



# Wie heeft er gelijk?

Wim Ang

**Sectie infectieziekten serologie (IZS)**

SKML Congres 2024

EQA als IVDR performance check

# Serologie, IVDR en EQA - Knelpunten

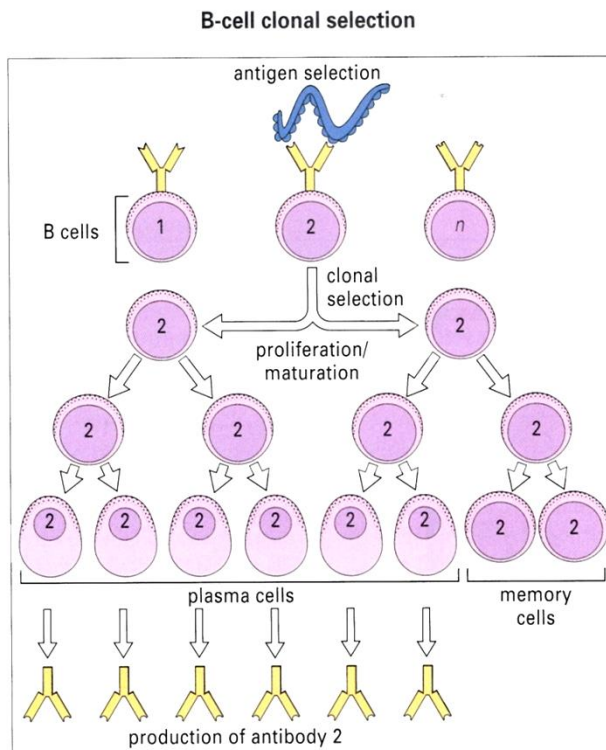
- Verschillen tussen platforms (zowel in huis- IVD als CE gemarkeerde testen)
- Referentie laboratoria hebben meestal geen CE gemarkeerde testen, maar juist in huis IVD
- De rondzendingsmonsters zijn bewerkt en/of gepoold
- Er is geen CE test voor een test uit de richtlijn
- Er zijn niet altijd rondzendingen
  - Bijv liquor en andere indexbepalingen
  - Zeldzame aandoeningen/pathogenen

## 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

# Antistofrespons – beetje immunologie



**Fig. 1.13** Each antibody-producing cell (B cell) is programmed to make just one antibody, which is placed on its surface as an antigen receptor. Antigen binds to only those B cells with the appropriate surface receptor – B cell 2 in this example. In this way these cells are stimulated to proliferate and mature into antibody-producing cells, and the longer-lived memory cells, all having the same antigen-binding specificity.

- Polyclonaal
  - Grote individuele spreiding
- wisselend in sterkte van binding gedurende ziektebeloop (aviditeit)
- variatie in gebruikte antigenen in test (per leverancier/fabrikant)
- variatie in technieken
  - Agglutinatie, EIA, CLIA
- niet in gram/liter uit te drukken
  - IU/ml, AU/ml, ratio (S/CO), titer
- Uitslag in reageerbuis is niet altijd “correlate of protection”

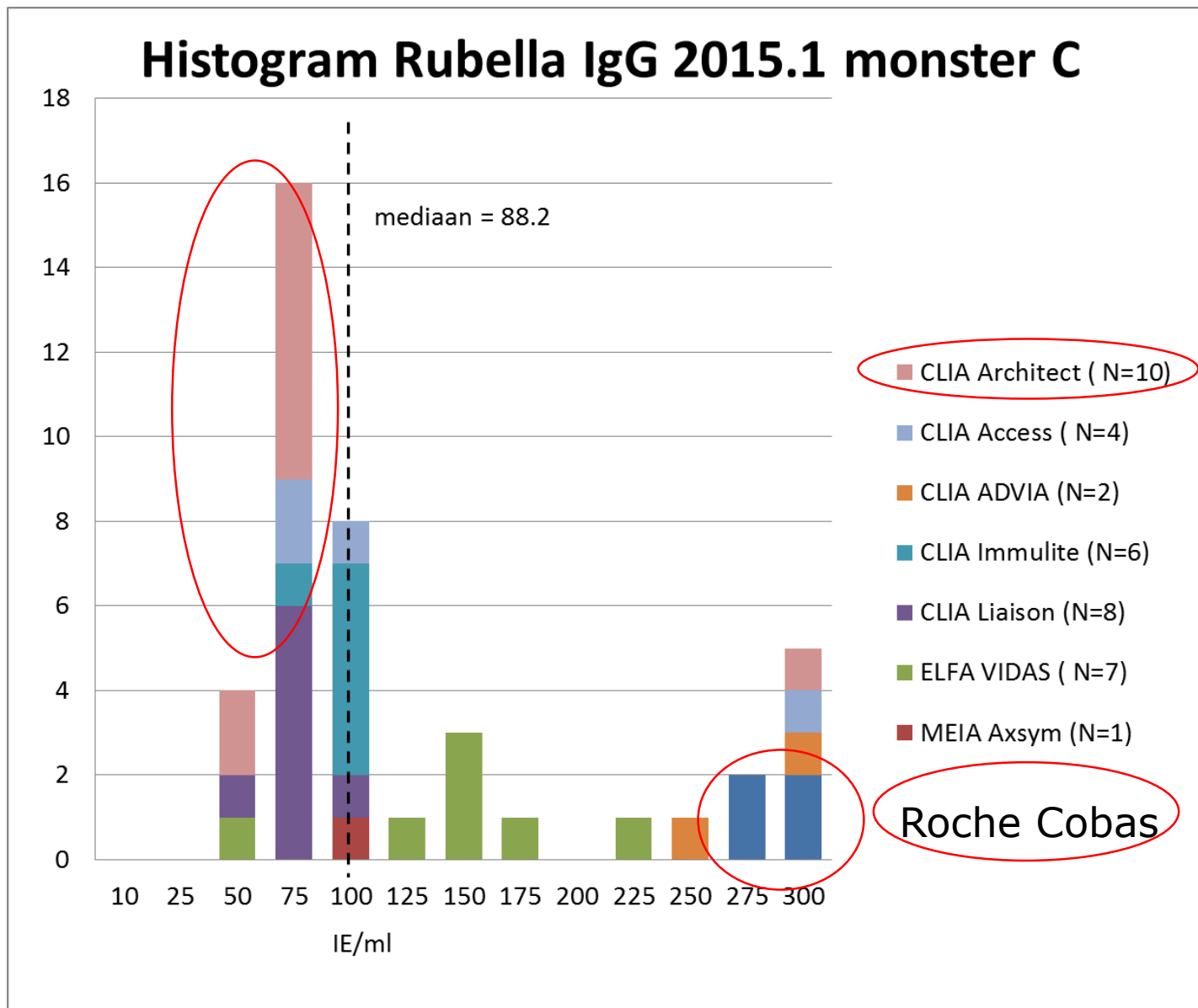


## Infectieziektenserologie: variatie in testuitslagen

- Testuitslagen in serologie minder gestandaardiseerd en reproduceerbaar dan we willen:
  - verschillende technieken voor dezelfde verwekker
  - verschillende commerciële kits
  - variatie binnen zelfde methode tussen labs
  - (a)specifieke reactie
- Interpretatie serologie op basis van:
  - Confirmatietesten bij positieve screening
  - Combinatie aan testen
  - klinische gegevens en ziekteduur spelen een belangrijke rol in de interpretatie naast de technische uitslag.
- Score in sectie IZS obv
  - Kwalitatieve uitslag
  - Semi-kwantitatieve uitslag
  - Conclusiebepaling



# Voorbeeld: platform afhankelijke variatie



## Hepatitis ABCE serologie 2016.2

Monster : A Serum

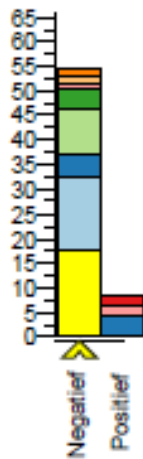
Patiënt : Man, 33 jaar, meldt zich bij zijn huisarts vanwege al enkele weken bestaande extreme moeheid. Daarnaast heeft hij weinig trek in eten en is hij afgevallen. Bij de huisarts worden licht gestegen leverenzymen vastgesteld. Hij is al jaren niet meer op reis geweest. Hij werkt in het onderwijs.

Vraag : Hepatitis A, B, C en E serologische diagnostiek.

- Beoogde uitslag Recente HAV: geen probleem.

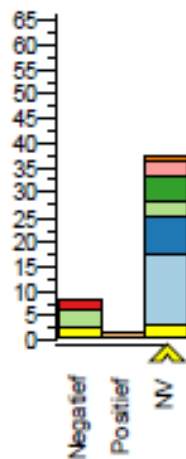
Hepatitis B HBsAg

2016.2 A



Hepatitis B HBsAg confirmatie

2016.2 A



- HBV:
  - 8x laag pos HBsAg
    - 5x conf neg
    - 1x conf pos
    - 2x geen confirmatie uitgevoerd.
  - 3x foutieve conclusie.

Rubella serologie 2 – referentielab,  
platformvariatie





## Rubella negatief geteste IgG serum samples (Frankrijk, Italië, Duitsland); correlatie met functionele serologie (Immunoblot, virus neutralisatie)

	Immuno- blot	Netrali- zation assay	Dxi Beckman -Coulter	Architect Abbott	Vidas bio Mérieux	Enzygnost Siemens	LXL DiaSorin	Cobas Roche	Centaur Siemens	Serion
Negative	134/325 <b>41%</b>	94/322 <b>29%</b>	196/325 <b>60%</b>	207/325 <b>64%</b>	202/325 <b>62%</b>	152/325 <b>47%</b>	209/325 <b>64%</b>	135/325 <b>42%</b>	158/325 <b>48%</b>	215/325 <b>66%</b>
Equiv	-		113/325 <b>35%</b>	107/325 <b>33%</b>	58/325 <b>18%</b>	49/325 <b>15%</b>	84/325 <b>26%</b>	-	51/325 <b>16%</b>	88/325 <b>27%</b>
Positive	191/325 <b>59%</b>	228/322 <b>71%</b>	16/325 <b>5%</b>	11/325 <b>3%</b>	65/325 <b>20%</b>	124/325 <b>38%</b>	32/325 <b>10%</b>	190/325 <b>58%</b>	116/325 <b>36%</b>	22/325 <b>7%</b>

59% women considered susceptible have specific anti-E1 Ab  
71% women considered susceptible have neutralizing Ab

Wie heeft er gelijk? Platform variatie met testen van commerciële aanbieders die allemaal gebruik maken van een WHO standaard om te ijken

# Voorbeeld: Anti-HBsAg – wie heeft er gelijk?

- Meerdere afkapwaarden/medische besliswaarden
  - 10: beschermd (risicoloper)
  - 100: niet besmettelijk (risicovormer)
- Opzet: challenging monster, doelwaarde rondom hoge afkappunt
- Observaties
  - Kwalitatieve afwijkingen
    - Boven en onder de 100
  - Platform afhankelijke distributie
    - Boven en onder de 100

- HepABCE 2021.1A

Anti-HBsAg	Methode
62,8	CLIA Access
65	CLIA Access
74,78	CLIA Architect
76,8	CLIA ADVIA Centaur
77	CLIA Architect
79	CLIA ADVIA Centaur
79,99	CLIA Immulite
80	CLIA Architect
80,12	CLIA ADVIA Centaur
81	CLIA Architect
83,17	CLIA ADVIA Centaur
83,2	CLIA Architect
86,35	CLIA ADVIA Centaur
87,4	CLIA Architect
89,33	Atellica
91	CLIA Architect
93,8	CLIA Liaison
94,5	CLIA Liaison
96,6	CLIA ADVIA Centaur
97,2	CLIA Liaison
99	ECLIA Elecsys

Anti-HBsAg	Methode
101,56	CLIA ADVIA Centaur
103	CLIA Liaison
103	CLIA Liaison
104	CLIA Liaison
104	CLIA Liaison
104	CLIA Liaison
104	CLIA Liaison
105	CLIA Liaison
106	CLIA Liaison
107	CLIA Liaison
108	CLIA Liaison
108	CLIA Liaison
109	CLIA Liaison
109	CLIA Liaison
110	CLIA Liaison
111	CLIA Liaison
113	CLIA Liaison
115	CLIA Liaison
128	ECLIA Elecsys
130	ECLIA Elecsys
133	ELFA Vidas
133	ECLIA Elecsys
135	ECLIA Elecsys
137	Cobas pro e801, m
138	ECLIA Elecsys
140	ECLIA Elecsys
142,8	ECLIA Elecsys
143	ECLIA Elecsys
143	ECLIA Elecsys
153	ECLIA Elecsys

## Diagnostic performance of serological assays for anti-HBs testing: Results from a quality assessment program

Stijn Raven<sup>a,g,\*</sup>, Jeannine Hautvast<sup>a</sup>, Jim van Steenberghe<sup>b,c</sup>, Reinier Akkermans<sup>a</sup>,  
Cas Weykamp<sup>d,e</sup>, Francis Smits<sup>a,1</sup>, Christian Hoebe<sup>f,g</sup>, Ann Vossen<sup>h</sup>

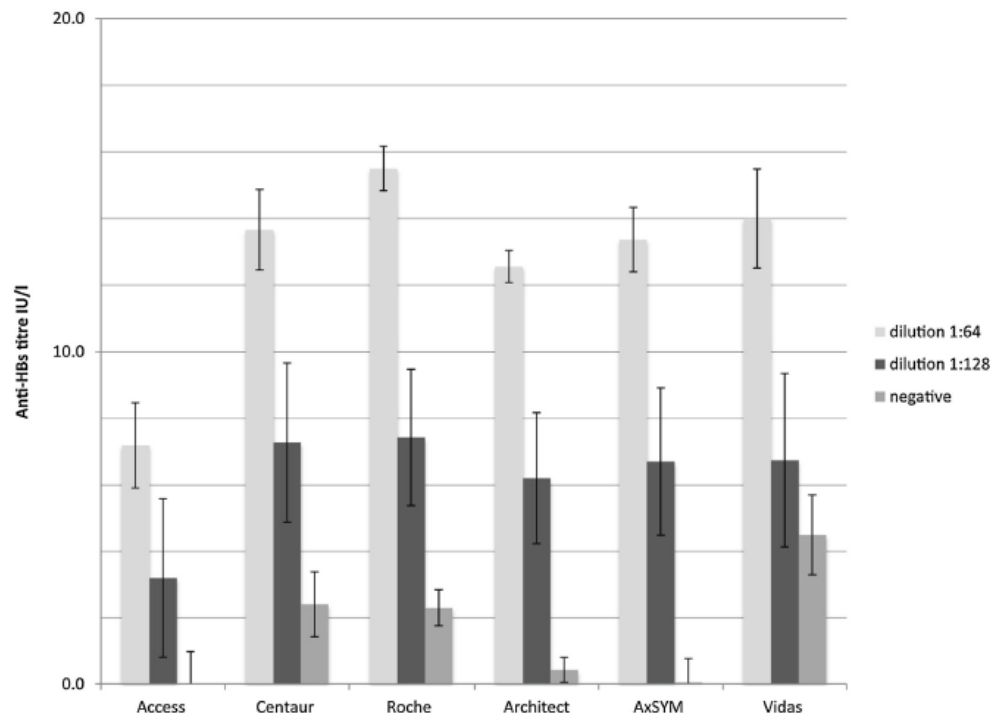


Fig. 1. Mean anti-HBs results (95% CI) of different dilutions repeatedly analysed with different test methods.

# Toxoplasma IgG (platform variatie, referentielab en gepoolde monsters)

- Afgelopen jaren veel discrepanties
- Gebruik gepoolde monsters (want ook EBV en CMV in zelfde rondzending)
- Referentietest: Sabin Feldman
- Geobserveerde problemen: laag positieve signalen bij Roche en Siemens analyzers

# Resultaten referentielab vs Liaison vs overigen

## Rondzending SKML Toxoplasma 2024.1 1A t/m 1F

Sample	Sabin Feldman	Liaison IgG	Liaison IgM	Overige platforms
	Cut-off: <2	Cut-off: <8,8 IU/mL	Cut-off: <8 AU/mL	
2024-1A	1:16 positief	64,5 positief	< 3,0 negatief	IgG positief
2024-1B	1:2 positief	10,6 positief	< 3,0 negatief	IgG positief
2024-1C	1:1 negatief	3,81 negatief	< 3,0 negatief	Roche en Immulite gebruikers IgG positief
2024-1D	1:1 negatief	3,65 negatief	< 3,0 negatief	Roche en Immulite gebruikers IgG positief
2024-1E	1:16 positief	40,1 positief	< 3,0 negatief	IgG positief
2024-1F	<1 negatief	< 3,0 negatief	< 3,0 negatief	Roche gebruikers IgG positief



**MUSE**

# Confirmatie testen

Positieve screenings test (treponomaal<sup>e</sup>)

➤ Confirmatie test nodig

Maar ook de TPPA gaat van de markt!

In rondzending 2021.2 evaluatierapport zijn de landelijke gebuiken uitwerkt:

Algoritme treponemale testen	aantal
alleen Syfilis TP screening EIA	8
Syfilis TP + blot	23
Syfilis TP + TPPA	7
Syfilis TP + blot + TPPA	8
Syfilis TP+ FTA abs	2
Syfilis TP+ FTA abs + TPPA	1
TPPA + blot +FTA-Abs	1
Totaal	50



## Overwegingen bij TPPA

- Meest logisch om een blot als confirmatie test in te zetten. Ofwel TPHA.
  - Blot is wel relatief duur
- IVDR meest streng/belangrijk voor screenings test?
- In de diagnostiek voor neurosyfilis is RPR niet voldoende sensitief

Het aanbevolen test- algoritme?\*

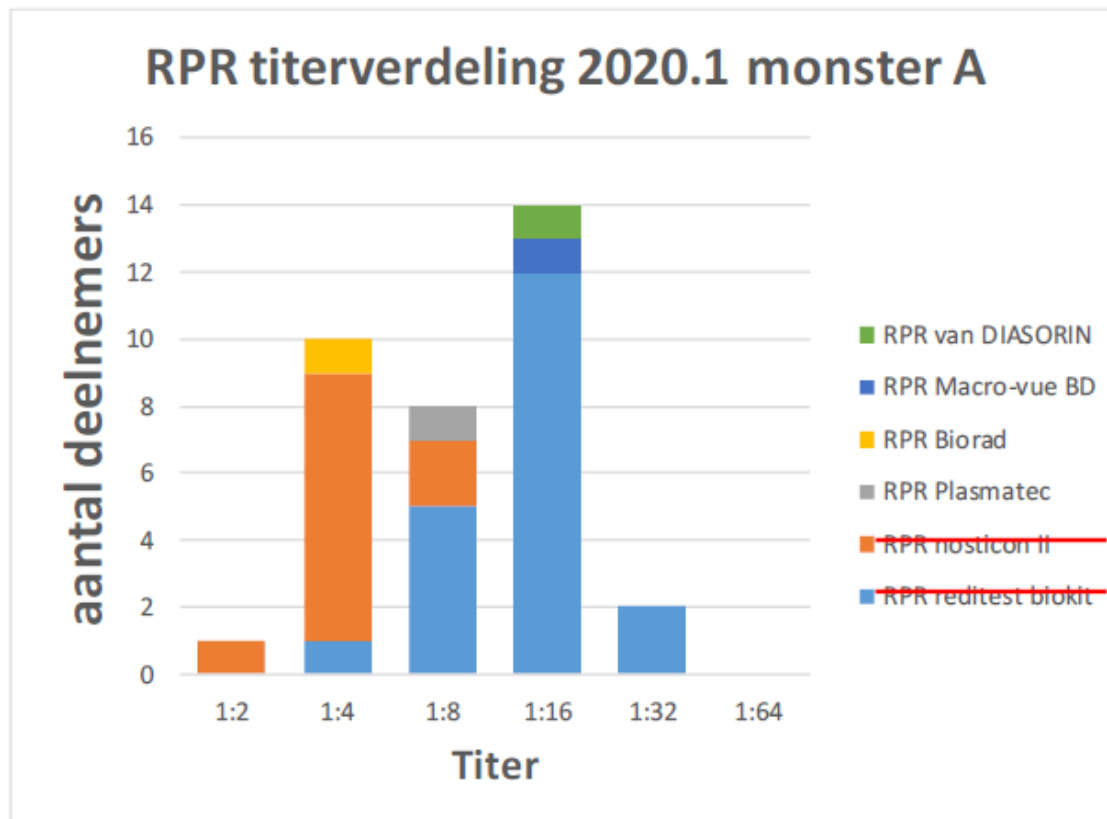
Screenings test (treponomaal)

+ Confirmatie test (treponomaal) (TPPA/Blot)

+ Ziekteactiviteit (Non-treponomaal) (RPR)

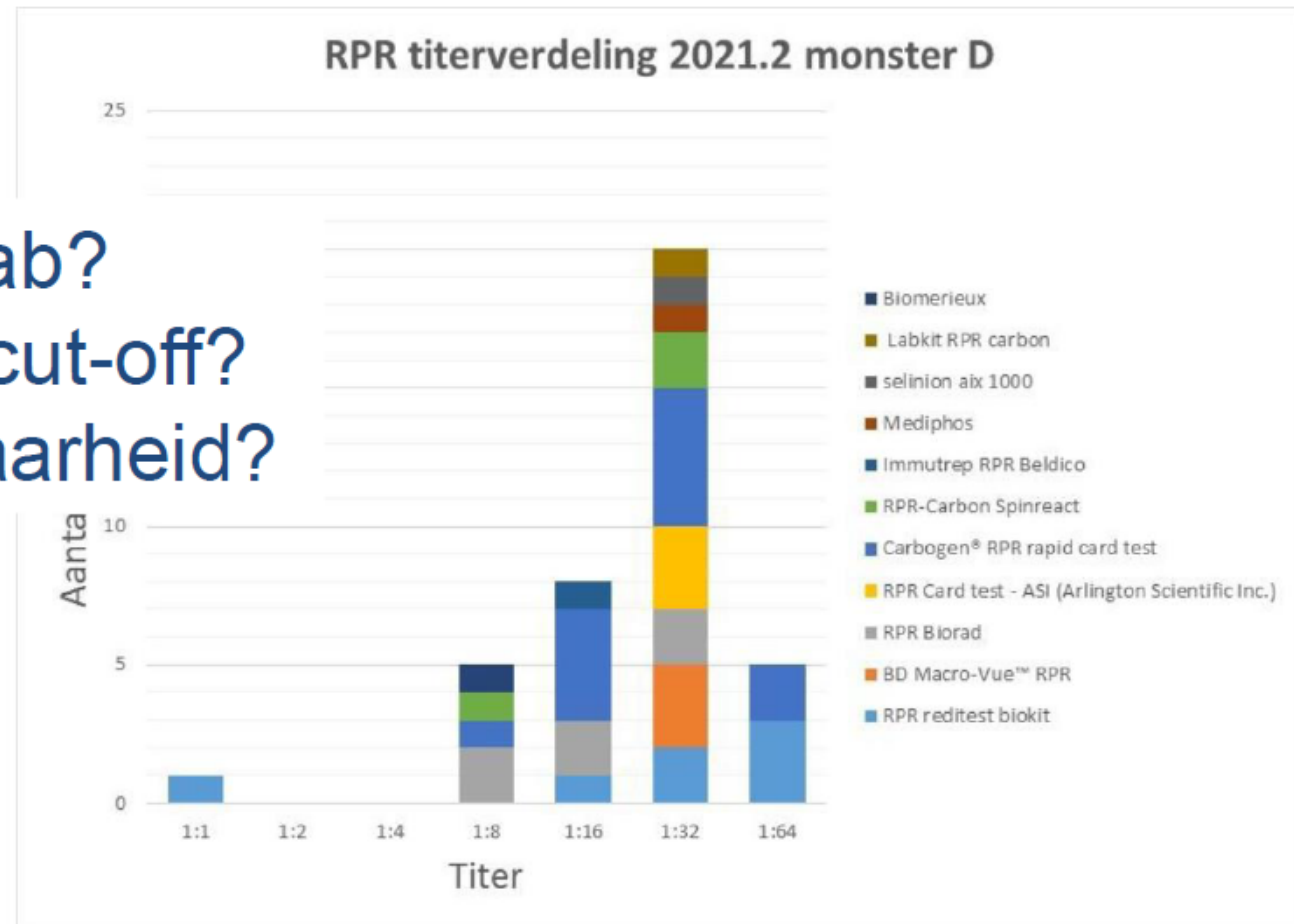
# En dan de andere syphilis diagnostiek - RPR

In 2020 kondigden de 2 grootste leveranciers aan te stoppen



# Opvallende titer spreiding met zelfde kits tussen de labs

Waar zit jouw lab?  
Waar ligt jouw cut-off?  
Reproduceerbaarheid?



# Wie heeft er gelijk?

- Referentielab
- Meest gebruikte test (consensus)
- Meest grondig onderbouwde test
- De test van mn beste vriendin
- De test die ik in mn opleiding heb gebruikt
- De test die ik nu zelf gebruik.....