



Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Hoe goed moet het?

SKML congres
De ReeHorst Ede, 6 juni 2017



SKML sectie virologie

Dr. H.T. (Jeroen) Tjhie



Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Disclosure

De spreker heeft

- Geen financiële banden met de IVD industrie
- Geen sponsoring door belanghebbende industrie
- Geen honoraria van belanghebbende industrie
- Geen aandeelhouder van belanghebbende industrie
- Geen andere relaties met belanghebbende industrie die gezien kunnen worden als belangenverstrengeling

SKML

- De SKML heeft als doel het bevorderen van de kwaliteit van medisch laboratoriumonderzoek in het kader van diagnostiek en behandeling en het op een zo hoog mogelijk peil brengen en houden van dat onderzoek



Vanuit welk perspectief?

- Klantperspectief?



2 perspectieven

- 1. Hoe goed vinden we dat de laboratoria moeten presteren met de huidige rondzending
- 2. Zouden we de rondzendingen beter kunnen inrichten om meer aspecten te toetsen?

SKML sectie Virologie

- De sectie wil met het organiseren van de rondzendingen de deelnemende laboratoria ondersteunen in het bewaken van de kwaliteit van het diagnostische proces op het gebied van virusisolatie en identificatie, vanaf binnenkomst van het monster tot en met het rapporteren van het testresultaat en een bijbehorende interpretatie.

SKML versus QCMD

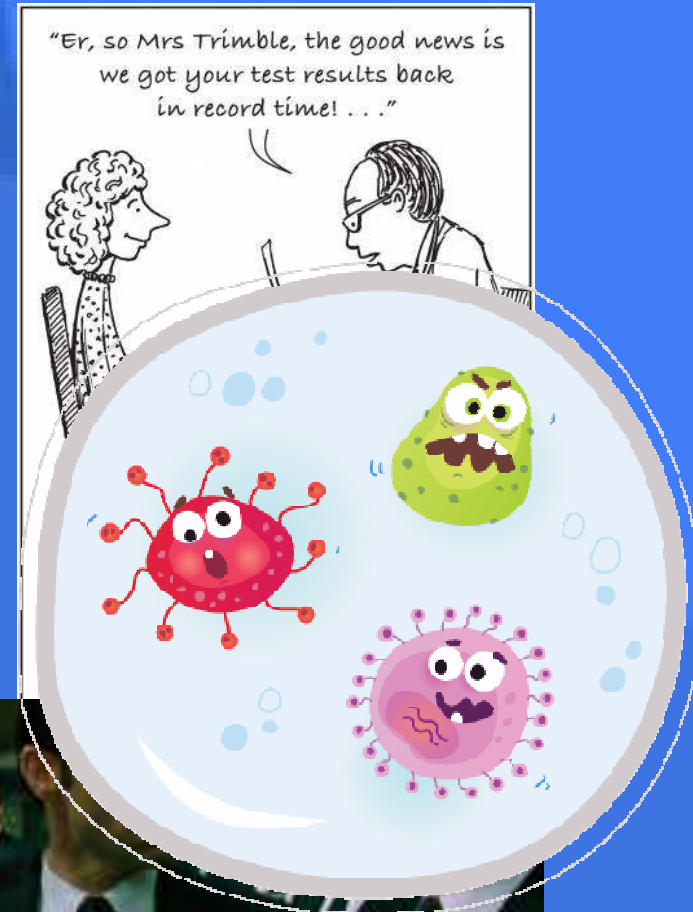
- SKML virologie gaat uit van een klinische vraagstelling waarbij het dus niet vaststaat om welk virus het gaat
- QCMD vraagt om detectie van een specifiek virus in meerdere monsters

Hoe doen we het nu?

- 4 rondzendingen met 5 materialen
 - blaasjes/biopt/ooguitstrijk
 - Liquor
 - Faeces
 - Respiratoire materialen

Detectie methoden

- Antigeen detectie
 - (Rota/Adeno, Influenza/RSV)
 - Snel
 - Beperkte gevoeligheid
- Viruskweek
 - Detectie meerdere virussen mogelijk
 - Minimaal 1 dag incubatie noodzakelijk
- Amplificatie
 - Snel
 - Gevoelig
 - Multiplex nodig
 - Kostbaar



Detectiemethoden

- Detectie tot welk niveau?
- Genus voldoende?
- Typeren soms noodzakelijk?

— Order: <i>Herpesvirales</i>	(3 Families)	history
+ Family: <i>Alloherpesviridae</i>	(4 Genera)	history
— Family: <i>Herpesviridae</i>	(3 Subfamilies)	history
— Subfamily: <i>Alphaherpesvirinae</i>	(5 Genera)	history
+ Genus: <i>Iltovirus</i>	(2 Species)	history
+ Genus: <i>Mardivirus</i>	(5 Species)	history
+ Genus: <i>Scutavirus</i>	(1 Species)	history
— Genus: <i>Simplexvirus</i>	(12 Species)	history
Species: <i>Ateline alphaherpesvirus 1</i>		history
Species: <i>Bovine alphaherpesvirus 2</i>		history
Species: <i>Cercopithecine alphaherpesvirus 2</i>		history
★ Species: <i>Human alphaherpesvirus 1</i>		history
Species: <i>Human alphaherpesvirus 2</i>		history

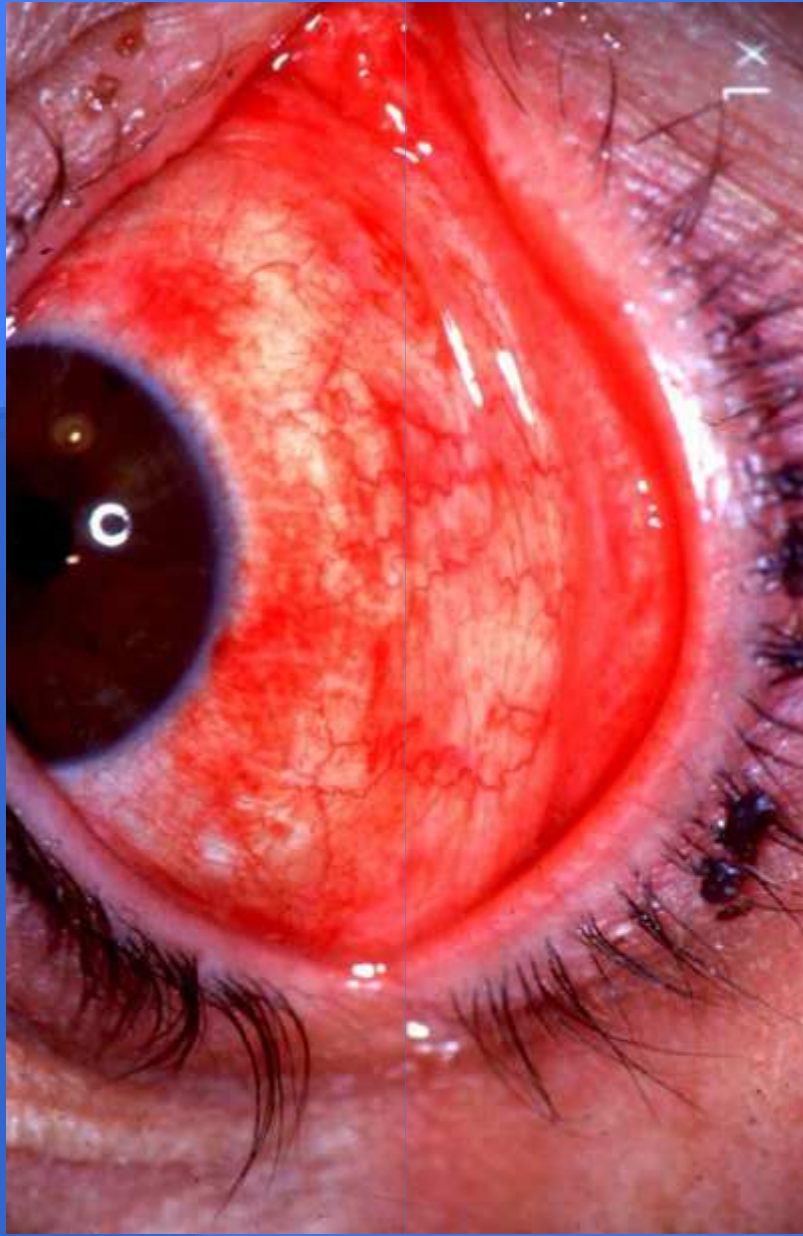
Score

- Niet zelf bepalen en opsturen 0 / 0
- Bepaald maar niet getypeerd 1 / 2 (norm kan dan zijn 1 punt)
- Goed getypeerd 2 / 2



Casus 1 Blaasjesvocht/biopt/ooguitstrijk

- Vrouw 74 jaar met keratoconjunctivitis 8 dagen na behandeling bij oogarts

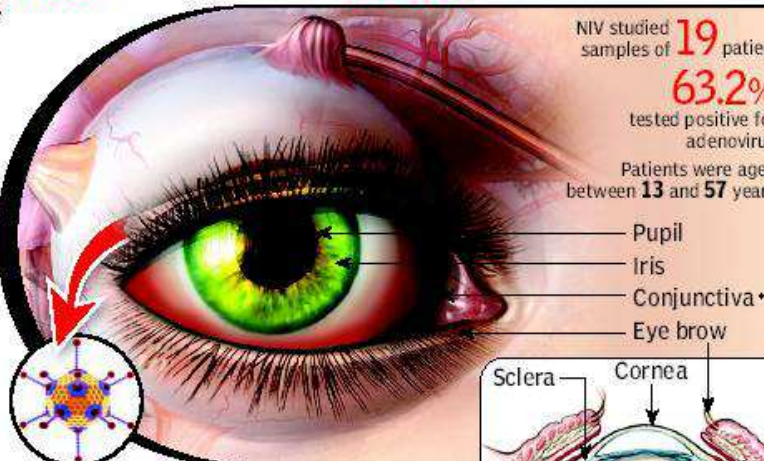


Keratoconjunctivitis

- Verwekkers
 - Bacterieel
 - HSV
 - VZV
 - Adenovirus
 - (type 8, 11, 19, 37)
 - Enterovirus?

Graphic: Abir Bhaduri

MORE CONTAGIOUS, MAJOR CONCERN



NIV studied 19 patients samples of **63.2%** tested positive for adenovirus

Patients were aged between **13** and **57** years

UNDERSTANDING THE RISK

- ▶ Ocular adenoviral infections represent a serious public health risk due to their rapid spread and propensity for severe symptoms
- ▶ Adenoviruses are resilient to standard disinfection and can easily be transmitted in settings with a high population density or a heavy flow of people
- ▶ Environmental contamination with adenovirus is a common source of infection and eye clinics are especially fertile grounds for outbreaks
- ▶ An ocular adenoviral infection is most easily missed or confused with other conditions at the earliest stages, **when the physician may contaminate himself and spread the disease to others**, so a high level of vigilance and hygiene is essential
- ▶ Proper identification of such infections will allow the ophthalmologist to manage the disease and to advise the patient to avoid situations where he or she could infect others

VIRUS LINKS TO CONJUNCTIVITIS

- **EPIDEMIC KERATOCONJUNCTIVITIS:** A severe type of conjunctivitis, it is commonly caused by an adenovirus infection
- **ACUTE HAEMORRHAGIC CONJUNCTIVITIS:** This type of conjunctivitis is sometimes accompanied with involvement of the nervous system; it is associated with **enterovirus 70** and **coxsackie virus A24**
- **HERPETIC KERATOCONJUNCTIVITIS:** It is associated with herpes simplex virus and causes blister-like lesions on the skin; **it may affect only one eye**

OUTBREAK HISTORY

- ▶ The coxsackie virus A24 (CA24) strain of enterovirus was predominantly circulating in India for more than a decade and caused acute hemorrhagic conjunctivitis outbreaks
- ▶ In Maharashtra, the strain was mainly detected in Pune and Mumbai and caused acute haemorrhagic conjunctivitis outbreaks in 2003, 2007, 2010

EXPERTSPEAK

“Conjunctivitis caused by adenovirus is called kertoconjunctivitis, where the infection involves the cornea. A usual form of conjunctivitis that gets cured within a week does not involve the cornea. But this is an unusual form and patients take months and, in some cases, almost a year to get rid of it. After the acute attack subsides, discomfort in the form of dryness in the eye and corneal opacity causing sensitivity to light may last up to a year

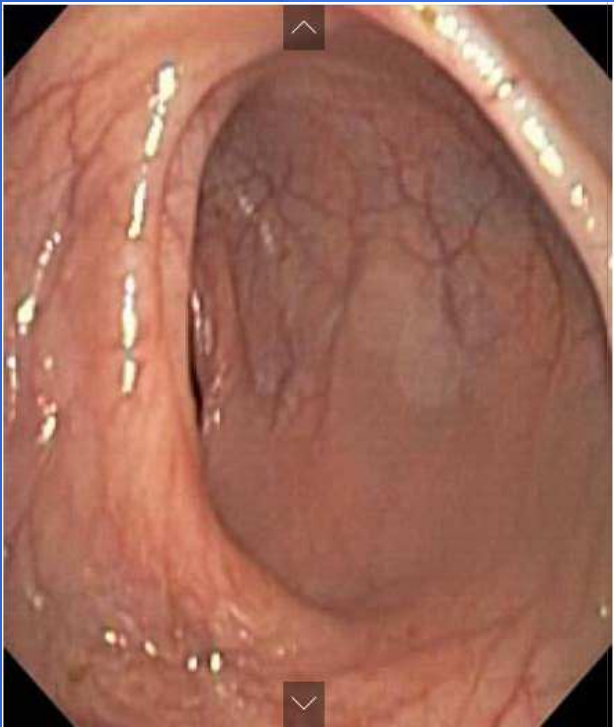
Shrikant Kelkar | DIRECTOR, NATIONAL INSTITUTE OF OPHTHALMOLOGY

Casus 2 Blaasjes/biopt/ooguitstrijk

- Man 65 jaar wordt behandeld voor een Crohn en presenteert zich met bloederige diarree. Bij coloscopie ontstekingsbeeld. Er wordt een biopt genomen.



"Well, you appear to be free of infection, but your colonoscopy video has gone viral."



Oorzaken?

- Bacterieel
- CMV
- Niet infectieus (Crohn, Colitis ulcerosa)

Detectiemethoden

- Kweek
- Amplificatie

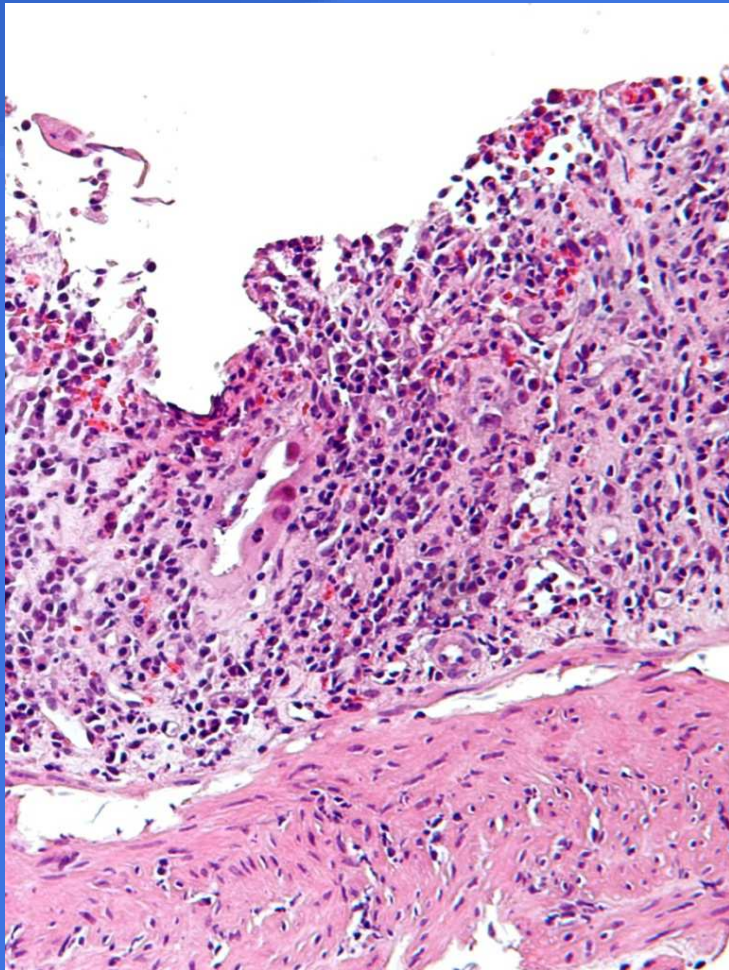


CMV detectie betekenis?

- CMV latent in voorloper myeloïde reeks
- CMV met PCR aantoonbaar ook bij mensen zonder colitis
- Reactivatie ook bij niet immuungecompromitteerden

Meer betekenis?

- In situ via kleuring/hybridisatie



Casus 5 liquor

- Baby 10 dagen oud koorts plots ontstaan ziet grauw opgeblazen buik. Lab: CRP 2,4, leucocyten 5,2, liquor: glucose 2,4 mmol/L, eiwit 736 mg/L, kernhoudende cellen 2/ μl , erythrocyten 388/ μl . Er wordt gestart met amoxicilline clavulaanzuur, gentamycine en acyclovir.

MENINGITIS

meningitis strikes fast:
eye catching rash
neck stiff & painful
incredibly sleepy/vacant
not always does a rash appear
really confused/delirious
insufferable headache
throwing up/fever
hate bright lights
seizures

Meningitis symptoms

In babies with meningitis or septicaemia you may also see:

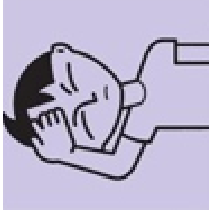
- Tense or bulging soft spot
- Refusing to feed
- Irritable when picked up, with a high pitched or moaning cry
- A stiff body with jerky movements, or else floppy and lifeless

Symptoms can appear in any order. **Not** everyone gets all these symptoms.

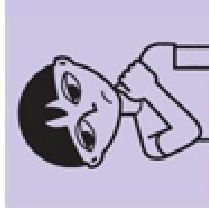
Septicaemia can occur with or without meningitis.



Fever/Vomiting



Severe Headache



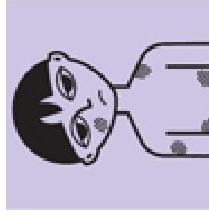
Stiff Neck



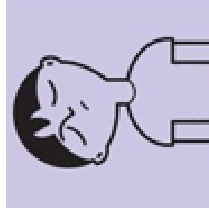
Dislike of Bright Lights



Seizures



Rash



Very sleepy/vacant/
difficult to wake



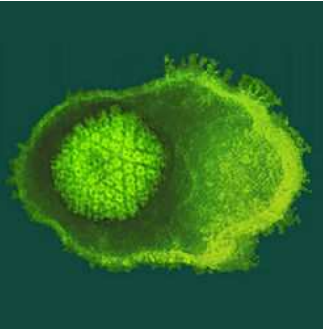
Confused/
delirious

Meningitis/encephalitis

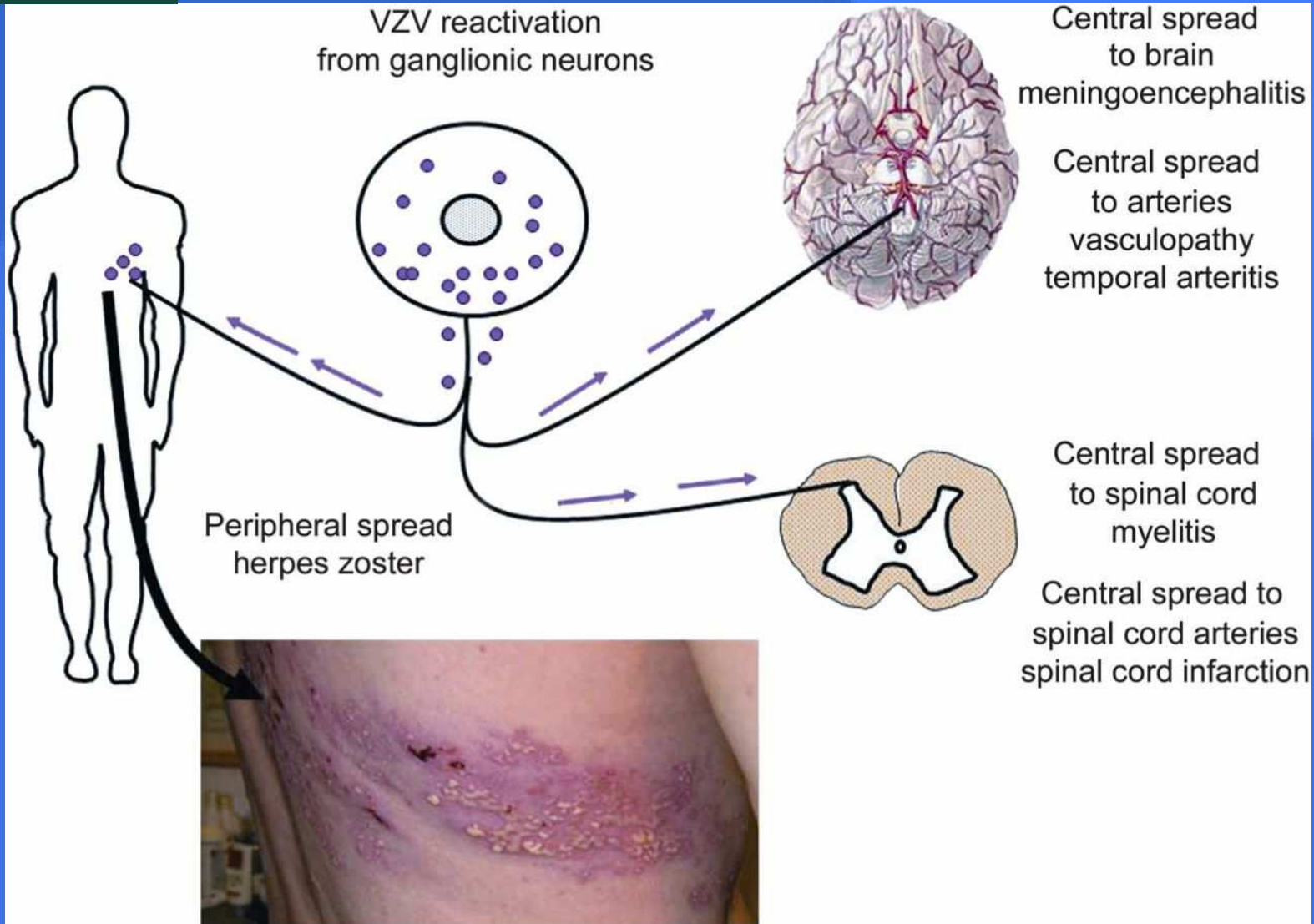
- Oorzaken
 - Niet infectieus
 - Bacterieel
 - Viraal
 - HSV
 - VZV
 - Enterovirus (Echo 11)
 - Parechovirus

Liquor casus 6

- Patiënt 89 jaar met Morbus Waldenström. Reden van opname gordelroos over meerdere dermatomen en lichte nekstijfheid. Er wordt gestart met acyclovir. Liquor niet afwijkend.



Varicela Zoster



Casus 3 Faeces

- Verpleegkundige 28 jaar werkzaam bij een verpleeghuis wordt ziek nadat al 3 patiënten in korte tijd klachten krijgen van braken en diarree.



Gastroenteritis

- Virale oorzaken
 - Rotavirus
 - Adenovirus 40/41
 - **Norovirus**
 - Sapovirus
 - Astrovirus
 - (Enterovirus)

Faeces casus 4

- Jongen van 3 jaar wordt opgenomen met koorts en diarree

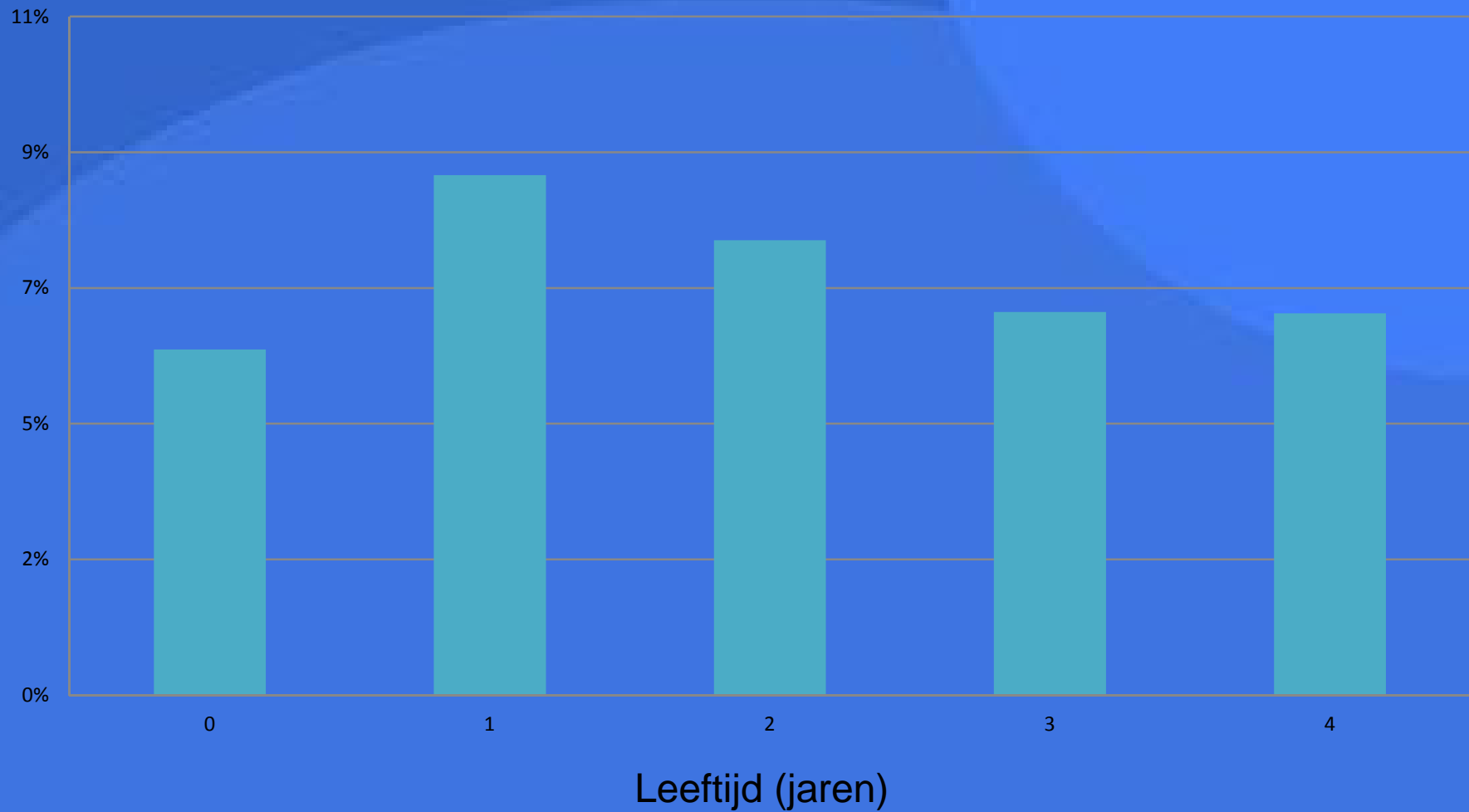
- Enterovirus (Echovirus)
- 50-80% enterovirus infecties asymptomatisch!

A survey of enteroviruses and adenoviruses in the faeces of normal children aged 0-4 years

By N. S. Galbraith

(Received 29 March 1965)

Enterovirus totaal



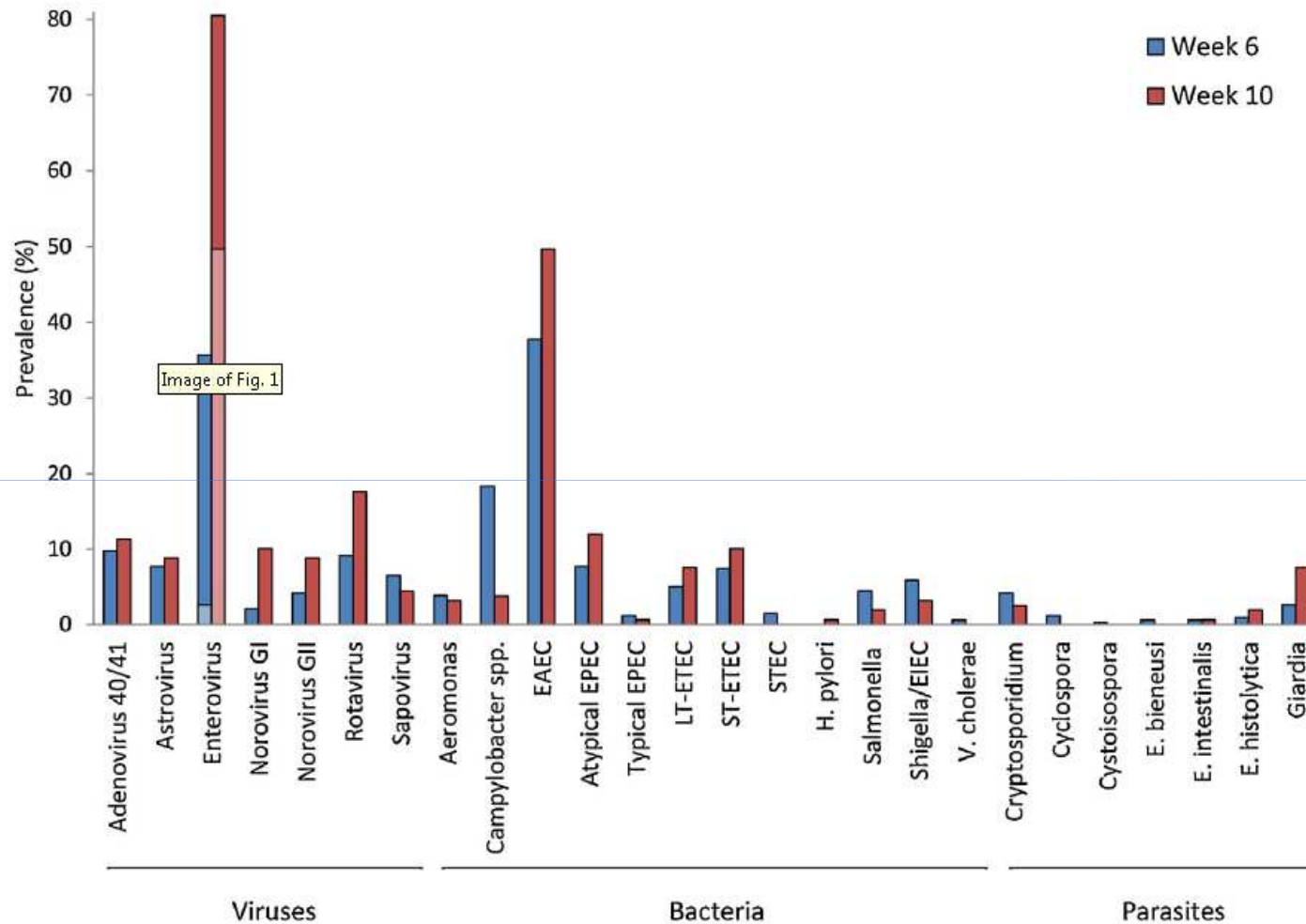


Fig. 1. Prevalence of enteric infections detected by quantitative PCR in week 6 ($n = 339$) and 10 ($n = 159$) pre-vaccination stool specimens. Pre-vaccination stool specimens were collected at the time points indicated and assayed for enteropathogens by TAC. All tested helminths and *M. tuberculosis* were exceedingly rare (0–3%) and are not shown. All infections were tested by TAC except OPV; OPV prevalence is overlaid on enterovirus prevalence with light blue for week 6 and light red for week 10).

infants from birth to 24 months of age in the urban slumarea of Mirpur in Dhaka, Bangladesh

Casus 7 Respiratoir

- Een 5 jarige jongen met een niertransplantatie in de voorgeschiedenis, presenteert zich met rhinitis en persisterend hoesten na een kuur azithromycine voor een luchtweginfectie.

Respiratoire virussen

- Influenza A/B
- RSV
- Rhinovirus
- **Human metapneumovirus**
- Coronavirus (NL63 ,229E, OC43, HKU1)
- Parainfluenza (1,2,3,4)
- Adenovirus
- Enterovirus
- Parechovirus
- Bocavirus?
- Polyomavirussen?
-

Casus 8

- Vrouw van 62 jaar presenteert zich met sinds een week koorts, hoesten en bovenste luchtwegklachten na een rondreis in Vietnam.

- Humaan Rhinovirus

Pathogen	No. (%) of subjects, by presentation					
	ILI (<i>n</i> = 166)		ARTI (<i>n</i> = 376)		Control subjects (<i>n</i> = 541)	
	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a
Coronavirus	6 (3.6)	5 (3.0)	29 (7.7)	30 (8.0)	21 (3.9)	30 (5.5)
Enterovirus	2 (1.2)	2 (1.2)	13 (3.5)	12 (3.2)	7 (1.3)	12 (2.2)
Rhinovirus	30 (18.1)	50 (30.1)	89 (23.7)	93 (24.7)	60 (11.1)	90 (16.6)

NOTE. One patient who received diagnoses of ILI and ARTI was included in both groups. hMPV, human metapneumovirus.

^a Prevalence adjusted for the distribution of consultations over the age groups.

From: A Case-Control Study of Acute Respiratory Tract Infection in General Practice Patients in The Netherlands

Clin Infect Dis. 2005;41(4):490-497. doi:10.1086/431982

Clin Infect Dis | © 2005 by the Infectious Diseases Society of America

Pathogen	No. (%) of subjects, by presentation					
	ILI (<i>n</i> = 166)		ARTI (<i>n</i> = 376)		Control subjects (<i>n</i> = 541)	
	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a
hMPV	5 (3.0)	4 (2.4)	6 (1.6)	6 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Influenza virus						
Type A	49 (29.5)	69 (41.6)	18 (4.8)	17 (4.5)	3 (0.6)	3 (0.6)

NOTE. One patient who received diagnoses of ILI and ARTI was included in both groups. hMPV, human metapneumovirus.

^a Prevalence adjusted for the distribution of consultations over the age groups.

From: A Case-Control Study of Acute Respiratory Tract Infection in General Practice Patients in The Netherlands

Clin Infect Dis. 2005;41(4):490-497. doi:10.1086/431982

Clin Infect Dis | © 2005 by the Infectious Diseases Society of America

Pathogen	No. (%) of subjects, by presentation					
	ILI (n = 166)		ARTI (n = 376)		Control subjects (n = 541)	
	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a	Crude prevalence	Adjusted prevalence ^a
Adenovirus	0 (0)	0 (0)	7 (1.9)	12 (3.2)	0 (0)	0 (0)
Coronavirus	6 (3.6)	5 (3.0)	29 (7.7)	30 (8.0)	21 (3.9)	30 (5.5)
Enterovirus	2 (1.2)	2 (1.2)	13 (3.5)	12 (3.2)	7 (1.3)	12 (2.2)
hMPV	5 (3.0)	4 (2.4)	6 (1.6)	6 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Influenza virus						
Type A	49 (29.5)	69 (41.6)	18 (4.8)	17 (4.5)	3 (0.6)	3 (0.6)
Type B	15 (9.0)	14 (8.4)	10 (2.7)	13 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Parainfluenza virus	0 (0)	0 (0)	14 (3.7)	17 (4.5)	0 (0)	0 (0)
Rhinovirus	30 (18.1)	50 (30.1)	89 (23.7)	93 (24.7)	60 (11.1)	90 (16.6)
Respiratory syncytial virus	3 (1.8)	3 (1.8)	12 (3.2)	18 (4.8)	3 (0.6)	3 (0.6)
<i>M. pneumoniae</i>	5 (3.0)	4 (2.4)	9 (2.4)	11 (2.9)	3 (0.6)	2 (0.4)
<i>C. pneumoniae/Chlamydophila psittaci</i>	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.1)	3 (0.8)	10 (1.8)	25 (4.6)
No virus	57 (34.3)	46 (27.7)	191 (50.8)	176 (46.8)	438 (81.0)	385 (71.2)

NOTE. One patient who received diagnoses of ILI and ARTI was included in both groups. hMPV, human metapneumovirus.

^a Prevalence adjusted for the distribution of consultations over the age groups.

From: A Case-Control Study of Acute Respiratory Tract Infection in General Practice Patients in The Netherlands

Clin Infect Dis. 2005;41(4):490-497. doi:10.1086/431982

Clin Infect Dis | © 2005 by the Infectious Diseases Society of America

Samengevat

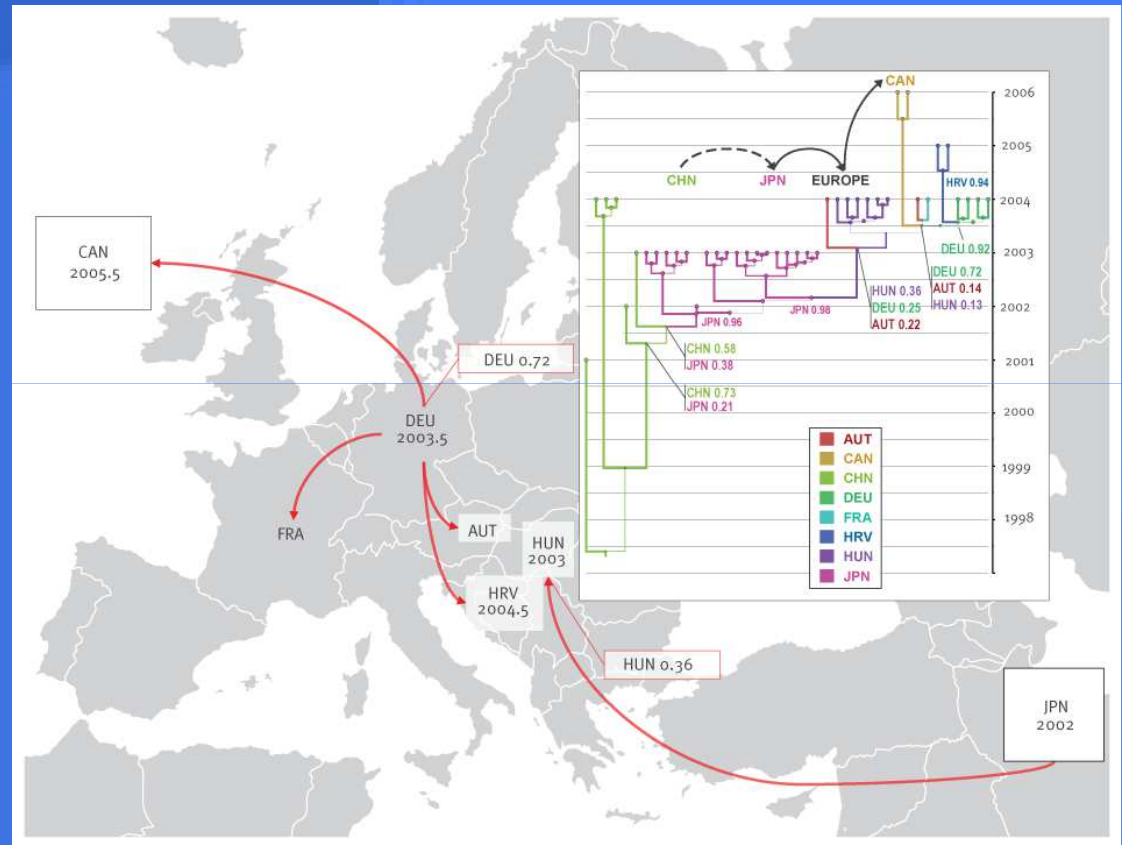
- Detectie virussen mucosaal (Luchtwegen, enteraal, faeces) asymptomatisch versus symptomatisch
- Betekenis aantonen latente virussen (VZV, CMV)?
- Typering toch noodzakelijk?

Enterovirus D68 en A71

States with Lab-confirmed EV-D68 Infections



From mid-August to October 10, 2014, a total of 691 people in 46 states and the District of Columbia have been confirmed to have respiratory illness caused by EV-D68. Learn more about **states with confirmed cases**.



Microbiologie

- Meestal kwalitatief niet kwantitatief
- Gaat om klinische relevantie
- Detectie betekent niet altijd klinisch relevant
- Is het voldoende dat iedereen een enterovirus genus PCR gebruikt?
- Typeren bij meningitis/encefalitis, hand foot and mouth disease (alle ernstige enterovirus infecties?)

2 perspectieven

- 1. Hoe goed vinden we dat de laboratoria moeten presteren met de huidige rondzending
- 2. Zouden we de rondzendingen beter kunnen inrichten om meer aspecten te toetsen?

ISO norm

- Door het laboratorium gekozen interlaboratoriumvergelijkingsprogramma's moeten zover mogelijk medisch relevante uitdagingen bieden die patiëntenmonsters nabootsen en die, zo mogelijk, het effect hebben het hele onderzoeksproces, met inbegrip van pre-onderzoeksprocedures en post-onderzoeksprocedures te controleren.

Kwaliteitsronddzending

Wat zou gewenst zijn?

- Liefst controle op volledige proces welke start en eindigt bij de patiënt.
- Preanalyse:
 - Aan welke infectieziekte(n) wordt gedacht?
 - Welke materialen moeten worden afgenomen?
 - Hoe moeten ze worden verstuurd (transportcondities)
 - Ontvangst geen patiënten verwisseling de goede testen toegevoegd
- Analyse
 - Is het goed ingezet
 - Wordt het goed afgelezen geïnterpreteerd
- Postanalyse:
 - Past de verwekker bij het ziektebeeld
 - Is de uitslag goed te interpreteren
 - Moet er een commentaar bij
 - Moet er contact opgenomen worden met de kliniek
 - Moet er contact opgenomen worden met centrum voor infectieziektebestrijding

Kan het Beter?

- Preanalyse mager
- Bacterieel, parasitair en viraal zijn klinisch vaak niet afgrensbaar
- Soms gecombineerde beelden

Casus

- Ziektebeeld kan bacterieel, parasitair of viraal zijn
- Verschillende materialen ter beschikking:
Bloed, Liquor, BAL, keelwat, blaasje, urine, faeces, serum
- Zou u alle materialen onderzoeken?
- Welke testen op welk materiaal

Voor en nadelen

- Benadert de werkelijkheid beter, maar ...
- Zeer ingewikkeld om te organiseren
- Is er behoefte aan?



Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Hoe goed moet het?

SKML congres
De ReeHorst Ede, 6 juni 2017

