM, is het in het kader van het opsporen van immunitet en in afwezigheid van enige suggestieve symptomatologie, niet nodig om in routine de IgM te bepalen. In deze context is de interpretatie « immunitet », die gegeven werd door de laboratoria die enkel de IgG bepaalden volledig correct (zoals voor staal IS/9599).

Voor staal IS/10531, met een compleet andere context, geldt dat de bepaling van IgM noodzakelijk is om de diagnose vast te stellen of uit te sluiten. Vijf laboratoria die de IgM negatief bevonden, in aanwezigheid van IgG, kozen voor de interpretatie « mogelijkheid van een recente infectie ». Deze keuze van interpretatie is betwistbaar want de **afwezigheid van IgM sluit de diagnose uit**. Het is in dit geval aangewezen om zich voor **de diagnose te richten op andere virale aandoeningen** zoals parvovirus B19 of mazelen.

### 3.5 Toxoplasma

Er waren 2 gelyofiliseerde plasmamonsters, IS/10545 en IS/12002 waarop antistoffen tegen Toxoplasma bepaald dienden te worden.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

IS/10545: « Afname tijdens het eerste trimester van een zwangerschap »

IS/12002: « Afname tijdens het eerste trimester van een zwangerschap »

De verwachte resultaten waren:

IS/10545:	IgG negatief IgM negatief Interpretatie: Afwezigheid van specifieke antistoffen
IS/12002:	IgG positief IgM negatief Interpretatie: Aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen)

148 klinische laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug.

Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 92.6%.

Op staal IS/10545 voerden de laboratoria 309 testen uit: 142 laboratoria voerden 2 testen uit, 3 laboratoria 3 testen, 1 laboratorium 4 testen, 1 laboratorium 5 testen en 1 laboratorium 7 testen.

Op staal IS/12002 voerden de laboratoria 327 testen uit: 128 laboratoria voerden 2 testen uit, 15 laboratoria 3 testen, 2 laboratoria 4 testen, 2 laboratoria 5 testen en 1 laboratorium 8 testen.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de uitgevoerde testen per staal per aantal laboratoria.

**Tabel 3.5.1.** Aantal deelnemers verdeeld per uitgevoerde parameters voor Toxoplasma (enquête 2014/3)

<i>Aantal testen</i>	<i>Type test</i>	<i>IS/10545</i>	<i>IS/12002</i>
2 testen	IgG + IgM	142	128
3 testen	2 IgG + IgM	1	1
	IgG + 2 IgM	2	-
	IgG + IgM + aviditeit	-	14
4 testen	2 IgG + 2 IgM	1	2
5 testen	2 IgG + 2 IgM + aviditeit	1	2
7 testen	2 IgG + 3 IgM + IgA + complementfixatie	1	-
8 testen	2 IgG + 3 IgM + IgA + complementfixatie + aviditeit	-	1
<b>Totaal</b>		<b>148</b>	<b>148</b>

De meest gebruikte kits voor de verschillende parameters waren:

- IgG: Architect Toxo IgG (Abbott) (20.4%, beide stalen), Liaison Toxo IgG (DiaSorin) (20.4%, beide stalen) en Cobas Toxo IgG (Roche) (19.7%, beide stalen)
- IgM: Liaison Toxo IgM (DiaSorin) (20.1%, beide stalen), Architect Toxo IgM (Abbott) (19.5%, beide stalen), Cobas Toxo IgM (Roche) (19.5%, beide stalen) en VIDAS Toxo IgM (bioMérieux) (9.1%, beide stalen)
- IgG aviditeit (staal IS/12002): VIDAS Toxo IgG avidity (bioMérieux) (68.4%)

Voor staal IS/10545 bekwamen 99.3% van de laboratoria een negatief resultaat voor de IgG. Eén laboratorium bekwam een positief resultaat (staalverwisseling).

Het laboratorium dat de complementfixatie uitvoerde bekwam een negatief resultaat.

Het laboratorium dat de IgA bepaalde, vond deze negatief.

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de IgM.

Het laboratorium dat de aviditeit bepaalde, bevond deze laag.

147 (99.3%) laboratoria gaven voor IS/10545 de correcte interpretatie "Afwezigheid van specifieke antistoffen". Het laboratorium dat de stalen omwisselde gaf als interpretatie: "Aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen)".

Voor staal IS/12002 bekwamen 99.3% van de laboratoria een positief resultaat voor de IgG. Eén laboratorium bekwam een negatief resultaat (staalverwisseling).

Het laboratorium dat de complementfixatie uitvoerde bekwam een borderline resultaat.

Het laboratorium dat de IgA bepaalde, vond deze negatief.

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de IgM.

Alle laboratoria bekwamen een hoge aviditeit.

145 (98%) laboratoria gaven de correcte interpretatie "Aanwezigheid van antistoffen suggestief voor een oud contact (beschermende antilichamen)" voor staal IS/12002; twee laboratoria zouden een controlestaal vragen voor follow-up. Het laboratorium dat de stalen omwisselde gaf als interpretatie: "Afwezigheid van specifieke antistoffen".

Het commentaar op de enquête benadrukte voor staal IS/10545 dat het **uitvoeren van een IgG aviditeit nutteloos is indien de IgG negatief is**. Het uitvoeren van een IgG aviditeit bij een negatief staal zal dus sowieso verkeerde resultaten genereren: inderdaad het laboratorium dat de aviditeit op dit negatieve staal bepaalde, vond een "lage aviditeit" van de IgG antistoffen. Een niet alerte clinicus zou dus dit resultaat kunnen interpreteren als suggestief voor een recente infectie. Het uitvoeren van de IgG aviditeit op IgG negatieve stalen moet dus als foutief worden aanzien.

Opvallend voor staal IS/12002 was de grote variatie die we vonden in IgG titers tussen de verschillende producenten en eveneens tussen de verschillende laboratoria die dezelfde kits gebruiken. **Een vaststelling die ons noodzaakt erop te wijzen dat we titers in opeenvolgende stalen van dezelfde patiënt enkel mogen vergelijken als ze in dezelfde run worden getest.**

Voor de interpretatie van dit staal geldt dat hoewel de vraag naar een follow-up staal niet als fout beschouwd mag worden, deze toch overbodig is.

### **3.6 HIV**

Er werden 2 “klaar-voor-gebruik” stalen (IS/10542 en IS/10544) verstuurd voor de bepaling van HIV-antistoffen.

De verwachte resultaten waren:

Staal IS/10542 was reactief voor HIV.

Staal IS/10544 was negatief voor HIV.

Aan deze enquête namen 159 Belgische en Luxemburgse laboratoria deel.

Er werden 178 screeningstesten uitgevoerd op staal IS/10542 en 176 op staal IS/10544.

Tabel 3.6.1. geeft de verdeling per kitgeneratie.

**Tabel 3.6.1.** Verdeling per generatie van de kits gebruikt voor de bepaling van HIV

<i>Aantal testen</i>	<i>Generatie</i>	<i>IS/10542 (N labo's)</i>	<i>IS/10544 (N labo's)</i>
1 test	3 <sup>e</sup> gen.	12	11
	4 <sup>e</sup> gen.	129	132
2 testen	3 <sup>e</sup> + 4 <sup>e</sup> gen.	2	3
	4 <sup>e</sup> + 4 <sup>e</sup> gen.	15	12
3 testen	3 <sup>e</sup> + 4 <sup>e</sup> + 4 <sup>e</sup> gen.	1	1
<b>Totaal</b>		<b>159</b>	<b>159</b>

Voor IS/10542 werden dus 163 4<sup>e</sup> generatie en 15 3<sup>e</sup> generatie kits gebruikt en voor IS/10544 161 4<sup>e</sup> generatie en 15 3<sup>e</sup> generatie kits.

De meest gebruikte reagentia waren Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott) (27.7% beide stalen), HIV Combi PT (Roche) (28.3% en 27.7%), VIDAS HIV DUO ULTRA (bioMérieux) (9.4% beide stalen) en LIAISON XL Murex HIV Ag/Ab (DiaSorin) (9.4% beide stalen).

157 (98.7%) laboratoria bekwamen een reactief resultaat met de screeningstesten voor staal IS/10542. Eén laboratorium bekwam een reactief resultaat met één test en een negatief met de andere. Eén laboratorium antwoordde een negatief resultaat met zijn enige test maar heeft nadien gemeld dat het een verwisseling van de resultaten betrof bij encodage van de resultaten in de Toolkit.

156 (98.1%) laboratoria bekwamen een negatief resultaat met de screeningstesten voor staal IS/10544. Eén laboratorium bekwam een reactief resultaat met één test en een negatief met de andere. Eén laboratorium bekwam een borderline resultaat. Eén laboratorium antwoordde een reactief resultaat met zijn enige test maar dit labo heeft beide resultaten omgewisseld bij de encodage.

Het commentaar op de enquête benadrukte dat het noodzakelijk is om een tweede onafhankelijk staal te testen om de positiviteit van een eerste staal te bevestigen. Deze veiligheidsmaatregel is essentieel en bewijst spijtig genoeg van tijd tot tijd zijn nut door staalverwisselingen aan te tonen.

Het commentaar op de enquête benadrukte eveneens dat het gebruik van 4<sup>e</sup> generatietesten d.w.z. testen die tegelijkertijd antigenen en antistoffen opsporen, door alle laboratoria absoluut moet aanbevolen worden, wegens hun duidelijk grotere gevoeligheid in de seroconversiefase. De vroegtijdige detectie van infecties is een prioriteit geworden in een tijd waarin de infecties steeds beter onder controle gebracht worden.

---

**FIN**

---

© Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles 2015.  
Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de l'ISP.