

Deelnemersdag SKML sectie infectieziekten serologie (IZS)

+ 15-02-2022

Een test gaat van de markt.. En
Dan?

Moniek Heusinkveld

Wat we zien gebeuren

- IVDR wetgeving
- Dynamiek in de markt van test aanbieders
- Lager volume/handmatige testen vallen weg
 - Borrelia serologie assays (waaronder C6-peptide EIA)
 - Brucella agglutinatie
 - RPR kits
 - TPPA
 - CBR (respiratoire infecties en Brucella)
 - Kinkhoest EIA (novagnost EIA)

Wat we zien gebeuren

Een rondzending gebruik je om je eigen prestaties te monitoren ...

maar ook om te zien wat iedereen om jou heen doet!

SKML rapportage als basis voor oriëntatie nieuwe test?

SKML rapportage als basis voor prestaties van jouw merk t.o.v. andere fabrikanten

- gepooled serum maakt het soms lastig

Syfilis serologie

LUES/LYME rondzending
2 x / jaar, 50 deelnemers

Het aanbevolen test- algoritme?*

- Screenings test (treponomaal)
- + Confirmatie test (treponomaal) (TPPA/Blot)
- + Ziekteactiviteit (Non-treponomaal) (RPR)

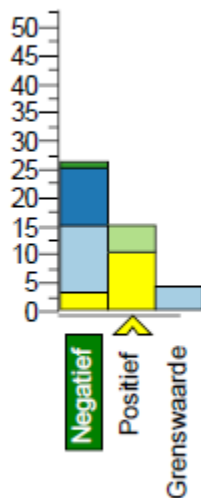
* Zie ook SKML IZS nascholing 2018 over dit onderwerp!
2020 European guideline for the management of syphilis M Janier
Multidisciplinaire richtlijn 2018 SOA (richtlijndatabase.nl)

Syfilis serologie

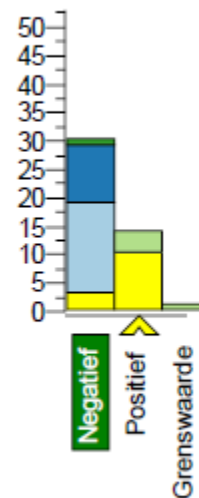
1. Screenings test (treponomaal)

- CLIA van de grote Firma's met wisselende reactiviteit

2020.1 C



2020.1 D



Syfilis serologie

1. Screenings test (treponomaal)

- CLIA van de grote Firma's met wisselende reactiviteit

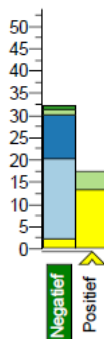
Gebruikt platform of test	GRENSWAARDE + POSITIEF	NEGATIEF
COBAS	5	-
ADVIA Centaur	7	2
Immulite	4	-
LIAISON XL	4	12
Abbot Architect	-	10
Abbot Allinity	-	1
Enzygnost EIA	-	1

Syfilis serologie

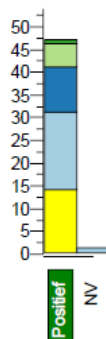
Het zelfde beeld in de volgende rondzending:

➤ CLIA van de grote Firma's met wisselende reactiviteit

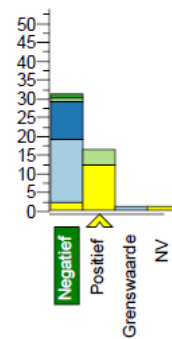
2020.2 A



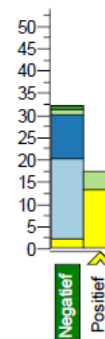
2020.2 B



2020.2 C



2020.2 D



"Andere" (specificeer bij opmerking)

CLIA Liaison

CMIA Architect

CLIA Immulite

EIA Enzygnost

Syfilis serologie

CLIA van de grote Firma's met wisselende reactiviteit

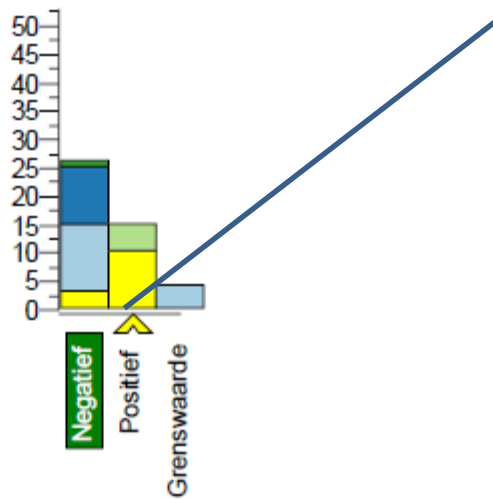
Gebruikt platform of test	A		C		D	
	Syfilis screen P of grw. (N=)	Syfilis screen neg. (N=)	Syfilis screen P of grw. (N=)	Syfilis screen neg. (N=)	Syfilis screen pos. of grw. (N=)	Syfilis screen neg. (N=)
COBAS	6	1	6	1	6	1
ADVIA Centaur	8	-	7	-	8	-
Immulite	3	1	3	1	3	1
LIAISON XL	-	18	1	17	-	18
Abbot Architect	-	10	-	10	-	10
Abbot Allinity	-	1	-	1	-	1
Enzygnost EIA	-	1	-	1	-	1

Syfilis serologie

- CLIA van de grote Firma's met wisselende specificiteit
- Zwak reactief is niet zonder meer bewijs voor (doorgemaakte) syfilis infectie, confirmatie test of vervolg serologie nodig
- Conclusie bepaling belangrijk!

Syfilis serologie

2020.1 C

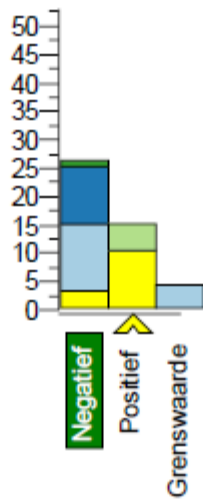


Deelnemers met een (zwak) positieve screenings test

T. Pallidum screening

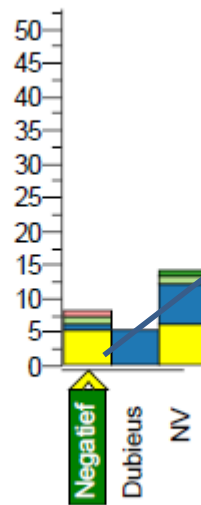
Syfilis serologie

2020.1 C



screening

2020.1 C

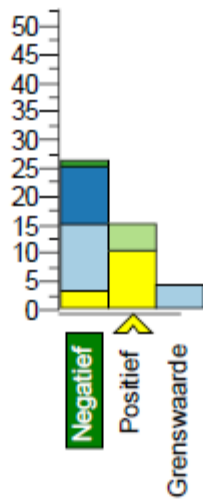


confirmatie test
is negatief

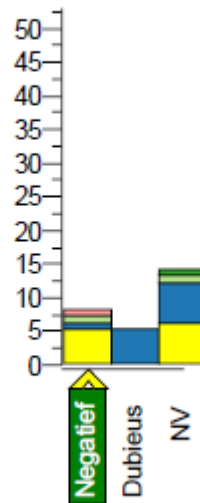
T. Pallidum blot
TPPA
etc

Syfilis serologie

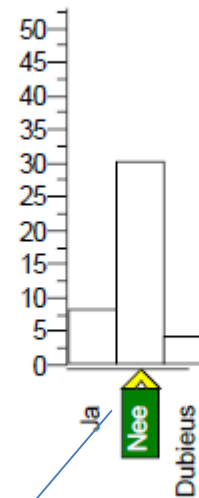
2020.1 C



2020.1 C



2020.1 C



score : **2**

Treponemale antistoffen aanwezig? NEE !

Conclusie bepaling

- Screenings testen zijn niet gelijk in sensitiviteit en specificiteit
- Ken als lab je test prestaties in relatie tot de vraagstelling
- Ook als er vervolg onderzoek nodig is: geef je conclusie op basis van de waarden zoals je hebt

Nog een voorbeeld (syfilis)

- Man komt met pijnloos ulcus
- Screenings test *Treponema pallidum* is grenswaardig, blot negatief
- Dit past dus WEL bij syphilis omdat de het een zeer vroeg stadium is

Nog een voorbeeld (toxoplasma)

- Man met lymfeklieren beiderzijds in hals en

Toxoplasma	Eenheid	Uw uitslagen	
		kwal.	kwant.
Toxoplasma IgM	[arb'U]/mL	Positief	5.2
Toxoplasma IgG aviditeit		Elders	
Toxoplasma IgG	[IU]/mL	Positief	492.6

- Past bij recente infectie???

Nog een voorbeeld (toxoplasma)

- Man met lymfeklieren beiderzijds in hals en

Toxoplasma	Eenheid	Uw uitslagen	
		kwal.	kwant.
Toxoplasma IgM	[arb'U]/mL	Positief	5.2
Toxoplasma IgG aviditeit		Elders	
Toxoplasma IgG	[IU]/mL	Positief	492.6

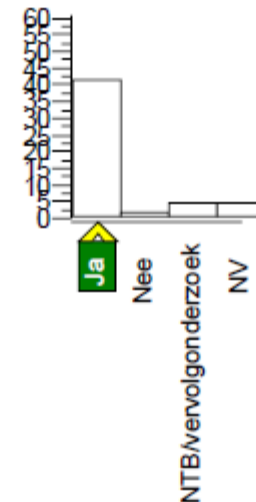
Past bij recente infectie???

JA, maar zie

vervolg onderzoek voor

bevestiging

2020.3 E



Confirmatie testen

Positieve screenings test (treponomaal)

➤ Confirmatie test nodig

Maar ook de TPPA gaat van de markt!

Syfilis serologie

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

Syfilis serologie

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

Syfilis serologie

Het aanbevolen test- algoritme?*

Screenings test (treponomaal)

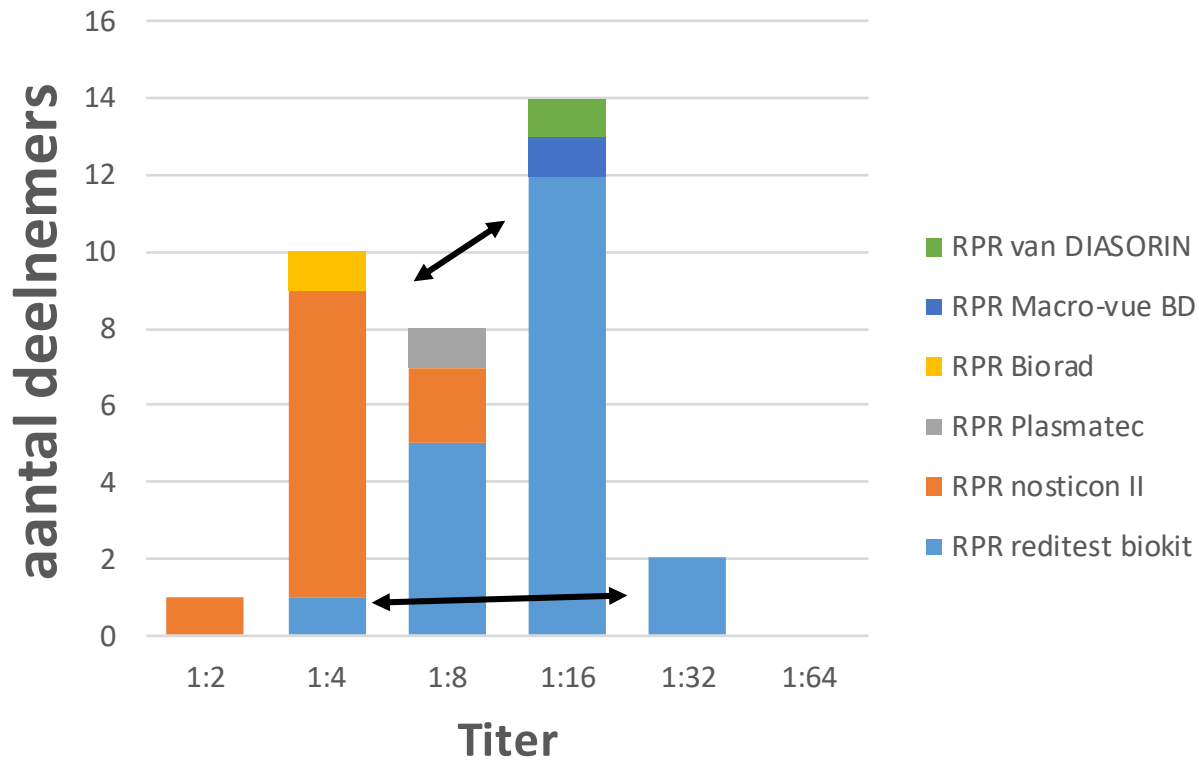
+ Confirmatie test (treponomaal) (TPPA/Blot)

+ Ziekteactiviteit (Non-treponomaal) (RPR)

* Zie ook SKML IZS nascholing 2018 over dit onderwerp!
2020 European guideline for the management of syphilis M Janier
Multidisciplinaire richtlijn 2018 SOA (richtlijndatabase.nl)

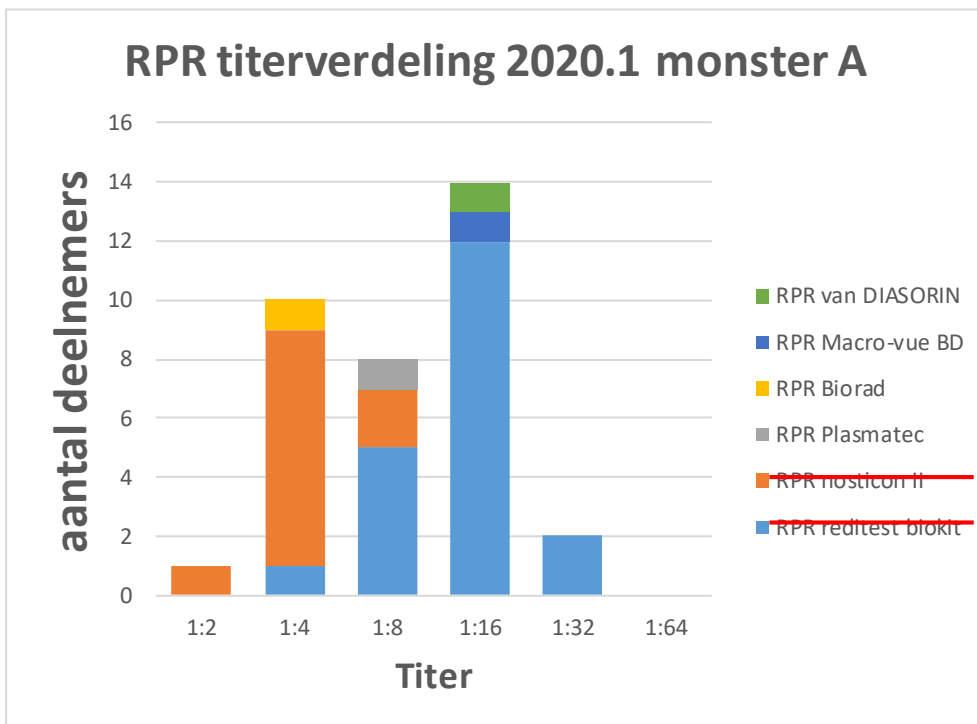
RPR (VDRL)

RPR titerverdeling 2020.1 monster A



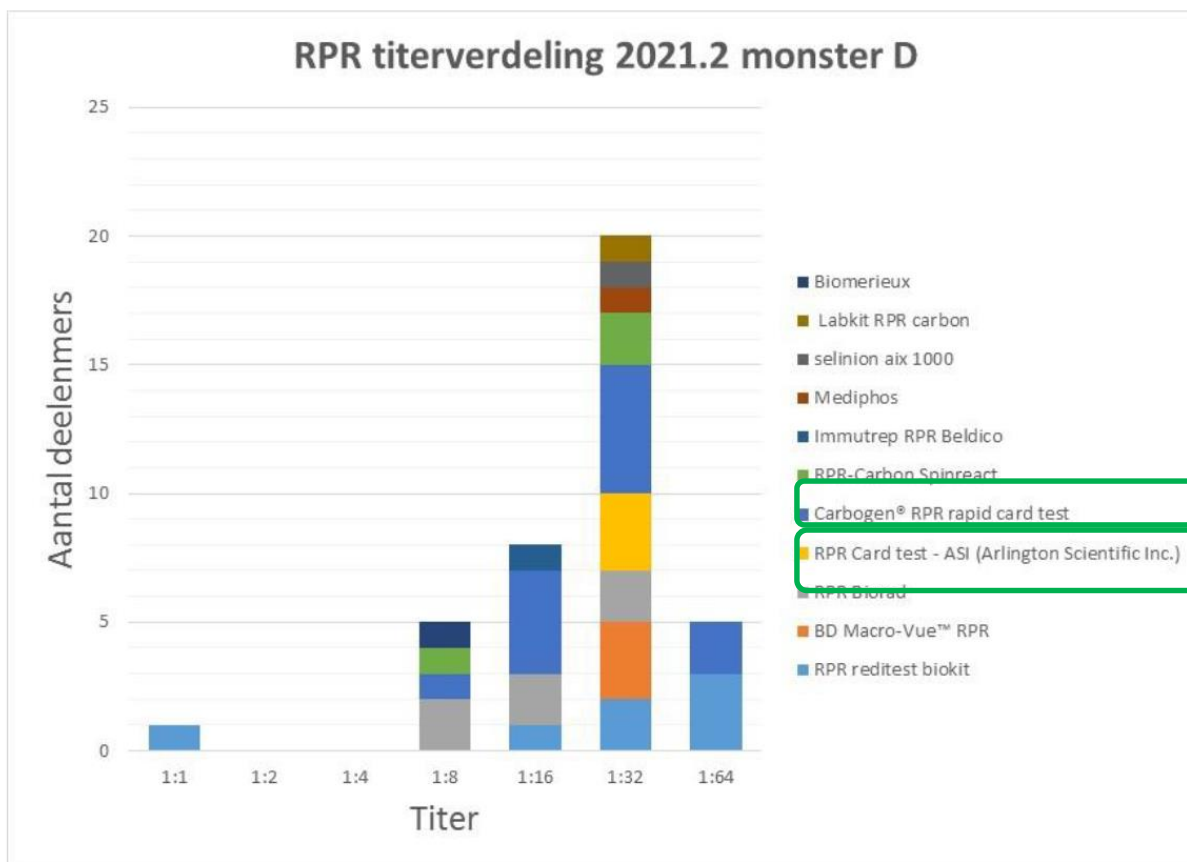
RPR (VDRL)

In 2020 kondigden de 2 grootste leveranciers aan te stoppen



RPR (VDRL)

In 2021: New kids on the block!



RPR (VDRL)

- Testen zijn niet voor liquor gecertificeerd
- Geen liquor rondzending in Nederland
- RPR voor liquor in literatuur* ongevoeliger dan VDRL
- TPPA valt weg: TPHA als test voor titerbepaling bij neurosyphilis en neonatale syphilis?

Invullen QBASE

- Jullie (juiste) info is erg waardevol
- Bij invullen rondzendingsresultaten: vraag je altijd af of je nog steeds de juiste test rapporteert!

Invullen QBASE: Instellingen controleren

Instellingen

Bestand Help

Methodieken Opmerkingen

Bepaling

- Bordetella IgG
- Past bij recente Kinkhoest infectie

Apparaat *

Methode *

Opmerking *

Producent Producent: niet de leverancier

Lotnummer

Expiratiedatum

Eenheid * Cutoff waarde

* = Verplichte velden

Kinkhoest serologie 2021.1

Handmatig: dan invullen geen apparaat

Staat je test er niet bij: vul opmerking in

Producent: niet de leverancier

Lyme: testen van de markt

- C6-peptide ELISA
- Enzygност IgM/IgG



***Borrelia* Serology Screening: A Multicenter Comparison of the Performance of Nine Commercial Assays**

Introduction

Recently, three enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) for the detection of *Borrelia*-specific antibodies have been taken off the market. Consequently, almost half (n=24) of the ISO15189-accredited medical microbiological laboratories (MMLs) in the Netherlands were forced to implement a new *Borrelia* serology screening assay. This requires both insight into how currently available diagnostics compare and thorough diagnostic assay validation. Therefore, we organized a retrospective study to assess the performance of nine *Borrelia* serology screening assays on a well-defined study population of patients and controls.

Hoeve-Bakker et al.
Manuscript under review

Lyme: testen van de markt

Table 1. The nine *Borrelia* screening assays compared in this study.

Abbreviation	Assay (manufacturer)	WC	OpsC	OpsE	p17	p18	p39	p41i	p100	VlsE
DRG IgM	Borrelia 14kDa + OspC IgM (DRG Diagnostics GmbH, Germany)		✓					✓		
Euroimmun IgM	Anti-Borrelia ELISA (IgM) (Euroimmun AG, Germany)	✓								
Liaison IgM	Liaison [®] Borrelia IgM Quant (DiaSorin S.p.A, Italy)		✓							✓
NovaLisa IgM	NovaLisa [®] B. burgdorferi IgM (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Germany)		✓					✓		
Serion IgM	Serion ELISA classic B. burgdorferi IgM (Virion\Serion GmbH, Germany)	✓								
VirClia IgM	Borrelia VirClia [®] IgM Monotest (Vircell S.L., Spain)		✓	✓	✓		✓	✓		✓
DRG IgG	Borrelia IgG + VlsE (DRG Diagnostics GmbH, Germany)	✓								✓
Euroimmun IgG	Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG) (Euroimmun AG, Germany)	✓								✓
Liaison IgG	Liaison [®] Borrelia IgG (DiaSorin S.p.A, Italy)									✓
NovaLisa IgG	NovaLisa [®] B. burgdorferi IgG (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Germany)		✓			✓		✓	✓	
Serion IgG	Serion ELISA classic B. burgdorferi IgG (Virion\Serion GmbH, Germany)	✓								✓
VirClia IgG	Borrelia VirClia [®] IgG Monotest (Vircell S.L., Spain)				✓			✓		✓
C6 IgM/IgG	C6 Lyme ELISA [™] (Immunitics, USA)									✓
Euroimmun IgM/IgG	Lyme ELISA (IgG/IgM) (Euroimmun AG, Germany)		✓							✓
Zeus IgM/IgG	Borrelia VlsE1/pepC10 IgG/IgM Test System (Zeus Scientific Inc., USA)		✓							✓

Borrelia serology screening assays were selected based on a literature review and availability of CE marking under the new in vitro diagnostic (IVD) Regulation (EU) 2017/746. ¹WC: whole cell.

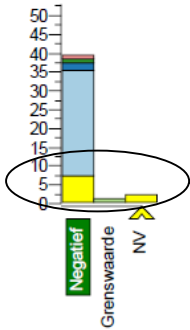
Lyme: testen van de markt

- Alle testen presteren relatief goed in de sensitiviteit voor (neuro) borreliose (als IGM en IGG gecombineerd wordt meegenomen)
- Bekende lage sensitiviteit bij erythema migrans
- groot verschil in crossreactiviteit/ specificiteit tussen de merken maar niet te herleiden tot antigenen

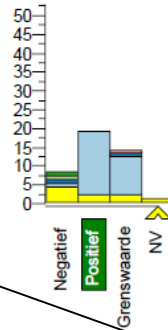
Zien we de verandering terug in de rondzending?

Borrelia burgdorferi IgG

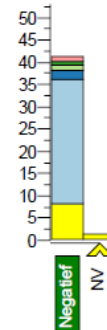
2020.1 A



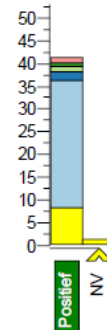
2020.1 B



2020.1 C



2020.1 D



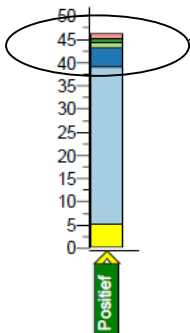
Klopt niet?? Ook C6 wordt nog genoemd

Legenda

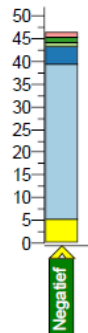


Borrelia burgdorferi IgG

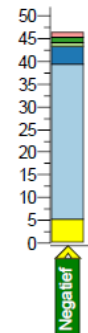
2021.2 A



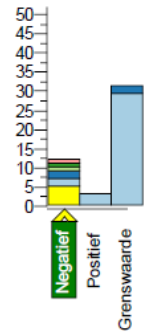
2021.2 B



2021.2 C



2021.2 D



Verbeter de data!

- Als je van KIT wisselt: regel ook bij implementatie dat je dit meld in QBASE
- SKML sectie ziet niet alles en kan daardoor niet volledig ondersteunen
- Een compleet overzicht maakt de evaluaties sterker
- Samenwerking binnen NL
- Variatie in testuitslagen (voorbeeld kinkhoest)

Verbeter de data!

- Als je van KIT wisselt: regel ook bij implementatie dat je dit meld in QBASE
- SKML sectie ziet niet alles en kan daardoor niet volledig ondersteunen
- Een compleet overzicht maakt de evaluaties sterker
- Samenwerking binnen NL
- Variatie in testuitslagen: KINKHOEST serologie

Kinkhoest serologie

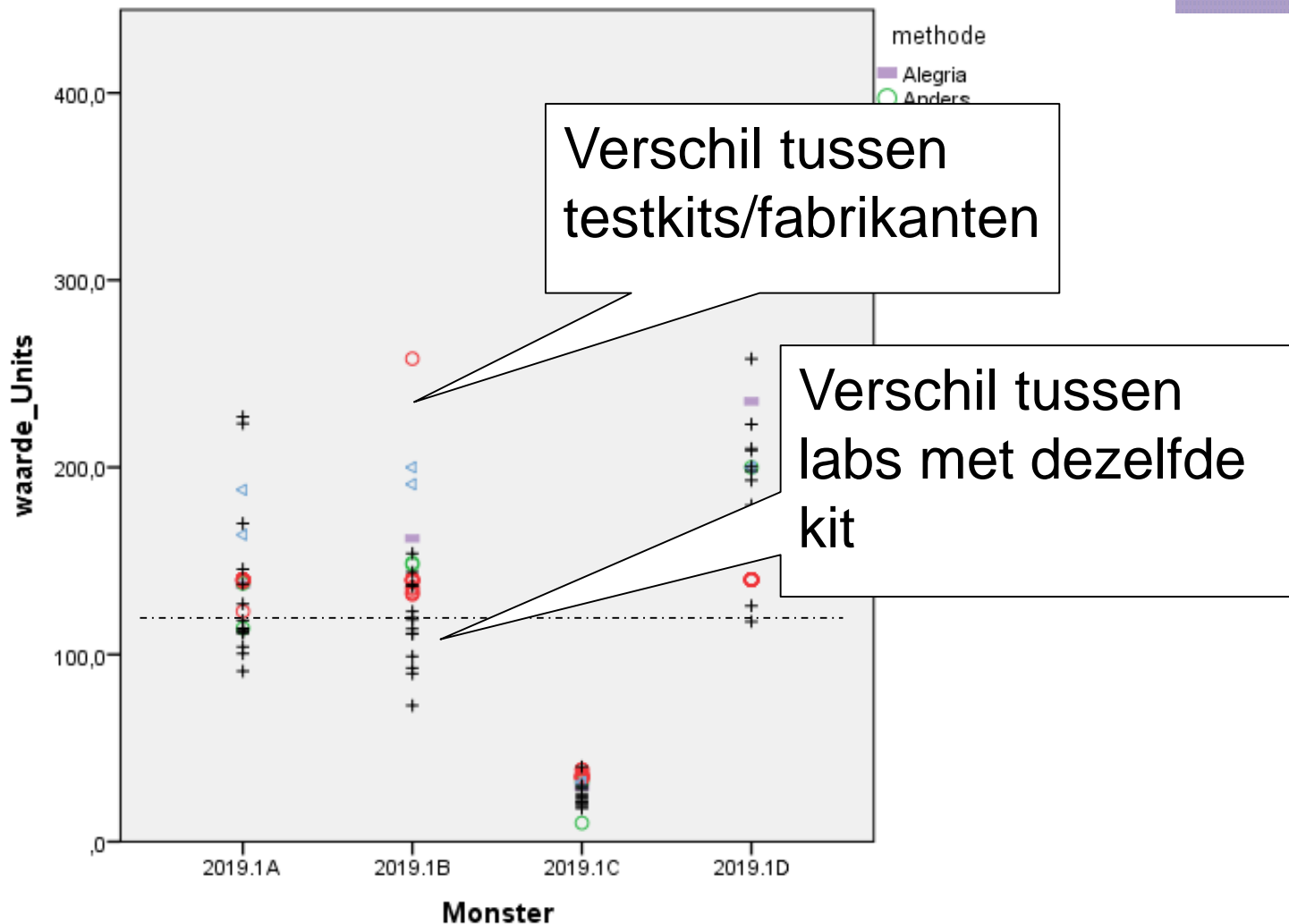
- Antistoffen tegen Bordetella pertussis toxine
- Europese cutoff 62 <> 125 IU
- Vaccinatie respons geeft ook hoge titer
 - Schellekens cut-off is beschreven voor dat het boostereren van zwangeren gewoon werd
- Hoe 'kwantitatief juist' zijn de testen eigenlijk?

Kinkhoest serologie

- In 2015 is de QBASE database ge-update
- Steeds meer gebruikers over naar geautomatiseerde testen (CLIA)
- Juist bij deze 'kwantitatieve' bepaling interessant om te zien hoe fabrikanten en kits zich onderling verhouden
- *Gepooled serum maakt het lastiger*

Kinkhoest serologie: grote spreiding in titters (interlab)

Hoogte van de respons (IU)



Kinkhoest serologie

- In 2015 is database geupdate
- Novagnost gaat wegvallen
- Steeds meer gebruikers CLIA
- Ondanks WHO referentie standard toch grote verschillen in de praktijk in kwantificatie
- Bij invullen rondzending: **CHECK** instellingen in QBASE!!
 - Staat je test er niet in; meld dit bij opmerkingen



Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

MUSE

A landscape photograph of a heathland area, likely Heusinkveld Middenmeer. A dirt path winds through a field of purple heather flowers. In the background, there are several large, dark green trees under a sky with soft, golden light, suggesting a sunset or sunrise.

VRAGEN?

HeusinkveldM@zgv.nl

www.Mmmig.nl