



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
ENQUETE 2015**

WIV/Micro/Sero/Para/105

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

www.wiv-isp.be



COMITE VAN EXPERTEN

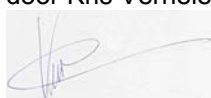
WIV (secretariaat)	TEL: 02/642.55.22	FAX: 02/642.56.45
Enquêtecoördinator: Dr. VERNELEN K.	TEL: 02/642.55.29 e-mail: kris.vernelen@wiv-isp.be	
Vervanger enquêtecoördinator: Dr. CHINA B.	TEL: 02/642.53.85 e-mail: bernard.china@wiv-isp.be	
<u>Experten:</u>		
Dr. BERTH Mario	TEL: 03/30.30.809 e-mail: mario.berth@aml-lab.be	FAX: 03/30.30.882
Apr. BOEL An	TEL: 053/72.47.85 e-mail: an.boel@olvz-aalst.be	FAX: 053/72.45.88
Dr. BOELENS Jerina	TEL: 093/32.19.69 e-mail: jerina.boelens@uzgent.be	FAX: 093/32.36.40
Dr. BOERAS Anca	TEL: 042/24.83.58 e-mail: anca.boeras@chc.be	FAX: 042/24.84.73
Dr. CLAEYS Geert	TEL: 09/332.36.45 e-mail: geert.claeys@ugent.be	FAX: 09/332.49.85
Dr. DE BEENHOUWER Hans	TEL: 053/72.42.72 e-mail: hans.de.beenhouwer@olvz-aalst.be	FAX: 053/72.45.88
Dr. DE GHELDRE Yves	TEL: 02/340.41.34 e-mail: yves.degheldre@chirec.be	FAX: 02/340.41.79
Dr. DELFORGE Marie-Luce	TEL: 02/555.34.53 e-mail: marie-luce.delforge@erasme.ulb.ac.be	FAX: 02/555.64.59
Dr. MAGERMAN Koen	TEL: 011/30.97.40 e-mail: koen.magerman@jessazh.be	FAX: 011/30.97.50
Dr. PADALCO Elizaveta	TEL: 09/332.21.08 e-mail: elizaveta.padalko@uzgent.be	FAX: 09/332.49.85
Dr. REYNDERS Marijke	TEL: 050/45.39.27 e-mail: marijke.reynders@azsintjan.be	FAX: 050/45.26.19
Dr. SAEGEMAN Veroniek	TEL: 016/34.24.23 e-mail: veroniek.saegeman@uzleuven.be	FAX: 016/34.70.10
Dr. VAN ACKER Jos	TEL: 09/224.64.45 e-mail: jos.vanacker@azstlucas.be	FAX: 09/224.64.46
Dr. VAN ESBROECK Marjan	TEL: 03/247.64.37 e-mail: mvesbroeck@itg.be	FAX: 03/247.64.40
Dr. VERROKEN Alexia	TEL: 02/764.67.32 e-mail: alexia.verroken@uclouvain.be	FAX: 02/764.69.33
Apr. VIJGEN Sara	TEL: 011/33.82.22 e-mail: sara.vijgen@jessazh.be	FAX: 011/33.82.08
Dr. WOESTYN Sophie	TEL: 056/85.58.85 e-mail: sophie.woestyn@skynet.be	FAX: 056/85.58.86

Expertenvergadering: Nee (validatie per e-mail)

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:

https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports_annee.htm

Toestemming verspreiding rapport: door Kris Vernelen, enquêtecöördinator, op 16/082016

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Kris Vernelen', is centered below the text. The signature is written in a cursive style with a large initial 'K'.

Inhoudstafel

Inhoudstafel	4
I. Microbiologie	5
<i>Verslag van de identificatie van de culturen</i>	5
Evaluatie van de gevoeligheidsbepalingen	7
II. Parasitologie	22
Enquête 1	22
Enquête 2	22
Enquête 3	23
Gebruik van de Toolkit	23
III. Infectieuze serologie	24
Hepatitis B	24
Hepatitis C	27
Interpretatie van HBV en HCV	27
Legionella-Ag	29
CMV	31
Borrelia	36
EBV	40
HIV	44

In 2015 werden er 3 enquêtes georganiseerd in het kader van de EKE in de microbiologie. 154 laboratoria namen aan minstens één enquête deel. 2 laboratoria (1.3%) namen deel aan 1 enquête en 152 (98.7%) aan 3 enquêtes. Eén laboratorium stopte zijn activiteiten in de loop van het jaar. De deelname van de laboratoria bedroeg voor de opeenvolgende enquêtes 153, 152 en 153.

Men onderscheidt 104 hospitaallaboratoria, 37 privé laboratoria, 4 laboratoria in poliklinieken en 9 andere laboratoria..

Verslag van de identificatie van de culturen

Verdeling van de resultaten per monster

Er werden 12 stalen verstuurd: 11 onder gevriesdroogde vorm en 1 gesimuleerd stoelgangsstaal.

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

Tijdens de 1e enquête werd onder hetzelfde staalnummer (M/13079) een verschillend staal gestuurd naar de laboratoria met even en oneven erkenningsnummer; de 1e groep ontving een *E. faecium*, de 2e groep een *E. faecalis*.

Voor *Shigella sonnei* (stoelgang; enquête 2015/1) werd een identificatie tot op het genusniveau als afdoende beschouwd.

Staal M/13554 (ascitesvocht; enquête 2015/3) bevatte een mengsel van 2 verschillende *Candida*.

Het aantal toolkitgebruikers bedroeg respectievelijk 82.4%, 86.2% en 84.3% voor elk der 3 enquêtes.

Tabel 1.1. Verdeling van de resultaten per monster. De oorsprong van elke kiem wordt tussen haakjes vermeld.

<i>Kiem</i>	% <i>aanvaardbare identificaties</i>
<i>Shigella sonnei</i> (stoelgang)	81.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (rectale wisser)	96.0
<i>Enterobacter cloacae</i> (urine)	99.3
<i>Enterococcus faecium</i> (hemocultuur – even laboratoria)	97.7
<i>Enterococcus faecalis</i> (hemocultuur – oneven laboratoria)	95.4
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i> (sputum)	96.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (urine)	99.4
<i>Cryptococcus neoformans</i> (huidletsel)	96.1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (etter)	92.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (hemocultuur)	88.9
<i>Leclercia adecarboxylata</i> (wondwisser)	96.7
<i>Staphylococcus aureus</i> (hemocultuur)	98.0
<i>Candida glabrata</i> + <i>Candida tropicalis</i> (ascitesvocht)	61.4

De relatief lagere “score” voor *Shigella sonnei* wordt verklaard door het gegeven dat de **Maldi-Tof geen onderscheid kan maken tussen *E. coli* en *Shigella* species** zodat laboratoria die enkel Maldi-Tof gebruikten als identificatietechniek een

foutief resultaat bekwamen. Tevens bevatte dit staal een *Proteus* sp. als commensaal waardoor sommige laboratoria wellicht moeite ondervonden om de *Shigella* te isoleren.

Het lage percentage voor het ascitesvocht met het gistmengsel wordt verklaard door het feit dat een aantal laboratoria slechts één van beide gisten geïdentificeerd hebben.

Ter gelegenheid van de 3^e enquête werden eveneens twee uitstrijkjes verstuurd voor zuurvaste kleuring (M/13527 (positief) en M/13727 (negatief)). Het negatieve zuurvaste uitstrijkje werd door 97% van de laboratoria correct beantwoord en het positieve door 99%.

Verdeling van de laboratoria volgens het aantal aanvaardbare identificaties

Elk laboratorium diende 12 identificaties te verwezenlijken. 64 (41.6%) laboratoria hebben alle identificaties correct of aanvaardbaar geantwoord. In het totaal hebben 90 (58.4 %) laboratoria niet aanvaardbare identificaties vermeld. Onderstaande tabel geeft de verdeling van de laboratoria weer volgens het aantal niet aanvaardbare identificaties.

Tabel 1.2. Aantal niet aanvaardbare identificaties (zonder de “ontbrekende” antwoorden)

<i>Aantal niet aanvaardbare identificaties</i>	<i>Aantal laboratoria (N=154)</i>
0	64 (41.6%)
1	63 (40.9%)
2	21 (13.6%)
3	5 (3.2%)
5	1 (0.6%)

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 1.3. Aantal niet aanvaardbare identificaties (met inbegrip van de “ontbrekende” antwoorden).

<i>Aantal niet aanvaardbare identificaties</i>	<i>Aantal laboratoria (N=154)</i>
0	63 (40.9%)
1	63 (40.9%)
2	21 (13.6%)
3	5 (3.2%)
5	1 (0.6%)
8	1 (0.6%)

Evaluatie van de gevoeligheidsbepalingen

De gevoeligheid van 6 kiemen, *Klebsiella pneumoniae* M/12958, *Enterobacter cloacae* M/12961, *Klebsiella pneumoniae* M/12959, *Staphylococcus lugdunensis* M/13326, *Staphylococcus aureus* M/6442 en *Staphylococcus epidermidis* M/2289 werden uitgetest elk tegenover een afzonderlijke reeks antibiotica.

Klebsiella pneumoniae M/12958 en Enterobacter cloacae M/12961

Hieronder vindt u de belangrijkste punten uit het commentaar 2015/1 opgesteld door Pr. Y. Glupczynski, verantwoordelijke van het NRC voor resistente Gram negatieve bacteriën. Voor het klinisch en epidemiologisch belang van het opsporen van carbapenemase verwijzen we naar het commentaar van de EKE 2012/3 en het jaarrapport 2012.

Cultuur M/12958 was een *Klebsiella pneumoniae* die resistentie vertoonde tegen verschillende antibioticaklassen (beta-lactams, aminoglycosiden, chinolonen,...) waaronder de carbapenems. De stam vertoonde meer bepaald in vitro verminderde gevoeligheid of resistentie tegen de geteste carbapenems (MIC=1-2 µg/ml voor meropenem (grensgevoeligheid volgens EUCAST) en MIC=4 µg/ml voor ertapenem (resistent volgens EUCAST)). Ze vertoonde overigens een verminderde diameter met de diskdiffusiemethode zowel voor ertapenem (inhibitiezone = 16 mm) als voor meropenem (inhibitiezone = 23 mm). EUCAST heeft drempelwaarden voor screening bepaald die de confirmatie van de aanwezigheid van een carbapenemase wettigen voor alle stammen die een diameter <25 mm vertonen voor één van deze antibiotica (ertapenem, meropenem).

Deze stam produceerde een carbapenemase van het type OXA-48 evenals een ESBL van het type CTX-M-15 (CTX-M-Groep 1). Bovendien waren drie andere beta-lactamase (SHV-1, TEM-1 en OXA-1/-30) en een enzym dat door acetylatie de aminoglycosiden en fluorochinolonen (AAC(6')-Ib-cr) inactieveert, eveneens aanwezig.

Deze resistenties worden gemedieerd door 2 overdraagbare plasmiden (een plasmide van 62 Kb dat drager is van het gen dat codeert voor OXA-48, de andere resistentiegenen (CTX-M-15, OXA-1/-30, AAC(6')-Ib-cr) waren gecolokaliseerd onder vorm van resistentiecassettes op een genetisch element van het integron type, dat zich bevindt op een plasmide met een moleculair gewicht van 180 Kb).

OXA-48 is het meest voorkomende carbapenemase in België (meer dan 2/3 van alle CPE) en *Klebsiella pneumoniae* vormt het voornaamste species van de carbapenemase producerende enterobacteriën (70% van alle CPE).

Hoewel stam M/12958 een verminderde gevoeligheid vertoonde (grensgevoeligheid volgens de EUCAST- en CLSI-criteria), vermoedde of herkende de meerderheid van de laboratoria (>85%) de aanwezigheid van een carbapenemase (ongeveer 1/3 van de laboratoria vermeldden zelfs specifiek de aanwezigheid van een carbapenemase van het type OXA-48) en gaf aan dat in routine een dergelijke stam naar het referentielaboratorium verstuurd zou worden voor bevestiging van een carbapenemase. Dit is een significante verbetering t.o.v. de EKE in 2012 waar slechts 50% van de laboratoria de aanwezigheid vermoedden van een OXA-48 carbapenemase die een gelijkaardige lage resistentie tegen carbapenems vertoonde (stam M/11721; EKE 2012/3). De verbetering van het detectievermogen van carbapenemase door de Belgische laboratoria wordt eveneens vastgesteld in het stijgend aantal stammen die naar het NRC gestuurd worden en bevestigd worden als CPE. Terwijl in 2012 slechts 40% van de stammen bevestigd werden als CPE bereikte dit aantal 60% in 2014. De associatie van OXA-48 met een ESBL werd daarentegen slechts vermeld door 40 laboratoria, en illustreert de moeilijkheid van de fenotypische detectie van de aanwezigheid van dit type resistentie in aanwezigheid van een carbapenemase. De detectie van een ESBL lijkt echter van secundair

belang in aanwezigheid van een CPE zowel vanuit klinisch standpunt wat betreft ziekenhuishygiëne.

De bepaling van de gevoeligheid voor fluorochinolonen vormde een ander probleem bij deze stam. Zoals hoger vermeld produceerde stam M/12958 een enzym van het type AAC(6')-Ib-cr dat tegelijkertijd aminoglycosiden en fluorochinolonen acetyleert. Dit plasmidaal resistentiemechanisme leidt tot een resistentie tegen fluorochinolonen die duidelijk lager is dan degene die vastgesteld wordt in geval van een chromosomale resistentie die te wijten is aan mutatie van de genen die voor de DNA gyrasen (en meer bepaald gyrA) coderen en die typisch meer ciprofloxacin dan levofloxacin treft. De stam vertoonde een MIC die dubbel zo hoog lag voor ciprofloxacin (MIC=1 µg/ml) dan voor levofloxacin (0.5 µg/ml).

Dit zou het hoger aantal “vals gevoelige” resultaten kunnen verklaren dat bekomen werd door de laboratoria die de gevoeligheid voor levofloxacin bepaalden in vergelijking met de laboratoria die ciprofloxacin getest hebben. Een andere vaststelling is het hoger aantal gevoelig resultaten voor de chinolonen (opnieuw meer uitgesproken voor levofloxacin dan voor ciprofloxacin) bekomen met apparaten en dan meer bepaald de VITEK 2. Hoewel de exacte redenen voor deze inter-methode discordanties niet gekend zijn, is het mogelijk dat de verschillen in de resultaten een weergave zijn van de variaties in de geteste concentraties (meer bepaald lage concentraties die te hoog zijn om een low level resistentie tegen fluorochinolonen te kunnen detecteren).

We herinneren er hier aan dat de OXA-48 carbapenemases van klasse D (volgens de classificatie van Ambler) zijn die gecodeerd worden door genen die op een transposon (Tn1999 of Tn 1999.2) gelegen zijn, dat zich bevindt op een conjugatief autotransfereerbaar plasmide (pOXA48). De regio waar het gen dat codeert voor OXA-48 zich bevindt is zeer stabiel en het plasmide pOXA-48 waarop het gelegen is vertoont een hoge transferfrequentie die verklaart waarom dit carbapenemase zich zo sterk verspreidt zowel bij *Klebsiella pneumoniae* (intra-species verspreiding) als bij andere enterobacteriën (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., ...). De epidemische verspreiding van OXA-48 in verschillende Europese landen (waaronder met name België en Frankrijk) is dus eerder de weergave van een epidemie van plasmiden dan van stammen (clonen).

Er worden momenteel verschillende allelische varianten van OXA-48 onderkend, die verschillen door puntmutatie(s) van één of enkele aminozuren en aldus het hydrolyse spectrum van het enzym wijzigen. Zo beschikken OXA-181 en OXA-232, die een grote prevalentie vertonen op het Indische subcontinent, een toegenomen hydrolytische activiteit tegen de carbapenems in vergelijking met OXA-48. Omgekeerd vertonen de mutaties bij OXA-163 op de actieve site van het enzym een verlies van hydrolyse van de carbapenems en een profiel van het type ESBL (hydrolyse van de cefalosporines van 3^e en 4^e generatie, inhibitie door clavulaanzuur en tazobactam).

De OXA-48 carbapenemases en het merendeel van hun varianten geven een zwakke hydrolyse van de carbapenems, maar hydrolyseren daarentegen noch de breed spectrum cefalosporines (3^e en 4^e generatie) noch aztreonam. In tegenstelling tot de carbapenemases van klasse A (KPC) en klasse B (metallo-beta lactamases) waarvoor er gekende inhibitoren bestaan (aminophenyl boronisch zuur, inhibitor van klasse A en EDTA dipicolinezuur (DPA), inhibitor van klasse B), is er tot op heden geen inhibitor van de carbapenemases van klasse D (OXA-48) gekend. Een typisch fenotypisch kenmerk van OXA-48 carbapenemase is echter de high-level resistentie tegen penicillinen die geassocieerd zijn aan een beta-lactamase inhibitor (clavulaanzuur, tazobactam) en tegen temocilline (MIC > 128 µg/ml; inhibitiezone < 12 mm). Hoewel ze niet specifiek is, vormt de resistentie tegen deze antibiotica een

interessant element voor de detectie van het OXA-48 carbapenemase in het laboratorium.

De resistentie tegen ceftazidime en cefepime die vastgesteld werd bij stam M/12958 wordt verklaard door de associatie met een ESBL van het type CTX-M (CTX-M-15) die aanwezig is bij 80% van de stammen die producer zijn van het OXA-48 carbapenemase.

Deze stam vertoonde voor meropenem een inhibitiezone van 24 mm en een MIC van 1 µg/ml en was dus nog gevoelig volgens de regels van EUCAST en van CLSI. EUCAST heeft echter een grenswaarde (inhibitiezone < 25 mm) gedefinieerd als screeningsdrempel voor het opsporen en bevestigen van een carbapenemase. Het is echter belangrijk op te merken dat ongeveer 30% van de stammen die bevestigd werden als OXA-48 producer in het referentielaboratorium een inhibitiezone voor meropenem hebben die groter is dan deze drempelwaarde. In afwachting van de bevestiging door de EUCAST (de herziening van de richtlijnen is gaande), lijkt het echter belangrijk dat landen/regio's met een hoge prevalentie voor OXA-48 (zoals België) een diameter voor meropenem van <27 mm overwegen als drempel voor screening.

Het gebruik van ertapenem (screeningsdrempel <25 mm aanbevolen door EUCAST) verbetert de detectiegevoeligheid voor OXA-48 carbapenemasen (gevoeligheid: 97%) maar met een duidelijk lagere specificiteit (60%) meer bepaald bij *Enterobacter* spp. (stammen die het cefalosporinase AmpC en of ESBL produceren met resistentie/vermindering van de gevoeligheid door impermeabiliteit van de wand).

Er zijn momenteel vele sneltesten (diagnose in 60 à 120 min) commercieel beschikbaar voor de screening op carbapenemasen. Het merendeel hiervan zijn gebaseerd op de colorimetrische detectie van de hydrolyse van imipenem (Rapidec[®], bioMérieux; Rosco CARBA SCREEN kit, Rosco; Blue Carb test, Rosco). Deze sneltesten hebben een uitstekende specificiteit in geval van negativiteit (99-100%) en kunnen gebruikt worden om een carbapenemase uit te sluiten als het resultaat negatief is gezien de hoge negatief predictieve waarde. Van de verschillende testen, vertoont de Rapidec[®] (bioMérieux) de hoogste gevoeligheid (>90%) maar vals negatieve resultaten worden soms vastgesteld voor OXA-48 producers (5-10% van de gevallen). De gewijzigde Hodge test (MHT; Modified Hodge Test) vertoont een goede gevoeligheid voor de detectie van sommige carbapenemasen (meer bepaald KPC en OXA-48) maar mist daarentegen gevoeligheid voor de detectie van metallo-beta-lactamasen (klasse B), meer bepaald de NDM. Er worden soms vals positieve resultaten vastgesteld (producers van AmpC en/of ESBL met impermeabiliteit van de wand). Gezien de moeilijkheid om de test te standaardiseren en de soms subjectieve interpretatie van het resultaat is het niet aanbevolen om de MHT in routine te gebruiken voor de diagnose van carbapenemasen.

Carbapenemasen kunnen eveneens in 2-3 uur gedetecteerd worden met de massaspectrometrie op de MALDI-TOF (hydrolyse van imipenem vastgesteld door het verdwijnen van de pieken van het actieve product en de aanwezigheid van pieken die overeenkomen met de afbraakproducten van imipenem), maar de uitvoering hiervan blijft nog altijd arbeidsintensief en de test is momenteel niet aanbevolen als eerste lijn in de routine.

Genotypische technieken gebaseerd op PCR zijn eveneens beschreven. Deze technieken vereisen een infrastructuur die geschikt is voor moleculaire biologie en ze blijven bovendien te duur om in routine te kunnen gebruikt worden. Er zijn eveneens commerciële geautomatiseerde sneltesten beschikbaar die via real time multiplex PCR of via isothermische amplificatietechnieken (Loop-mediated isothermal amplification [LAMP]) toelaten om binnen het uur resultaten (exacte detectie van het

type CPE) te bekomen. Globaal gezien hebben de genotypische methoden het nadeel dat ze geen detectie toelaten van nieuwe types van carbapenemases of van varianten en hun gebruik blijft nog beperkt tot gespecialiseerde laboratoria en referentiecentra.

We moeten opmerken dat enerzijds sommige carbapenemases (meerdere varianten van OXA-48, allelische varianten van IMP,....) niet gedetecteerd worden door de commerciële testen en dat anderzijds deze testen sommige varianten (bv: OXA-163) detecteren die geen carbapenemase activiteit vertonen (bv: OXA-163).

De detectie van carbapenemases door een immunochromatografische test die gebruikt maakt van monoclonale antistoffen tegen een gezuiverd recombinant proteïne is een grote vooruitgang. Weldra zal een eerste test gecommercialiseerd worden voor de snelle detectie in minder dan 15 min van het OXA-48 carbapenemase vertrekkende van kolonies die op een kweekbodem bekomen worden (OXA-48 K-SeT, Coris BioConcept). De voorlopige resultaten bekomen met de eerste evaluaties lijken veelbelovend (gevoeligheid en specificiteit: 100%). Bovendien worden momenteel de immunochromatografische testen voor de detectie van andere types van carbapenemases (bv: KPC, NDM) ontwikkeld. Naast zijn uitstekende gevoeligheid en specificiteit, heeft deze eenvoudige, snelle en goedkope techniek het voordeel van de multiplex mogelijkheden (de mogelijkheid om antigenen gericht tegen verschillende types van carbapenemases te detecteren met eenzelfde test); hij wordt reeds veelvuldig gebruikt in de klinische laboratoria voor de diagnose van pathogenen die verantwoordelijk zijn voor verschillende infectieuze aandoeningen.

Stam M/12961 vertoonde een klassiek multi-resistentie profiel met effect op alle β -lactams (penicillines, cefalosporines en carbapenems) en aminoglycosiden (met uitzondering van amikacine dat een limietgevoeligheid vertoonde; diameter 16 mm; MIC = 8 μ g/ml met de microdilutie methode). Deze stam bewaarde een goede gevoeligheid voor de fluorochinolones (ciprofloxacine en levofloxacine), iets wat ongewoon is voor een CPE. In tegenstelling tot de voorgaande stam (M/12958), vertoonde stam M/12961 een high level resistentie tegen meropenem (MIC = 16 μ g/ml), resistent zowel volgens de richtlijnen van de EUCAST als van de CLSI. Deze stam produceerde een metallo- β -lactamase (carbapenemase van klasse B van Ambler) van het type VIM-1 (Verona Imipenemase) en een ESBL van het type CTX-M-9.

De overgrote meerderheid van de deelnemers (>85% van de laboratoria) hebben het multi-resistent karakter van de stam benadrukt en hebben de aanwezigheid van een carbapenemase herkend of vermoed en hebben gesuggereerd dat de stam naar een referentiecentrum verstuurd zou moeten worden voor de bevestiging van een carbapenemase.

De screening voor een MBL kan gemakkelijk worden uitgevoerd met behulp van fenotypische testen die de synergie opsporen tussen imipenem of meropenem en EDTA of andere inhibitoren van de carbapenemases van het MBL type zoals DPA (dipicolinezuur). Er bestaan momenteel verschillende testen of commerciële kits onder verschillende vormen: dubbele testentrips die gebruik maken van de concentratiegradiënt van antibiotica (imipenem vs imipenem/EDTA of meropenem vs meropenem/DPA) (de test is positief als de ratio van de MIC carbapenems vs carbapenem/MBL-inhibitor ≥ 8 is), en gecombineerde schijfjes (imipenem vs imipenem/EDTA of meropenem vs meropenem/DPA), gecommercialiseerd door de firma ROSCO® (de test is positief als het verschil tussen de diameter die bekomen wordt met de combinatie carbapenem/MBL-inhibitor ≥ 5 mm met deze die bekomen wordt voor her carbapenem alleen). De aanwezigheid van een geassocieerde ESBL is gewoonlijk moeilijk vast te stellen, maar ze kon in dit geval vermoed worden

wegens de resistentie tegen aztreonam (vermits dit antibioticum niet gehydrolyseerd wordt door de MBL). Bij stammen die carbapenemases produceren, kan de aanwezigheid van een geassocieerde ESBL fenotypisch aangetoond worden door het gebruik van de synergie testen (cefotaxime en ceftazidime +/- clavulaanzuur) en aanwezigheid van specifieke inhibitoren van de carbapenemases (bvb: EDTA voor de metallo- β -lactamases, boronisch zuur voor de carbapenemases van klasse A). De detectie van een ESBL lijkt echter van secundair belang in aanwezigheid van een ESBL zowel vanuit klinisch standpunt wat betreft ziekenhuishygiëne.

Op elke verdachte stam die het referentiecentrum ontvangt voert het eerst fenotypische testen uit (bevestiging van de bacteriële identificatie met MALDI-TOF MS, uitgebreid antibiogram (16 antibiotica) met agar diskdiffusie, hydrolyse testen van de carbapenems door de carba NP test). In functie van de resultaten hiervan, worden elke dag complementaire testen uitgevoerd (gen amplificatie via een isotherme methode type LAMP). Positieve resultaten voor CPE worden langs elektronische weg meegedeeld, en de definitieve protocollen worden dagelijks (elektronisch en op papier) gepubliceerd. De maximum turn around time van het NRC voor ESBL/Carbapenemase bedroeg in 2014 6 werkdagen en overschreed in meer dan 90% van de gevallen de 3 werkdagen niet.

Om het antwoord te versnellen **vraagt het NRC** met aandrang aan de externe laboratoria gevraagd **om verse culturen op agarmilieu** op te sturen liever dan in diepe bodems (aangezien in deze gevallen de stam eerst op agar overgeënt moet worden, wat het uitvoeren van de testen met 24 uur vertraagt).

Onderstaande tabellen werden gepubliceerd in het globale rapport 2015/1.

Tabel 1.4. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/12958 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	I	R	*
Piperacilline-tazobactam	R	141	-	4	136	1 ¹
Ceftazidime		143	10	60	72	1 ²
Cefepime		138	37	69	31	1 ³
Cefazoline ⁴		1	-	-	1	-
Cefoxitine ⁵		1	1	-	-	-
Ceftriaxone ⁵		1	-	-	1	-
Cefuroxime ^{4,6}		2	-	-	2	-
Meropenem		148	88	34	25	1 ⁷
Imipenem ⁸		3	1	1	1	-
Ertapenem ^{8,9}		8	-	2	6	-
Temocilline	R	127	-	-	127	-
Ciprofloxacin	I/R	139	32	39	68	-
Levofloxacin	I/R	78	52	2	24	-
Ofloxacin ¹⁰		1	-	-	1	-
Amikacine	S	129	127	1	1	-
Gentamicine ¹¹		2	-	-	2	-

¹ Eén laboratorium gaf wel een antwoord voor het expert resultaat ("I") maar liet het finale resultaat open.

² Eén laboratorium gaf wel een antwoord voor het expert resultaat ("R") maar liet het finale resultaat open.

³ Eén laboratorium gaf wel een antwoord voor het expert resultaat ("R") maar antwoordde "?" voor het finale resultaat.

⁴ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor cefazoline en cefuroxime.

⁵ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor cefoxitine.

⁶ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor ceftriaxone en cefuroxime.

- ⁷ Eén laboratorium gaf wel een antwoord voor het ruw resultaat ("S") maar antwoordde "vermoeden van carbapenemase" voor het finale resultaat.
- ⁸ Drie laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor meropenem ook deze voor imipenem en ertapenem.
- ⁹ Vier laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor meropenem ook deze voor ertapenem. Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ertapenem in plaats van voor meropenem
- ¹⁰ Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ofloxacin in plaats van voor levofloxacin
- ¹¹ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor amikacin ook deze voor gentamicine

Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor gentamicine in plaats van voor amikacin

Tabel 1.5. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/12961 (*Enterobacter cloacae*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	I	R	-
Piperacilline-tazobactam	R	147	-	-	147	-
Ceftazidime	R	149	-	1	148	-
Cefepime	R	143	-	15	128	-
Cefazoline ¹		1	-	-	1	-
Cefotaxime ²		1	-	-	1	-
Ceftriaxone ³		1	-	-	1	-
Cefuroxime ^{1,2,3}		3	-	-	3	-
Meropenem	R	154	3	22	124	5 ⁴
Imipenem ⁵		3	-	1	2	-
Ertapenem ^{5,6}		7	-	-	7	-
Temocilline	R	130	-	-	130	-
Ciprofloxacin	S	144	142	1	1	-
Levofloxacin	S	71	69	1	1	-
Ofloxacin ⁷		1	1	-	-	-
Norfloxacin ⁷		1	1	-	-	-
Amikacin	S/I	130	67	53	10	-
Gentamicine ⁸		3	-	1	2	-

¹ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor cefazoline en cefuroxime.

² Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor cefotaxime en cefuroxime.

³ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor ceftriaxone en cefuroxime.

⁴ Eén laboratorium gaf wel een antwoord voor het ruw resultaat ("S") maar antwoordde "vermoeden van carbapenemase" voor het finale resultaat. Vier laboratoria bekwamen het resultaat "S" met de diskdiffusie en voerden vervolgens een MIC-bepaling uit die het resultaat "I" opleverde;

⁵ Drie laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor meropenem ook deze voor imipenem en ertapenem.

⁶ Vier laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor meropenem ook deze voor ertapenem.

⁷ Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor ofloxacin en norfloxacin in plaats van voor levofloxacin.

⁸ Twee laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor amikacin ook deze voor gentamicine. Eén laboratorium bepaalde de gevoeligheid voor gentamicine in plaats van voor amikacin.

Klebsiella pneumoniae M/12959

Deze kiem was drager van een ESBL maar niet van een carbapenemase.

De resultaten van de enquête (cfr. tabel 1.6.) maar ook de opmerkingen die de laboratoria gaven over de aanwezigheid van ESBL en/of carbapenemase (waarvan het overzicht opgenomen werd in het globaal rapport van de enquête) bewijzen de complexiteit van de gevoeligheidsbepaling bij dergelijke kiemen.

Staal M/12959 en de beide hoger beschreven stalen M/12958 en M/12961 werden vanuit didactisch oogpunt verstuurd om de laboratoria vertrouwd te maken met de problematiek van carbapenemases.

Hieronder vindt u de belangrijkste punten uit het commentaar 2015/2 opgesteld door Pr. Y. Glupczynski, verantwoordelijke van het NRC voor resistente Gram negatieve bacteriën.

Cultuur **M/12959** was een *Klebsiella pneumoniae* die een verminderde gevoeligheid of resistentie vertoonde tegen meerdere klassen van antibiotica (de beta-lactams met inbegrip van het merendeel van de breedspectrum antibiotica zoals de cefalosporinen van de 3^e en 4^e generatie, aztreonam, de aminoglycosiden, de chinolonen,...) waaronder de carbapenems. Meer bepaald vertoonde deze kiem een verminderde gevoeligheid of resistentie *in vitro* naargelang de geteste carbapenems (MIC=4 µg/ml voor meropenem (intermediaire gevoeligheid volgens EUCAST; resistent volgens CLSI) en MIC =32 µg/ml voor ertapenem (resistent volgens EUCAST en CLSI)). Er werd trouwens een kleine diameter vastgesteld met de diskdiffusie zowel voor ertapenem (inhibitiezone = 11 mm) als voor meropenem (inhibitiezone = 20 mm). Zoals reeds vermeld in het vorige commentaar (EKE 2015/1) heeft EUCAST de drempelwaarden voor bevestiging van de aanwezigheid van een carbapenemase vastgelegd op <25 mm voor één of twee van deze antibiotica (ertapenem, meropenem).

Stam **M/12959** was producer van een Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) van het type CTX-M-15 (CTX-M-Groep 1) evenals van drie andere types van beta-lactamasen (SHV-11 (niet-ESBL variant van SHV-1, TEM-1 en OXA-1/-30) maar bevatte geen carbapenemase (hydrolysetesten van de carbapenems van het type Carba NP negatief), de resistentie tegen carbapenems (ertapenem > meropenem) was hier te wijten aan een vermindering van de permeabiliteit van de wand gecombineerd met de productie van een ESBL (CTX-M-15).

We herhalen hier dat, hoewel de isolatie van enterobacteriaceae die carbapenemase producer zijn sinds enkele jaren duidelijk toeneemt in België (cf. commentaar EKE 2015/1), na uitvoeren van fenotypische of morfologische confirmatietesten, blijkt dat ongeveer 90% van de klinische enterobacteriaceae-stammen die resistent zijn tegen of een verminderde gevoeligheid hebben voor carbapenems geen carbapenemases produceren (resistentie door vermindering van de permeabiliteit van de externe membraan voor carbapenems, meestal geassocieerd aan de aanwezigheid van andere resistentiemechanismen (productie van ESBL en/of chromosomaal of plasmidair cefalosporinase AmpC)).

De identificatie van stam **M/12959** stelde geen problemen (99% van de antwoorden correct tot op speciesniveau). De vermindering van de gevoeligheid voor carbapenems (R tegen ertapenem en I voor meropenem) werd teruggevonden door de meerderheid van de laboratoria (>90%). Nochtans heeft slechts een beperkt aantal (47/152) de aanwezigheid van een ESBL in dit isolaat specifiek vermeld. Op het geheel van 152 deelnemers, hebben 114 vermeld dat een dergelijke stam in routine, naar het referentiecentrum verstuurd zou worden om epidemiologische redenen (bevestiging of uitsluiten van een carbapenemase, bepaling van het

resistentiemechanisme,...etc.) hoewel slechts 55 effectief het vermoeden van een carbapenemase vermelden.

Dit is een duidelijke weergave van de blijvende moeilijkheid van de laboratoria om de resistentiemechanismen tegen carbapenems te karakteriseren, meer bepaald de detectie van carbapenemasen bij Gram-negatieven. De toename van het aantal stammen die naar het referentielaboratorium verstuurd worden laat, gezien de beperkte budgettaire context en de toenemende incidentie van multiresistente bacteriën, aan deze laatste niet meer toe om alle stammen te analyseren die hem toegezonden worden.

Het lijkt eveneens wenselijk, vanuit de optiek van verbetering van de kwaliteit van de diagnose en de zorgen die aan de patiënt verstrekt worden (beter aangepaste individuele diagnose en behandeling, preventiemaatregelen en controle van de transmissie van CPE), dat lokaal in het laboratorium een diagnose kan gesteld worden in zo kort mogelijke tijd.

Dit wordt momenteel mogelijk gemaakt door het op de markt brengen van verschillende testen die tegelijkertijd snel en performant zijn en een eerste screening op aanwezigheid van carbapenemasen toelaten (diagnose binnen maximum 60 tot 120 min). Het merendeel van deze testen zijn gebaseerd op een colorimetrische detectie van de hydrolyse van imipenem (Rapidec[®], BioMérieux; Rosco CARBA SCREEN kit, Rosco; Blue Carba test, Rosco). Al deze testen hebben een uitstekende specificiteit als het resultaat negatief is (99-100%) en kunnen gebruikt worden om de aanwezigheid van een carbapenemase uit te sluiten als het resultaat negatief is gezien hun zeer hoge negatief predictieve waarde ($\geq 99\%$). Van de verschillende beschikbare testen, vertoont de Rapidec[®] (bioMérieux) de hoogste gevoeligheid (>90%) maar vals negatieve resultaten worden in zeldzame gevallen vastgesteld voor sommige stammen die produceren van OXA-48 (5-10%).

De detectie van carbapenemasen via een immunochromatografische test die gebruikt maakt van monoclonale antistoffen tegen een gezuiverde recombinant proteïne vormt een andere belangrijke diagnostische vooruitgang. Er zijn momenteel twee testen gecommmercialiseerd voor de snelle detectie van carbapenemasen van type OXA-48 en type KPC in minder dan 15 min vanaf kolonies die opgekweekt werden (OXA-48 K-SeT, Coris BioConcept). Het valt op te merken dat deze twee testen een diagnostische dekking verzekeren van ongeveer 80% van alle CPE die momenteel in België gedetecteerd worden (OXA-48 : 60-65% ; KPC : 10-15%).

De resultaten van de eerste klinische evaluaties die wij in ons laboratorium uitgevoerd hebben (publicatie ingediend) zijn zeer bevredigend (gevoeligheid en specificiteit: 100% zowel voor OXA-48 als voor KPC). De ontwikkelingen van andere immunochromatografische testen zijn momenteel lopende (bvb: voor de detectie van carbapenemasen van het type NDM en voor ESBL van het type CTX-M van groep 1). Naast zijn uitstekende gevoeligheid en specificiteit, biedt deze eenvoudige, snelle en goedkope (6-7€/test) test het voordeel van de mogelijkheden van multiplexing (mogelijkheid van simultane detectie van specifieke antigenen van verschillende types van carbapenemasen op eenzelfde test; een gecombineerde test OXA-48/KPC is in ontwikkeling).

Er valt op te merken dat de immunochromatografische testen voor detectie van antigenen reeds veelvuldig gebruikt worden in de klinische laboratoria voor de diagnose van vele pathogene agentia die verantwoordelijk zijn voor infectieuze aandoeningen en dat ze een eenvoudig, snel en goedkoop alternatief vormen voor de moleculaire testen (multiplex PCR, isotherme amplificatie van het type LAMP, PCR-ligase op micro-array,...etc.) voor de bevestiging en karakterisering van resistentiemechanismen (MRSA, CPE, ESBL,...).

De in vitro gevoeligheid voor carbapenems moet getest worden op alle stammen die op zijn minst een resistentie tegen de beta-lactams vertonen, maar dit is niet noodzakelijk wanneer de enterobacteriaceae een multi-sensibel profiel vertonen of als ze gevoelig zijn aan aminopenicillines (ampicilline/amoxicilline). Daar waar de meerderheid van de CPE meestal multiresistent zijn tegen antibiotica (resistentie tegen ≥ 3 antibiotica klassen), kunnen sommige onder hen (vooral OXA-48) soms een veel beperkter resistentie profiel vertonen (aminopenicillines, combinatie beta-lactams + beta-lactamase-inhibitoren, temocilline) evenals soms een low level resistentie tegen carbapenems (meer bepaald tegen meropenem). Teneinde de gevoeligheid van de detectie van CPE te verhogen, is het dan ook aangeraden in vitro gevoeligheidstesten voor minstens 2 verschillende antibiotica uit te voeren (ertapenem en meropenem).

Confirmatie/identificatietesten van de CPE zouden moeten uitgevoerd worden op alle stammen die een verminderde gevoeligheid vertonen voor ertapenem of meropenem (<25 mm volgens de drempel cut-off waarde volgens EUCAST). In de context van de Belgische epidemiologie (uitgesproken predominantie van de carbapenemasen van het type OXA-48), laat het gebruik van bredere drempelwaarden (< 27 mm voor ertapenem en < 29 mm voor meropenem) een significante verbetering (+20%) toe van de gevoeligheid van de detectie van CPE die tot deze familie van carbapenemase behoren.

Het nationale referentiecentrum voor multi-resistente Gramnegatieve bacillen heeft beslist om van nu af aan geen bevestigingstesten voor CPE meer uit te voeren in de volgende gevallen :

- Isolaten die multigevoelig zijn aan antibiotica (in vitro wild type gevoeligheidsprofiel, verschillend naargelang de species)
- Isolaten die in vitro geen enkele vermindering van de gevoeligheid vertonen voor carbapenems (erta, mero) volgens de hoger beschreven screeningscriteria van EUCAST (cf. supra)
- Het niet-uitvoeren van een eerste lijn screeningstest door het aanvragend laboratorium (hydrolyse van de carbapenems met colorimetrische test of MALDI-TOF massaspectrometrie, immunochromatografische test, Hodge test (zelfs als deze niet meer aangeraden is in de eerste lijn (cf. commentaar EKE 2015/1)),andere)
- Isolaten die die behoren tot een bacteriële species met een intrinsieke resistentie tegen carbapenems (bvb : *Aeromonas hydrophila*, *Stenotrophomonas maltophilia*,...)

Onderstaande tabel werd gepubliceerd in het globale rapport 2015/2.

Tabel 1.6. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/12959 (*Klebsiella pneumoniae*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	S/I	S/R	I	I/R	R
Piperacilline-tazobactam	R	146	3	-	-	3	-	140
Ceftazidime	R	149	-	-	-	1	-	148
Cefepime	R	138	5	-	-	1	-	132
Cefazoline ¹		1	-	-	-	-	-	1
Cefotaxime ²		2	-	-	-	-	-	2
Ceftriaxone ³		1	-	-	-	-	-	1
Cefuroxime ^{1,2,3}		3	-	-	-	-	-	3
Meropenem	I/R	151	12	-	-	83	8	48
Imipenem ⁴		3	1	1	-	-	-	1
Ertapenem ^{4,5}		7	-	-	-	-	-	7
Temocilline		128	29	1	1	13	2	82
Ciprofloxacine	R	144	-	-	-	-	-	144
Levofloxacine	R	68	-	-	-	-	-	68
Ofloxacin ⁶		1	-	-	-	-	-	1
Norfloxacine ⁶		1	-	-	-	-	-	1
Moxifloxacine ⁷		1	-	-	-	-	-	1
Amikacine	S	131	123	-	-	7	-	1
Gentamicine ⁸		5	5	-	-	-	-	-
Tobramycine ⁹		1	-	-	-	-	-	1

¹ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor cefazoline en cefuroxime.

² Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor cefotaxime en cefuroxime. Eén laboratorium bepaalde gevoeligheid voor cefotaxime i.p.v. voor ceftazidime en cefepime.

³ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ceftazidime en cefepime ook deze voor ceftriaxone en cefuroxime.

⁴ Twee laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor meropenem ook deze voor imipenem en ertapenem. Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor meropenem ook deze voor imipenem.

⁵ Vijf laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor meropenem ook deze voor ertapenem.

⁶ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ciprofloxacine ook deze voor ofloxacin en norfloxacine.

⁷ Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor ciprofloxacine ook deze voor moxifloxacine.

⁸ Twee laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor amikacine ook deze voor gentamicine.

⁹ Drie laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor gentamicine in plaats van voor amikacine.

Eén laboratorium bepaalde naast de gevoeligheid voor amikacine ook deze voor tobramycine.

Staphylococcus lugdunensis M/13326

S. lugdunensis is meer pathogeen dan de andere coagulase negatieve stafylokokken (CNS), het is dus onontbeerlijk een identificatie tot op speciesniveau uit te voeren op een afname van goede kwaliteit zeker indien slechts één enkel species teruggevonden wordt.

De meest beschreven pathologieën zijn endocarditis zowel op natieve kleppen als op klepprothesen en infecties van de zachte weefsels voornamelijk ter hoogte van het perineum en de borsten.

Daarenboven is het, gezien de ernst van de infecties, noodzakelijk een antibiogram uit te voeren; **de interpretatiecriteria voor het antibiogram van *S. lugdunensis* zijn dezelfde als deze van *S. aureus*** en niet als deze van de andere CNS.

Deze kiem verzonden in de EKE was gevoelig aan nagenoeg alle antibiotica; de detectie van de penicilline-gevoeligheid was echter niet eenvoudig en leverde dan ook sterk uiteen lopende resultaten op (cfr. tabel 1.8.). We kunnen vragen stellen over het nog bestaande nut van het testen van de gevoeligheid voor penicilline. Geen enkele clinicus zal dit antibioticum nog gebruiken in een behandeling.

Het zijn voornamelijk de gebruikers van de Vitek2 en Vitek2 compact die geantwoord hebben dat de stam resistent was aan penicilline G en oxacilline (cfr. tabel 1.7. die de resultaten van 2011 (zelfde kiem) en 2015 vergelijkt).

Tabel 1.7. Vergelijking van de resultaten bekomen in 2011 en 2015 (*S. lugdunensis*)

% ontvangen antwoorden	M10246/ 2011		M13326/2015	
	S	R	S	R
Penicilline G	56,10	42,30	41,38	57,76
Oxacilline	82,90	17,10	93,44	5,74

We moeten opmerken dat 2 laboratoria een ongepaste bepaling van de gevoeligheid voor **norfloxacin** uitgevoerd hebben. Het **gebruik** van dit antibioticum zou **een therapeutische fout** zijn.

Onderstaande tabel met de resultaten van de enquête werd gepubliceerd in het globaal rapport 2015/2.

Tabel 1.8. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/13326 (*Staphylococcus lugdunensis*)

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Penicilline	S	116	48	-	67	1 ¹
Oxacilline	S	122	114	-	7	1 ²
Cefoxitine	S	117	113	-	3	1 ³
Gentamicine	S	138	137	-	1	-
Amikacine ⁴	(S)	2	2	-	-	-
Vancomycine	S	129	128	1	-	-
Chinolone						
Ciprofloxacine	S	71	69	-	2	-
Levofloxacine	S	47	47	-	-	-
Moxifloxacine	S	24	23	-	1	-
Norfloxacine	S	2	2	-	-	-
Ofloxacine	S	3	3	-	-	-

¹ Eén laboratorium gaf als besluit "onbeslist" (diskdiffusie: S, Vitek 1^e maal S, 2^e maal R).

² Eén laboratorium vermeldde wel de bekomen diameter met Adagio (19 mm) maar geen interpretatie.

³ Eén laboratorium vermeldde wel de bekomen diameter met Neosensitabs schijfjes nieuwe lading (31 mm) en het ruw en expert resultaat (beide "S") maar geen finaal resultaat.

⁴ Twee laboratoria bepaalden de gevoeligheid voor amikacine in plaats van voor gentamicine.

Staphylococcus epidermidis M/2289

Dit staal werd verzonden met als klinische inlichtingen dat **1 aerobe fles positief op de 3 sets** was om na te gaan hoe de laboratoria hiermee omgaan.

Een groot aantal laboratoria hebben geen antibiogram uitgevoerd voor deze kiem of zouden een bijkomende opmerking geven:

Identificatie "*S. epidermidis*":

- 50 laboratoria hebben geen antibiogram uitgevoerd
- 16 laboratoria hebben wel een antibiogram uitgevoerd maar vermelden duidelijk dat zij dit in routine niet zouden doorgeven
- 8 laboratoria hebben wel een antibiogram uitgevoerd maar vermelden dat zij dit slechts onder bepaalde voorwaarden zouden doorgeven (bvb. indien bijkomende flessen positief zouden worden, in overleg met de clinicus,...)
- 15 laboratoria hebben wel een antibiogram uitgevoerd maar vermelden dat zij in routine zouden vermelden dat het een contaminant betreft

Identificatie "aanwezigheid van commensalen":

- 3 laboratoria hebben geen antibiogram uitgevoerd
- 2 laboratoria hebben wel een antibiogram uitgevoerd en zouden dit ook doorgeven

Identificatie "afwezigheid van pathogenen":

- 6 laboratoria hebben geen antibiogram uitgevoerd
- 1 laboratorium heeft wel een antibiogram uitgevoerd en zou dit ook doorgeven

In het commentaar werd aangehaald dat bij het interpreteren van positieve hemoculturen het cruciaal is om het resultaat op een correcte manier aan de clinicus te presenteren. Daarbij zijn klinische inlichtingen uiteraard zeer belangrijk maar ook de in het labo verkregen informatie. Wanneer slechts één fles op 6 positief wordt zal men in het labo sowieso moeten proberen het onderscheid te maken tussen een "echte" bacteriëmie of een "pseudobacteriëmie". Zowel CLSI-Cumitech als Garcia geven hiervoor adviezen, welke opgenomen werden in het globale rapport van de EKE 2015/3.

Het commentaar vermeldde eveneens dat een antwoord zoals "afwezigheid van pathogenen" of "aanwezigheid van commensalen" voor een hemocultuur niet aanvaardbaar is.

Een belangrijke boodschap betrof het antibiogram: wanneer een kiem nominatim wordt doorgegeven, met vermelding van antibiogram, suggereert men dat deze kiem belangrijk is en zal de clinicus op het verkeerde been worden gezet met misschien een verkeerd diagnostisch pad en/of overbodige antibiotische therapie tot gevolg.

In conclusie wordt elk labo verondersteld om een policy te hebben waarbij dergelijke resultaten op een correcte en ondubbelzinnige manier vertaald worden naar de voorschrijver. Dit zal de diagnostiek verbeteren en onnodige antibiotische therapie vermijden.

Onderstaande tabel met de resultaten van de enquête werd gepubliceerd in het globaal rapport 2015/3.

Tabel 1.9. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/2389 (*Staphylococcus epidermidis*).

Antibioticum	Verwachte resultaat	Totaal	S	I	R	*	Niet in routine¹
Penicilline	R	77	-	-	77	-	8
Oxacilline	R	77	1	-	75	1 ²	3
Cefoxitine	R	62	8	-	53	1 ³	22
Gentamicine	R	82	-	-	82	-	8
Vancomycine	S	83	83	-	-	-	4
Chinolone							
Ciprofloxacin	R	52	2	5	45	-	4
Levofloxacin	R	28	3	9	15	1 ⁴	2
Moxifloxacin		13	8	5	-	-	1
Norfloxacin		1	-	-	1	-	-
Ofloxacin		2	-	1	1	-	-

¹ Deze opmerking heeft enkel betrekking op deze laboratoria die slechts een aantal antibiotica niet in routine zouden antwoorden.

² Eén laboratorium antwoordde wel de diameter die het aflas met de Adagio (17 mm) maar gaf geen interpretatie.

³ Eén laboratorium antwoordde wel de diameter die het aflas voor de papieren schijfjes (21 mm) maar vermeldde dat het geen antwoord doorgeeft voor cefoxitine maar het resultaat ("R") naar oxacilline extrapoleert.

⁴ Eén laboratorium antwoordde wel de diameter die het aflas voor de papieren schijfjes (17 mm) en het ruwe resultaat ("I") maar geen finaal resultaat.

Staphylococcus aureus M/6442

Deze stam was een CA-MRSA (PVL-producer).

De resultaten van de laboratoria waren uitstekend.

Onderstaande tabel werd gepubliceerd in het globaal rapport 2015/3.

Tabel 1.10. Resultaten der laboratoria voor de antibiogrammen voor staal M/6442 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibioticum</i>	<i>Verwachte resultaat</i>	<i>Totaal</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>	<i>Niet in routine¹</i>
Penicilline	R	129	-	-	129	-	1
Oxacilline	R	128	-	-	128	-	4
Cefoxitine	R	111	1	-	109	1 ²	42
Gentamicine	S	134	122	-	12	-	19
Vancomycine	S	139	139	-	-	-	8
Teicoplanine ³	S	2	2	-	-	-	-
Chinolone							
Ciprofloxacin	S	81	81	-	-	-	4
Levofloxacin	S	53	52	-	-	1 ⁴	3
Moxifloxacin	S	19	19	-	-	-	3
Norfloxacin	S	2	2	-	-	-	-
Ofloxacin	S	3	3	-	-	-	-

¹ Deze opmerking heeft enkel betrekking op deze laboratoria die slechts een aantal antibiotica niet in routine zouden antwoorden.

² Eén laboratorium antwoordde wel de diameter die het afluist voor de papieren schijfjes (16 mm) maar vermeldde dat het geen antwoord doorgeeft voor cefoxitine maar het resultaat ("R") naar oxacilline extrapoleert.

³ Twee laboratoria bepaalden naast de gevoeligheid voor vancomycine ook deze voor teicoplanine.

⁴ Eén laboratorium antwoordde wel de diameter die het afluist voor de papieren schijfjes (29 mm) en het ruwe resultaat ("S") maar geen finaal resultaat.

II. Parasitologie

Er werden in 2015 drie enquêtes voor de evaluatie van het parasitologisch onderzoek georganiseerd

Enquête 1

Er werden 2 bloeduitstrijkjes (P/12582 en P/12688) verstuurd.

162 laboratoria namen deel aan de enquête.

Staal P/12582 bevatte trofozoïeten van *Plasmodium ovale*.
Dit resultaat werd ook via PCR bevestigd.

Plasmodium ovale (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 84 (51.9%) laboratoria. 48 (29.6%) laboratoria antwoordden *Plasmodium non-falciparum* en 1 laboratorium *Plasmodium species*.

Voor *P. ovale* vermeldden 80 (95.2%) laboratoria het evolutiestadium trofozoïet.
Voor *P. non-falciparum* vermeldden alle laboratoria het evolutiestadium trofozoïet.

Staal P/12688 bevatte trofozoïeten van *Plasmodium falciparum*.
Dit resultaat werd ook via PCR bevestigd.

Plasmodium falciparum (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 151 (93.2%) laboratoria.
150 (99.3%) laboratoria het evolutiestadium trofozoïet.

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*. Het commentaar vermeldde eveneens dat een correcte schatting van de parasitemie vooral van groot belang is bij *P. falciparum* want de parasitemie is één van de criteria op basis waarvan besloten wordt de patiënt op te nemen in het ziekenhuis. Voor een beschrijving van hoe de telling van de parasitemie kan gebeuren, werd verwezen naar het rapport van de EKE 2007/3 (blz. 55-56).

Enquête 2

Er werden 2 fecessuspensies in formol verstuurd: P/13281 en P/13282.

147 laboratoria namen deel aan deze enquête.

Staal P/13281 bevatte oöcysten van *Cyclospora cayetanensis*.

Cyclospora cayetanensis (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 134 (91.2%) laboratoria. De oöcysten werden vermeld door 109 (81.3%) onder hen.

Staal P/13282 bevatte eieren van *Trichuris trichiura*.

Trichuris trichiura (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 121 (82.3%) laboratoria. De eieren werden vermeld door 113 (93.4%) onder

hen. De relatief lage score voor het terugvinden van de parasiet is wellicht te wijten aan het gegeven dat hij relatief zeldzaam was en dus enige “zoekwerk” vereiste.

Het commentaar op de enquête gaf een beschrijving van de morfologie, levenscyclus, symptomen en diagnose van infecties met *T. trichiura*.

Enquête 3

Er werden 2 fecessuspensies in formol verstuurd: P/13695 en P/13766.

147 laboratoria namen deel aan deze enquête.

Staal P/13695 bevatte eieren van *Taenia* species.

Via PCR kon aangetoond worden dat het een *Taenia saginata* betrof.

127 (86.4%) laboratoria hebben *Taenia* species (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord. 10 (6.8%); laboratoria antwoordden *Taenia saginata* en één laboratorium *Taenia solium*. De eieren werden vermeld door 134 (97.8%) van de laboratoria die “Taenia” (species, saginata of solium) antwoordden.

Staal P/13766 bevatte van oöcysten *Cryptosporidium parvum*.

Cryptosporidium parvum (alleen of in combinatie met andere parasieten) werd geantwoord door 123 (85.7%) laboratoria; één laboratorium antwoordde *Cryptosporidium* species. De oöcysten werden vermeld door 106 (82.7%) laboratoria die *Cryptosporidium* antwoordden.

Dit zelfde staal was reeds verstuurd in de EKE 2011/2: 145/165 (87.9%) laboratoria hebben toen *Cryptosporidium parvum* geantwoord.

Gebruik van de Toolkit

Het aantal antwoorden via geïnformatiseerde weg (Toolkit) bedroeg respectievelijk 91.4%, 89.7% en 85.7% voor elk der 3 enquêtes.

III. Infectieuze serologie

In 2015 werden serologische parameters voor hepatitis B virus, hepatitis C virus, CMV, Borrelia, EBV en HIV geëvalueerd. Er werden eveneens 2 stalen verstuurd voor de detectie van het Legionella-Ag. Het aantal deelnemers varieerde afhankelijk van de geëvalueerde parameter.

Hepatitis B

Er werden 2 stalen rondgestuurd: S/4033 en staal S/5635.

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

De stalen waren vergezeld van volgende klinische inlichtingen:

“Twee jonge mannen maakten een “avontuurlijke” reis naar Brazilië, waar zij veelvuldige contacten hadden met de lokale bevolking. Twee weken na hun terugkeer melden zij zich bij hun huisarts. Beiden vertonen klinische tekens van geelzucht en het laboratorium-onderzoek vertoont gestoorde levertesten”

De verwachte resultaten voor HBV waren:

S/4033 :

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

S/5635:

HBV: HBsAg negatief
 HBsAg negatief
 HBcAg negatief
 (HBeAg negatief)
 (HBeAg negatief)

154 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria hebben de hepatitis B serologie uitgevoerd. 148 (96.1%) onder hen hebben hun resultaat doorgestuurd via elektronische weg (toolkit).

Voor staal S/4033 voerden de 154 laboratoria 677 testen uit die als volgt verdeeld waren:

- HBs Ag:	163 testen
- HBs Ag confirmatie:	11 testen
- anti-HBs As:	152 testen

- anti-HBc totale As: 153 testen
- IgM anti-HBc: 7 testen
- HBe Ag: 97 testen
- anti-HBe As: 94 testen

Eén laboratorium voerde 1 test uit, 3 laboratoria 2 testen, 47 laboratoria 3 testen, 7 laboratoria 4 testen, 82 laboratoria 5 testen, 8 laboratoria 6 testen, 5 laboratoria 7 testen en één laboratorium 8 testen.

Voor staal S/5635 voerden de 154 laboratoria 629 testen uit die als volgt verdeeld waren:

- HBs Ag: 157 testen
- HBs Ag confirmatie: 1 test
- anti-HBs As: 152 testen
- anti-HBc totale As: 152 testen
- IgM anti-HBc: 2 testen
- HBe Ag: 84 testen
- anti-HBe As: 81 testen

2 laboratoria voerden 1 test uit, 1 laboratorium 2 testen, 66 laboratoria 3 testen, 4 laboratoria 4 testen, 78 laboratoria 5 testen, 1 laboratorium 6 testen, 1 laboratorium 7 testen en 1 laboratorium 8 testen.

De meest gebruikte kits voor de verschillende parameters waren:

- HBsAg: Architect HBsAg (Abbott) (23.9% en 24.8%), Cobas HBsAg II (Roche) (19.6% en 20.4%), VIDAS HBsAg Ultra (bioMérieux) (10.4% en 7.6%) en ADVIA Centaur HBsAg (Siemens) (8.8% en 8.9%)
- Anti HBs As: Architect anti-HBs (Abbott) (25.7%, beide stalen), Cobas anti-HBs (Roche) (23.0%, beide stalen) en ADVIA Centaur anti-HBs 2 (Siemens) (8.5% en 8.2%)
- Anti HBc totale As: Architect anti-HBc II (Abbott) (26.1% en 26.3%), Cobas anti-HBc (Roche) (21.6% en 21.7%) en VIDAS anti-HBc Total II (bioMérieux) (9.2% en 8.6%),
- HBeAg: VIDAS HBe/Anti HBe (bioMérieux) (37.1% en 36.9%), Architect HBeAg (Abbott) (22.3% en 19.0%), Cobas HBeAg (Roche) (12.4% en 13.1%) en LIAISON HBe (DiaSorin) (9.3% en 9.5%)
- Anti HBe As: VIDAS HBe/Anti HBe (bioMérieux) (35.1% en 34.6%), Architect anti-HBe (Abbott) (22.3% en 18.5%), Cobas anti-HBe (Roche) (12.8% en 13.6%) en LIAISON anti-HBe (DiaSorin) (9.6% en 9.9%)

De resultaten kunnen als volgt samengevat worden :

S/4033: alle deelnemers vonden HBsAg positief (inclusief de HBsAg confirmatie in geval ze deze uitvoerden), 98.0% de anti-HBsAs negatief, alle deelnemers vonden de totale anti-HBc As positief, en de HBc IgM negatief, 99.0% het HBeAg negatief en 98.9% de anti-HBe As positief.

S/5635: 99.4% van de deelnemers vonden het HBsAg negatief en 99.3% de totale anti-HBc negatief; alle deelnemers de anti-HBs As, de HBc IgM, het HBeAg en de anti-HBe As negatief.

Hepatitis C

Op dezelfde stalen waarop de HBV serologie uitgevoerd werd (cfr. het hoofdstuk betreffende hepatitis B), dienden eveneens de anti-HCV antistoffen bepaald te worden.

De verwachte resultaten waren :

S/4033: HCV-antistoffen negatief

S/5635: HCV-antistoffen positief

150 Belgische en Luxemburgse klinische laboratoria hebben de anti-HCV antistoffen bepaald (vier laboratoria bepaalden inderdaad enkel de HBV-serologie en niet de HCV serologie). 144 (96%) onder hen hebben hun resultaat doorgestuurd via elektronische weg (toolkit).

Op staal S/4033 voerden 147 laboratoria 1 test uit en 3 laboratoria 2 testen (in totaal dus 153 testen) en op staal S/5635 voerden 138 laboratoria 1 test uit, 11 laboratoria 2 testen en 1 laboratorium 3 testen (in totaal dus 163 testen).

De meest gebruikte kits waren: Architect HCV (Abbott) (26.8% en 25.2%), Cobas e anti-HCV II (Roche) (19.0% en 17.8%) en ADVIA Centaur HCV (Siemens) (11.8% en 11.0%)

149 (99.3%) laboratoria bekwamen een negatief resultaat en één laboratorium een borderline resultaat voor staal S/4033. Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat voor staal S/5635.

Interpretatie van HBV en HCV

Zoals reeds vermeld in hoofdstuk betreffende hepatitis B, diende op beide stalen de gecombineerde interpretatie van HBV en HCV uitgevoerd te worden. Voor laboratoria die slechts 1 van deze beide parameters bepalen, werden aparte antwoordmogelijkheden voorzien.

De verwachte interpretaties waren:

S/4033: "Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie"

S/5635: "Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken"

148 (98.7%) laboratoria gaven voor S/4033 de interpretatie "Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; geen evidentie voor hepatitis C virus infectie" of een variant hierop.

Twee laboratoria kozen voor "Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus ; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken".

147 (98.0%) laboratoria gaven voor S/5635 de interpretatie "Geen evidentie voor hepatitis B virus infectie of immuniteit voor hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken" of een variant hierop.

Twee laboratoria antwoordden: “Serologisch profiel suggestief voor een infectie met het hepatitis B virus; serologie compatibel met ofwel een (chronisch) actieve HCV-infectie of een doorgemaakt contact met HCV in het verleden. Bijkomende onderzoeken zijn aangewezen om het onderscheid te maken.” Eén laboratorium antwoordde: “Immuniteit ten gevolge van vaccinatie of natuurlijke infectie door het hepatitis B virus; complementaire testen zijn nodig om het onderscheid tussen beide te maken. Serologie compatibel met ofwel een actieve (chronische) HCV-infectie ofwel met een contact met HCV in het verleden; complementaire testen zijn nodig om het onderscheid tussen beide te maken”. Het commentaar op de enquête benadrukte dat deze 3 interpretaties als vreemd dienen beschouwd te worden.

Het commentaar op de enquête vermeldde voor staal S/4033 dat de interpretatie van de meeste laboratoria correct was. Eigen interpretaties die door de laboratoria werden vermeld en suggesties voor een tweede staalafname werden ingegeven door een vermoeden van late, chronische of doorgemaakte infectie door de aanwezigheid van HBeAs en afwezigheid van HBeAg. Ongeveer de helft van de laboratoria zouden de resultaten bevestigen, veelal door PCR/virale lading. **Moleculaire testen worden enkel terugbetaald in welbepaalde situaties.**

Voor staal S/5635 vermeldde het commentaar dat als bijkomende testen voor HCV door de laboratoria blottesten werden aangeraden die het serologisch resultaat kunnen bevestigen en/of levertesten en moleculaire testen die een idee geven over de activiteit van de ziekte. De verschillende antwoorden weerspiegelen wellicht de strategie die in de verschillende laboratoria gebruikt wordt. Wanneer toch moleculaire testen volgen, is de blottest als confirmatie vaak overbodig. Hetzelfde geldt voor resultaten van de HCV-screeningstest boven een bepaalde waarde wanneer bij validatie van de test is gebleken dat dergelijke sterk positieve waarden altijd bevestigd worden. **Ook voor HCV geldt dat moleculaire testen enkel terugbetaald worden in welbepaalde situaties.**

Legionella-Ag

Er werden 2 urinestalen (Ag/12900 en Ag/12973) rondgestuurd waarop de bepaling van het Legionella-antigen gevraagd werd. Staal Ag/12900 was negatief en staal Ag/12973 was positief. Staal Ag/12973 werd reeds verstuurd in de EKE 2010/2 onder staalnummer Ag/10118.

In het totaal hebben 90 laboratoria deelgenomen aan deze EKE. 78 (86.7%) onder hen hebben hun resultaat doorgestuurd via elektronische weg (toolkit).

89 laboratoria voerden 1 test uit en 1 laboratorium 2 testen.

Het meest gebruikte reagens is de BinaxNOW Legionella Urinary Ag test (Alere Health) (89.0%).

Voor staal Ag/12900 bekwamen alle laboratoria een negatief resultaat.

77 laboratoria kozen ook voor de interpretatie voor “negatief”, 12 zouden bijkomende testen (voornamelijk PCR en/of cultuur) vragen en 1 laboratorium koos voor de interpretatie “positief” (wellicht aanvinken van het verkeerde vakje in de toolkit aangezien dit laboratorium “negatief” antwoordde voor het “technische” resultaat)

Voor staal Ag/12973 bekwamen 89 (98.9%) laboratoria een positief resultaat en 1 laboratorium een borderline resultaat. 83 laboratoria kozen ook voor de interpretatie voor “positief”, 7 zouden bijkomende testen (voornamelijk PCR en/of cultuur) vragen

Het commentaar vermeldde dat Legionellose zich klassiek uit onder de vorm van twee te onderscheiden klinische entiteiten: 1) Legionairsziekte of veteranenziekte, een uitgesproken pneumonie al dan niet met ernstige multisysteem aantasting, en 2) Pontiac koorts, een zelf-limiterende influenza-like illness. Daarnaast zullen vele personen voorheen geïnfecteerd met Legionella bewezen door aantoonbare seroconversie, volstrekt asymptomatisch blijven. De incubatietijd van legionellose bedraagt 2 tot 10 dagen.

De diagnostiek van een Legionella infectie kan gebeuren door middel van cultuur of PCR van (bij voorkeur diep-) respiratoire stalen, van een urinaire antigenetectietest of van detectie van specifieke *Legionella pneumophila* antistoffen. Dankzij de invoer en het gebruik van de urinaire antigenetectietesten werd de snelheid van diagnostiek en opstarten van antimicrobiële behandeling significant verbeterd, wat op zich resulteerde in een verminderde mortaliteit. Het betreft erg eenvoudige en toegankelijke testen voornamelijk enzyme immuno-assays (enzyme-linked immunosorbent assays en immunochromatografische testen), geschikt voor het opsporen van *L.pneumophila* serogroep 1 met een aanvaardbare tot erg goede specificiteit. De gevoeligheden variëren enorm van test tot test, en een aantal commerciële testen vertonen een absoluut onaanvaardbaar lage gevoeligheid zelfs voor de detectie van serogroep 1.

Standaard rapportering van de resultaten van een urinaire Legionella detectietest gebeurt idealiter als volgt:

“Positief voor urinair antigen van *Legionella pneumophila* serogroep 1”

OF:

“Negatief voor urinair antigen van *Legionella pneumophila* serogroep 1. Andere serogroepen en species van Legionella worden met deze test niet adequaat opgespoord. Bijkomend onderzoek van respiratoire secreties is aangewezen indien klinische verdenking op infectie met *Legionella*.”

Voor staal Ag/12900 raadden 12 laboratoria bijkomende testen aan. De gevoeligheid van de antigen testen is immers wel een beperkende factor, en deze **sneltesten** kunnen zeker wel gebruikt worden om een Legionella infectie te diagnosticeren, maar **niet om een infectie met zekerheid uit te sluiten**. Het zal dus afhankelijk zijn van de klinische ernst van infectie, de onderliggende immuniteit van de patiënt, de waarschijnlijkheid op deze infectie (brede respiratoire screening op alternatieve infectieuze agentia, recent verblijf in wellness-centrum/kuuroord,...) of er in geval van een negatief antigen test resultaat een bijkomende meer gevoelige test noodzakelijk is.

Voor staal Ag/12973 vermeldde het commentaar dat wat betreft “borderline” resultaat: de bijsluiter van BinaxNOW kit duidelijk weergeeft dat elke zichtbare lijn als “positief” dient beschouwd te worden, en dus borderline antwoorden lijkt niet aan de orde.

CMV

Er werden 2 stalen rondgestuurd: S/6415 en IS/12016.

IS/12016: Een 18-jarig meisje raadpleegt de huisarts omwille van een gevoel van lusteloosheid en lichte koorts. Bij klinisch onderzoek worden geen duidelijke afwijkingen vastgesteld; de levertesten zijn wel licht gestoord.

S/6415: Enkele dagen nadien raadpleegt haar vriendje zijn arts met gelijkaardige symptomen.

De verwachte resultaten waren :

S/6415: IgG positief
 IgM negatief
 Interpretatie: Serologie suggestief voor een vroeger
 doorgemaakte CMV infectie.

IS/12016: IgG negatief
 IgM negatief
 Interpretatie: Negatieve CMV serologie.

In het totaal stuurden 151 klinische laboratoria hun enquêteformulier terug. Het aantal toolkit gebruikers bedroeg 90.7%.

De laboratoria voerden 340 testen uit op staal S/6415 en 320 testen op staal IS/12016.

Op staal S/6415 voerden 4 laboratoria 1 test uit, 118 laboratoria 2 testen, 22 laboratoria 3 testen, 2 laboratoria 4 testen, 4 laboratoria 5 testen en 1 laboratorium 6 testen.

Op staal IS/12016 voerden 4 laboratoria 1 test uit, 133 laboratoria 2 testen, 8 laboratoria 3 testen, 4 laboratoria 4 testen en 2 laboratoria 5 testen.

Onderstaande tabel geeft de uitgevoerde parameters per laboratorium weer

Tabel 3.1. Aantal deelnemers verdeeld per uitgevoerde parameters CMV (2015/2)

<i>N testen</i>	<i>Parameter</i>	<i>aantal labo's</i>	
		<i>S/6415</i>	<i>IS/12016</i>
1 test	Totale AS	1	1
	IgG	3	3
2 testen	IgG + IgM	118	133
3 testen	IgG + IgM + IgG aviditeit	21	5
	IgG + 2 IgM	1	2
	2 IgG + IgM	-	1
4 testen	IgG + 2 IgM + IgG aviditeit	1	1
	2 IgG + IgM + IgG aviditeit	1	-
	2 IgG + 2 IgM	-	3
5 testen	2 IgG + 2 IgM + IgG aviditeit	4	1
	Totale AS + 2 IgG + 2 IgM	-	1
6 testen	Totale AS + 2 IgG + 2 IgM + IgG aviditeit	1	-
Total		151	151

De meest gebruikte kits voor de verschillende parameters waren:

- IgG: Architect CMV IgG (26.9%, beide stalen), Cobas CMV IgG (Roche) (20.5%, beide stalen), Liaison CMV IgG II (Diasorin) (17.9%, beide stalen) en VIDAS CMV IgG (bioMérieux) (12.2%, beide stalen)
- IgM: Architect CMV IgM (25.3% en 25.2%), Cobas CMV IgM (Roche) (21.4% en 21.3%), Liaison CMV IgM (Diasorin) (18.2% en 18.1%) en VIDAS CMV IgM (bioMérieux) (13.0% en 13.5%),
- Aviditeit: VIDAS CMV IgG avidity (bioMérieux) (71.4% en 57.1%) en Liaison CMV IgG avidity (Diasorin) (17.9% en 42.8%)

De resultaten kunnen als volgt samengevat worden:

Staal S/6415

Eén laboratorium bekwam een positief resultaat voor de totale antistoffen, het andere een borderline.

149 laboratoria (99.3%) bekwamen een positief resultaat voor de IgG; één laboratorium bekwam een negatief resultaat.

146 (99.3%) laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de IgM; één laboratorium bekwam een positief resultaat.

27 (96.4%) laboratoria bekwamen een hoog resultaat voor de IgG aviditeit en één laboratorium bekwam een laag resultaat.

143 (94.7%) laboratoria gaven de interpretatie "Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte CMV infectie". Vijf laboratoria vermeldden dat het onderscheid tussen primo-infectie en vroeger doorgemaakte infectie niet kon gesteld worden op basis van de door hun uitgevoerde testen en vroegen bijkomende testen en/of afname van een opvolgstaal. Eén laboratorium vermeldde "Serologie suggestief voor een CMV primoinfectie". Twee laboratoria antwoordden "Negatieve CMV-serologie".

Staal IS/12016

Beide laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de totale antistoffen.

149 (99.3%) laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de IgG; één laboratorium bekwam een borderline resultaat.

139 (94.6%) laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de IgM, 3 een borderline en 4 een positief; één laboratorium bekwam verschillende resultaten (positief en negatief) met de beide kits die het gebruikte.

Alle niet-negatieve resultaten werden bekomen met de Immulite CMV IgM (totaal aantal gebruikers = 9: 5+, 3 +/-, 1-). De firma werd hiervan op de hoogte gesteld en heeft het probleem onderzocht. Hieronder vindt U de resultaten van hun onderzoek.

“ Deze brief is een antwoord op een vraag die Siemens Healthcare Diagnostics heeft ontvangen betreffende de resultaten van de test CMV IGM op IMMULITE® 2000/IMMULITE® 2000 XPi bij de enquête van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid voor CMV serologie.

De IMMULITE® 2000 CMV IgM test is een in vitro diagnostische immunoassay voor de kwalitatieve detectie van IgM antilichamen tegen cytomegalovirus (CMV) in humaan serum of plasma (EDTA of heparine) als hulp bij de bepaling van een acute CMV-infectie.

Voor de enquête 2015 van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid voor de CMV- serologie (WIV-ISP EKE CMV serology 2015/2), zou het staal #IS/12016 niet reactief moeten zijn voor CMV IgM. De meeste IMMULITE® 2000 CMV IGM gebruikers, hebben laag reactieve resultaten gerapporteerd voor dit staal bij gebruik van reagenskitloten 251 en 253. De gerapporteerde resultaten voor dit staal #IS/12016 uit de enquête, hadden een ratio's (S/CO) begrepen tussen 1,12 en 1,4. Een ratio $\geq 1,1$ is voor de IMMULITE® 2000 CMV IgM een reactief resultaat.

Siemens heeft een eigen onderzoek verricht op dit staal met identificatie #IS/12016 en de bevindingen staan samengevat in tabel 3.2. Het gelyofiliseerd staal werd ons toegestuurd, gereconstitueerd, en getest bij Siemens op twee verschillende reagensloten van respectievelijk IMMULITE® 2000 CMV IgM en IMMULITE® 2000 CMV IgG.

Tabel 3.2.

Testsysteem	CMV IgM		CMV IgG	
	254	255	305	306
Reagenspartij				
S/CO-ratio	1,13	1,43	0,05	0,04
Interpretatie van het resultaat	Reactief	Reactief	Niet-reactief	Niet-reactief

De intern waargenomen resultaten op dit staal #IS/12016, stroken met de laag reactieve resultaten gemeld door de Belgische klanten bij deze enquête.

Het is niet bekend in welke mate het staal "niet-reactief" is, maar met stalen rond het kwalitatieve cut-off punt, zal de test bij herhaling resultaten opleveren die niet-reactief, onbepalend, en reactief blijken.

Siemens wenst te benadrukken dat stalen die een bewerking hebben ondergaan (zoals gepoolde stalen, na opslag, en/of na lyofilisatie), anders kunnen reageren dan natieve stalen voor testen van verschillende fabrikanten. Dit is te wijten aan het feit dat een bewerkt staal het gedrag van antilichamen in een natief staal niet volledig kan voorspellen en dit effect kan onvoorspelbaar zijn voor elke specifieke combinatie van materiaal en methode.

Om de prestatie van de IMMULITE® 2000 CMV IgM test verder te evalueren, werden patiëntresultaten, gegenereerd tijdens kwaliteitscontroles bij de vrijgave van de reagensloten IMMULITE® 2000/IMMULITE® 2000 XPi CMV IgM Teststelsel 247 tot 259, geanalyseerd. Deze analyse vertoonde een consistente prestatie in de tijd en elke lot doorstond de kwaliteitscontrole volgens de specificaties voor vrijgave van het kitlot.

Aanvullend heeft Siemens rapporten van de enquêtes van de National External Quality Assessment Survey (NEQAS) in het VK en College of American Pathology (CAP) Proficiency Survey uit de VS geraadpleegd voor de CMV IgM tests. Voor UK NEQAS Diagnostic Hepatitis serology survey blijkt uit rapporten van 2012 tot 2015 dat alle klanten van Siemens IMMULITE® en IMMULITE® 2000 CMV IgM, 100% concordantie vertoonden met de verwachte CMV IgM resultaten. De NEQAS-enquête wordt twee maal per jaar verstuurd en bevat drie CMV IgM stalen. Voor twee ervan worden niet-reactieve resultaten verwacht. Ook voor de enquête CAP Infectious Disease Serology VR3 in de VS, blijkt uit samenvattende rapporten van deelnemers van 2014 tot 2015 een concordantie van 100% van klanten van Siemens IMMULITE® en IMMULITE® 2000

CMV IgM met de verwachte resultaten. De CAP-enquête wordt twee maal per jaar verspreid met één CMV IgM-staal in elke distributieronde.

In samenvatting, Siemens heeft geen aanwijzingen dat er met de IMMULITE® 2000 CMV IgM test problemen zijn van vals reactieve resultaten of met teststalen uit enquêtes in het algemeen. Alle CMV IgM reagensloten voldoen, bij vrijgave, aan bepaalde kwaliteitscriteria, die opgesteld zijn om zekerheid te bieden dat CMV IgM antilichamen correct worden gedetecteerd. We verzekeren u dat de IMMULITE® 2000 CMV IgM test aanvaardbaar is voor gebruik op patiëntstalen en rapportering van patiëntresultaten.

Geen twee methoden vertonen een perfecte correlatie van 100% met elkaar en geen enkele test zal een gevoeligheid van 100% of een specificiteit van 100% vertonen. Hoewel de algemene correlatie bij grote aantallen stalen redelijk goed zou moeten zijn, zijn er onvermijdelijk ook enige discordante resultaten. Het waargenomen probleem bij deze enquête lijkt te maken te hebben met dit specifiek staal.”

6 (85.7%) laboratoria bekwamen een laag resultaat voor de IgG aviditeit; één laboratorium bekwam een intermediair resultaat.

142 (94.0%) laboratoria gaven de interpretatie “Negatieve CMV-serologie”. De 8 laboratoria die een “niet-negatief” resultaat voor de IgM bekwamen gaven als interpretatie dat de serologie suggestief was voor een CMV primoinfectie of dat dit uitgesloten dient te worden. Eén laboratorium gaf de interpretatie “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte CMV infectie”.

Het commentaar op de enquête merkte op dat dat 7 laboratoria de **IgG-aviditeit** uitgevoerd hebben op staal IS/12016 daar waar deze test enkel uitgevoerd mag worden in aanwezigheid van IgG. Het **uitvoeren van deze test in afwezigheid van IgG of in geval van een borderline level leidt tot foutieve resultaten**. De minimum concentratie die noodzakelijk is voor een correcte interpretatie is normaal gezien vermeld in de bijsluiters van elke fabrikant. Een andere belangrijke opmerking betreft de aanwezigheid van IgM in afwezigheid van IgG. Men moet bedacht zijn op de **mogelijkheid van vals positieve IgM**. Zoals sommige laboratoria correct opmerkten, kan een **primaire infectie** slechts bevestigd worden als er een **seroconversie van de IgG** vastgesteld wordt in een tweede afname.

Borrelia

Er werden 2 gelyofiliseerde plasmamonsters verstuurd, IS/5859 en S/6749 waarop antistoffen tegen Borrelia bepaald dienden te worden.

De stalen waren vergezeld van volgende klinische informatie.

Staal IS/5859

Bloedname uitgevoerd ter gelegenheid van een arbeidsgeneeskundig onderzoek bij een 23-jarige Ardennese houthakker. Hij vermeldt geen specifieke klachten.

Staal S/6749

Een 45-jarige vrouw raadpleegt haar huisarts wegens gewrichtsklachten. Zij vermeldt dat ze 10 jaar geleden de ziekte van Lyme doorgemaakt heeft.

De verwachte resultaten waren:

IS/5859: IgG negatief
 IgM negatief
 Interpretatie: Afwezigheid van antistoffen

S/6749:
 IgG positief
 IgM negatief
 Interpretatie: Aanwezigheid van antistoffen

124 klinische laboratoria stuurden hun enquêteformulier terug. Ze voerden 248 testen uit op staal IS/5859 en 269 testen op staal S/6749.

Het aantal toolkitgebruikers bedroeg 91.1%.

De verdeling van de gebruikte testen in functie van de gebruikte technieken wordt weergegeven in tabel 3.3.

Tabel 3.3. Verdeling der gebruikte testen in functie van de techniek voor bepaling van anti-Borrelia antistoffen, enquête 2015/2

<i>N testen</i>	<i>Aard kit</i>	<i>Type techniek</i>	<i>IS/5859</i>	<i>S/6749</i>
1 test	Totale As	anti-C6	8	6
2 testen	IgG en IgM	nietblot - nietblot	111	97
3 testen	Tot. As. en IgG en IgM	antiC6 – blot – blot	1	3
	2 x IgG en IgM	nietblot – blot- nietblot	1	12
4 testen	2 x IgG en 2 x IgM	nietblot – nietblot - nietblot - nietblot	1	1
		nietblot – blot – nietblot – blot	2	5
Totaal			124	124

De meest gebruikte kits voor de verschillende parameters waren:

- totale antistoffen (zelfde percentages voor beide stalen): C6 B. burgdorferi (Lyme) ELISA (Immunitics (100%))
- IgG: Liaison Borrelia IgG (Diasorin) (45.0% en 39.7) en VIDAS Lyme IgG (bioMérieux) (36.7% en 32.4%)
- IgM: Liaison Borrelia IgM II (Diasorin) (41.2% en 39.5%) en VIDAS Lyme (IgM) (bioMérieux) (37.0% en 35.5%)

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de totale antistoffen, de IgG en de IgM voor staal IS/5859 ongeacht de gebruikte techniek.

Alle laboratoria gaven de interpretatie “Afwezigheid van Borrelia antistoffen”.

Staal S/6749

Alle laboratoria bekwamen een positief resultaat voor de totale antistoffen en de IgG, ongeacht de gebruikte techniek.

Met de non-blottechnieken bekwamen 72 (62.6%) laboratoria een negatief resultaat voor de IgM, 27 een borderline, 15 een positief en één laboratorium twee verschillende resultaten (positief en negatief) naargelang de gebruikte kit.

De 27 borderline en 15 van de positieve resultaten werden bekomen met de VIDAS Lyme IgM (totaal aantal gebruikers = 44). De firma werd hiervan op de hoogte gesteld en heeft het probleem onderzocht. Hieronder vindt U de resultaten van hun onderzoek.

“ The manufacturer’s device analysis results

The sample WIV 6749 of the External Quality Control of the ISP WIV (Scientific Institute of Public Health in Belgium) was received in bioMérieux facility. This sample gave a positive result instead of a negative one as expected.

Based on the information received by the Belgian subsidiary, forty-five (45) VIDAS customers tested the External Quality control. Two (2) out of 45 customers obtained a negative result, 27 obtained equivocal result and sixteen (16) a positive result. The results obtained using other commercial methods (76 results) were all negative.

The sample WIV 6749 was tested on four (4) lot of the test VIDAS Lyme IgM ref. 30319:

<i>Lot Vidas Lyme IgM</i>	<i>Results (index)</i>	<i>Interpretation</i>
1003354530	0,36	positive
1003508920	0,23	equivocal
1003590580	0,28	equivocal
1003645310	0,28	equivocal

The interpretation of the test VIDAS Lyme IgM ref. 30319 is as follow:
 $I < 0.20$: negative, $0.20 \leq i < 0.32$: equivocal, $i > 0.32$: positive.

No interference with Rheumatoid factor has been observed.

The root cause of the false positive results has not been identified. As stated in the Instructions for Use (IFU), chapter "Limitation of the method": Positive results in the VIDAS Lyme IgG and IgM assay must be interpreted with caution. Cross-reactivity maybe observed with certain diseases.

- Clinical symptoms, epidemiological information and other laboratory test results must all be considered in addition to VIDAS Lyme IgM and IgG assay results.
- Interference may be encountered with certain sera containing antibodies directed against reagent components. For this reason, assay results should be interpreted taking into consideration the patient's history, and the results of any other testen performed.
- Testing should be done only when exposure history, epidemiology and clinical symptoms suggest Lyme disease.

For the other External Quality Assessments (Cap Survey (US), Labquality) VIDAS Lyme IgM ref. 30319 gave the expected results. VIDAS Lyme IgM product (reference 30319 – Lot 1003590580) conformed with the declared product performances indicated in the Instructions For Use.

Remedial action / corrective action / preventive action / Field Safety Corrective Action
N/A"

Met de blottechnieken bekwamen 5 laboratoria een negatief resultaat en 3 een borderline.

110 (88.7%) laboratoria gaven de interpretatie "Aanwezigheid van Borrelia antistoffen"; 11 (8.9%) laboratoria kozen voor "Aanwezigheid van Borrelia antistoffen. Het serologisch resultaat ondersteunt de diagnose van Lyme borreliosis niet indien de klachten al meer dan 6 weken aanwezig zijn". Drie laboratoria vermeldden eveneens de aanwezigheid van IgG antistoffen maar voegden daar een eigen beoordeling aan toe.

Het commentaar op de enquête vermeldde dat het niet aangewezen is om Borrelia antistoffen te bepalen bij personen die klachtenvrij zijn. Voor staal S/6749 vermeldde het commentaar dat de aan- of afwezigheid van IgM antistoffen niet gebruikt kan worden om een actieve (versus doorgemaakte) infectie aan te tonen of uit te sluiten. De interpretatie "Het serologisch resultaat ondersteunt de diagnose van Lyme borreliosis niet indien de klachten al meer dan 6 weken aanwezig zijn" is echter fout voor dit staal. Dit antwoord is enkel correct in een context waarbij enkel de Borrelia IgM test positief is en de IgG test negatief. Het duurt enkele weken vooraleer de

antistofrespons tegen *Borrelia* op gang komt maar na 6 weken ziekteduur benadert de gevoeligheid van de IgG test 100%. Het vinden van enkel IgM antistoffen bij een patiënt met langdurige klachten ondersteunt dus de diagnose van Lyme Borreliosis niet. Het is belangrijk om dit te rapporteren aangezien vals positieve *Borrelia* IgM resultaten een frequent probleem zijn met niet blot testen maar ook bij blot testen kunnen voorkomen. Voor een **correcte interpretatie van *Borrelia* serologie is klinische informatie noodzakelijk.**

Tot slot benadrukte het commentaar dat bij **patiënten** die zich presenteren **met erythema migrans de diagnose van ziekte van Lyme louter op klinische basis wordt gesteld en laboratoriumdiagnostiek geen toegevoegde waarde heeft** (en zelfs potentieel kan leiden tot het weerhouden van noodzakelijke antibioticatherapie bij een negatief antistofresultaat)..

Een overzicht van het aantal en type bepalingen per laboratorium wordt in tabel 3.4 weergegeven.

Tabel 3.4. Verdeling van de uitgevoerde testen per laboratorium voor EBV (2015/3)

<i>Aantal testen</i>	<i>Parameter</i>	IS/13724	IS/13725
1 test	Heterofiele AS	2	2
	EBNA IgG	1	1
2 testen	VCA IgG + VCA IgM	14	14
	VCA-EA IgG + VCA IgM	4	4
	EBNA IgG + VCA IgM	2	2
3 testen	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM	23	23
	Heterofiele AS + VCA-EA IgG + VCA IgM	5	5
	Heterofiele AS + Totale IgG + Totale IgM	4	4
	Heterofiele AS + EBNA IgG + VCA IgM	10	10
	Heterofiele AS + EBNA IgG + Totale IgM	1	1
	Heterofiele AS + EBNA IgG + EA IgM	1	1
	VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	25	25
	VCA-EA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	5	5
	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	27	27
4 testen	Heterofiele AS + VCA-EA IgG + VCA IgM + EBNA IgG	6	6
	VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG + EA IgG	2	2
	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG + EA IgG	6	6
5 testen	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM + Totale IgG + Totale IgM	1	1
	Heterofiele AS + VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG + EA IgG+ EA IgM	1	1
Totaal		140	140

De meest gebruikte kits voor de verschillende parameters waren:

- Heterofiele As: Clearview IM (Alere Health) (71.3% beide stalen)
- Totale IgG: Enzygnost anti-EBV IgG (Siemens) (100%, beide stalen)
- VCA-EA IgG: VIDAS EBV VCA-EA IgG (bioMérieux) (100%, beide stalen)
- VCA IgG: Liaison VCA IgG (DiaSorin) (52.5%, beide stalen), Architect VCA IgG (Abbott) (20.2% beide stalen) en Immulite EBV VCA IgG (Siemens) (11.1%, beide stalen)
- EBNA IgG: Liaison EBNA IgG (DiaSorin) (37.9% en 39.1%), VIDAS EBV EBNA IgG (bioMérieux) (20.7%, beide stalen) en Architect EBNA IgG (Abbott) (19.5% beide stalen)
- EA IgG: Liaison EA IgG (DiaSorin) (66.7% beide stalen)
- Totale IgM: Enzygnost anti-EBV IgM II (Siemens) (100%, beide stalen)
- VCA IgM: Liaison EBV IgM (DiaSorin) (42.7% beide stalen), VIDAS EBV VCA IgM (bioMérieux) (17.6% beide stalen), Architect VCA IgM (Abbott) (16.8% beide stalen) en Immulite EBV VCA IgM Elisa (Siemens) (10.7% beide stalen)

IS/13724

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de heterofiele As.

Alle resultaten voor de totale IgG en VCA-EA IgG waren positief. Voor de VCA IgG vonden 98 laboratoria een positief resultaat en één een negatief (wellicht aankruisen van “verkeerde” antwoord in de toolkit). Voor de EBNA IgG vonden 86 laboratoria een positief resultaat en één een negatief (wellicht aankruisen van “verkeerde” antwoord in de toolkit). De resultaten voor de EA-IgG waren allen negatief.

Alle resultaten voor de totale IgM en EA IgM waren negatief. Voor de VCA IgM vonden 126 laboratoria een negatief resultaat en vijf een positief (allen bekomen met de kit Chorus Epstein Barr VCA IgM).

De firma werd hiervan op de hoogte gesteld en heeft het probleem onderzocht. Hieronder vindt u het besluit van hun onderzoek:

“We received the sample and it was tested in the new kit, cod. 81054 Chorus VCA IgM II lot 152 , obtaining negative result (N 0.1) as attended. The sample resulted positive only with the old kit, cod.81056 Chorus VCA IgM lot 103.

It is quite strange that the result with the cod. 81054 was positive; it could be worth to verify.

The new kit shows also a better specificity than the previous one:

Cod. 81056: specificity 96% CI95%: 90-98

Cod. 81054: specificity 98.3% CI95%: 96.6-99.2

Based on this result no other tests were performed.”

95.7% van de laboratoria gaven de correcte interpretatie “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie”. Eén laboratorium vermeldde “Oude infectie met IgM restwaarde of re-infectie” en twee uitten het vermoeden van een primo-infectie (dit betreft 3 laboratoria die een positief resultaat voor de VCA-IgM bekwamen).

Eén laboratorium (dat enkel de heterofiele As bepaalde) verwees naar de noodzaak om bijkomende EBV-serologie uit te voeren om een correcte interpretatie te geven en 1 laboratorium (dat enkel de heterofiele As bepaalde) vermeldde “Negatieve EBV serologie”.

IS/13725

Alle laboratoria bekwamen een negatief resultaat voor de heterofiele As.

Alle resultaten voor de totale IgG, VCA-EA IgG en VCA IgG waren positief. Voor de EBNA IgG vonden 86 laboratoria een positief resultaat en één een negatief (wellicht aankruisen van “verkeerde” antwoord in de toolkit). De resultaten voor de EA-IgG waren allen negatief.

Alle resultaten voor de totale IgM en EA IgM waren negatief. Voor de VCA IgM vonden 130 laboratoria een negatief resultaat en één een positief (wellicht aankruisen van “verkeerde” antwoord in de toolkit).

98.6% van de laboratoria gaven de correcte interpretatie “Serologie suggestief voor een vroeger doorgemaakte EBV infectie”. Eén laboratorium (dat enkel de heterofiele As bepaalde) verwees naar de noodzaak om bijkomende EBV-serologie uit te voeren om een correcte interpretatie te geven en 1 laboratorium (dat enkel de heterofiele As bepaalde) vermeldde “Negatieve EBV serologie”.

HIV

Er werden 2 “klaar-voor-gebruik” stalen (IS/10543 en IS/10557) verstuurd voor de bepaling van HIV-antistoffen.

Staal IS/10543 was reactief.

Staal IS/10557 was negatief.

Aan deze enquête namen 155 Belgische en Luxemburgse laboratoria deel.

Op staal S/10543 voerden de laboratoria 179 screeningstesten uit en op staal IS/10557 voerden ze 169 screeningstesten uit..

Tabel 3.5. geeft de verdeling per kitgeneratie.

Tabel 3.5. Verdeling per generatie van de kits gebruikt voor de bepaling van HIV

<i>N testen</i>	<i>Generatie</i>	<i>IS/10543 (N labo's)</i>	<i>IS/10557 (N labo's)</i>
1 test	3 ^e gen.	10	11
	4 ^e gen.	123	132
2 testen	3 ^e + 4 ^e gen.	4	2
	4 ^e + 4 ^e gen.	16	8
3 testen	3 ^e + 4 ^e + 4 ^e gen.	1	1
	4 ^e + 4 ^e + 4 ^e gen.	1	1
Totaal		155	155

Voor IS/10543 werden dus 164 4^e generatie en 15 3^e generatie kits gebruikt en voor IS/10557 155 4^e generatie en 14 3^e generatie kits. Eén laboratorium dat enkel een derde generatie test gebruikte, voerde echter ook op beide stalen de bepaling van het p24 Ag uit met een andere kit.

De meest gebruikte reagentia waren HIV Combi PT (Roche) (31.4% beide stalen), Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott) (26.3% beide stalen), VIDAS HIV DUO ULTRA (bioMérieux) (10.1% en 9.0%) en Liaison XL Murex HIV Ag/Ab (DiaSorin) (9.6%, beide stalen).

153 (98.7%) laboratoria bekwamen een reactief resultaat met de screeningstesten voor staal IS/10543. Twee laboratoria bekwamen een negatief resultaat; gezien deze beide laboratoria een reactief resultaat antwoordden voor staal IS/10557, betreft het wellicht in beide gevallen een staalverwisseling.

153 (98.7%) laboratoria bekwamen een negatief resultaat met de screeningstesten voor staal IS/10557. Twee laboratoria bekwamen een reactief resultaat; gezien deze beide laboratoria een reactief resultaat antwoordden voor staal IS/10543, betreft het wellicht in beide gevallen een staalverwisseling.

Het commentaar op de enquête benadrukte dat het **gebruik van 3^e generatie testen wordt sterk afgeraden** gezien hun geringere gevoeligheid tijdens de seroconversieperiode. De vroegtijdige detectie van infecties is van prioritair belang, zowel voor de patiënt die sneller behandeld kan worden als voor de bevolking vermits niet-ontdekte patiënten een verhoogd risico vormen voor de verspreiding van

het virus. De Ag-testen die in samenhang met 3^e generatietesten uitgevoerd worden, kunnen gemakkelijk vervangen worden door 4^e generatietesten.

Het commentaar benadrukte eveneens dat het verwisselen van de resultaten door twee laboratoria bewijst dat administratieve of technische fouten steeds mogelijk blijven. **Het is een vereiste dat de diagnose van een HIV-infectie gesteld wordt door de analyse van twee onafhankelijke stalen.**

EINDE

© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2016.
Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder
akkoord van het WIV.