

CAT

Critically Appraised Topic

Titel: Optimalisatie van de rapportering van infectieuze serologie.

Author: Laura Peeters

Supervisor: Apr. Wim Laffut

Date: 15 mei 2018

CLINICAL BOTTOM LINE

Het doel van deze CAT is om de rapportering van infectieuze serologie in het labo van het Heilig Hartziekenhuis in Lier verder te standaardiseren via 'flowcharts' die van toepassing zijn op elk staal dat voor de diagnose van een bepaalde infectieziekte in het labo toekomt. Dit soort schema's geeft bij alle mogelijke testresultaten een algemeen besluit en eventueel ook advies voor verdere opvolging van de patiënt. Ze werden opgesteld aan de hand van verschillende recente richtlijnen, waarbij rekening werd gehouden met de tests die het labo in Lier ter beschikking heeft. Door gebruik van de flowcharts zullen rapporten in de toekomst meer uniform zijn, zullen de resultaten steeds van extra duiding voorzien worden en zullen ook adviezen gegeven worden over volgende te ondernemen stappen. Zo kan er bijvoorbeeld bij inconclusieve resultaten om een controlestaal gevraagd worden of kan er automatisch een extra test uitgevoerd worden waar nodig, ook als ze initieel niet was aangevraagd.

In het eerste deel van deze CAT wordt een algemeen beeld geschetst van de plaats van serologie binnen de diagnostiek van een aantal infectieuze aandoeningen. Vervolgens worden in het tweede deel van de CAT de flowcharts weergegeven die zullen toegepast worden in de praktijk van het laboratorium van het H.-Hartziekenhuis in Lier.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Om de rapportering van infectieuze serologie op een meer gestandaardiseerde manier te laten verlopen, maar ook om interpretatie en autorisatie van resultaten door de klinisch biologen te uniformiseren, in die zin dat er een algemene methode beschreven wordt waar men steeds op kan terugvallen, is er nood aan een nieuwe manier van werken. Daarom heeft deze CAT als doel een reeks flowcharts op te stellen voor de serologische diagnostiek van een aantal belangrijke infectieziekten. Door extra testen aan te bevelen waar nodig, rapporten van wetenschappelijk gefundeerde besluiten te voorzien en door het toevoegen van adviezen voor verdere diagnostiek en opvolging van patiënten zal er vanuit het lab een ondersteuning geboden worden aan de klinici. Idealiter worden die stroomschema's verwerkt in het LIS. Er kunnen dan automatische commentaren gegenereerd worden in bepaalde situaties, maar uiteraard zal de interpretatie van de klinisch bioloog onmisbaar blijven.

Verschiedende richtlijnen over de diagnostiek van een aantal infectieziekten zullen in detail bekeken worden in een eerste deel van deze CAT. Er wordt een overzicht gegeven van de huidige mogelijkheden en aanbevelingen in het vakgebied en de plaats van de serologie binnen de algemene diagnostiek van de infectie. Een tweede deel van de CAT zal specifiek toespitsen op de toepassing van die richtlijnen in de praktijk van het laboratorium in het Heilig Hartziekenhuis in Lier. Dit deel geeft de flowcharts weer die gebruikt zullen worden met bijhorende commentaren en te rapporteren besluiten.

De term 'infectieuze serologie' dekt een breed gebied. Voor deze CAT werd er gekozen om de diagnostiek van enkele van de meest relevante aandoeningen in het H. Hartziekenhuis onder de loep te nemen. Er werd gekeken naar hepatitis B, hepatitis C, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, ziekte van Lyme, toxoplasmose en syfilis.

QUESTION(S)

- 1) Welke plaats heeft serologie in de diagnostiek van frequente infectieuze aandoeningen?
- 2) Hoe kan de rapportering van infectieuze serologie in het H.-Hartziekenhuis Lier gestandaardiseerd en geoptimaliseerd worden?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "infectious serology", "hepatitis B diagnosis", "hepatitis C diagnosis", "CMV diagnosis", "EBV diagnosis", "Lyme diagnosis", "toxoplasmosis diagnosis", "syphilis diagnosis"
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>), Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)
- 4) UpToDate Online (2018)

APPRAISAL

1) Welke plaats heeft infectieuze serologie in de diagnostiek van frequente infectieuze aandoeningen?

Infectieuze serologie is een snelle, eenvoudige en goedkope diagnostische methode om verschillende bacteriële, virale en parasitaire aandoeningen op te sporen. De techniek wordt nog veel gebruikt, vaak als aanvulling op moleculaire methoden, die steeds vaker als gouden standaard beschreven worden. Er wordt in de serologie niet rechtstreeks gezocht naar het micro-organisme zelf, maar men gebruikt antigenen van de pathogeen en de immuunrespons van de gastheer ertegen om een infectie vast te stellen. De meest zekere serologische diagnose van een infectieuze aandoening vereist twee serumstalen: één uit de acute fase en één uit de convalescente fase van de ziekte. De twee stalen worden best op hetzelfde tijdstip en met dezelfde assay getest om de resultaten correct te kunnen interpreteren. De relatief lange tijd tussen de staalafnames is een nadeel van de techniek aangezien een diagnose dan lang wordt uitgesteld. Men kan echter al belangrijke informatie verkrijgen wanneer zowel IgM als IgG bepaald worden in één enkel staal. Daarnaast leert ook de IgG-aviditeit, de bindingssterkte van IgG aan een specifiek antigen, ons in sommige gevallen veel bij over het mogelijke tijdstip waarop de infectie plaatsvond. Helaas is infectieuze serologie nooit een absoluut zekere methode voor het stellen van een diagnose. De resultaten van de serologische tests mogen nooit los van de context bekeken worden. Anamnese, klinisch onderzoek, voorgeschiedenis en resultaten van andere labotests moeten steeds in acht genomen worden vooraleer een juiste beoordeling van de serologie mogelijk is. Ook andere patiëntafhankelijke factoren kunnen meespelen in de interpretatie van bepaalde resultaten. Zo zullen immuungecompromitteerde patiënten geen of slechts een beperkte immuunrespons vertonen in aanwezigheid van een micro-organisme, waardoor serologie weinig waardevol is en andere methodes nodig zijn bij deze patiënten. Maar ook bij mensen zonder immuniteitsproblemen kunnen serologische parameters een zeer variabel verloop vertonen: bij sommigen komt de respons later dan bij anderen op gang waardoor diagnoses gemist kunnen worden wanneer een staal te vroeg genomen wordt, ook kunnen bepaalde antistoffen bij sommigen langdurig detecteerbaar zijn waardoor de interpretatie complex wordt. Daarnaast is het ook mogelijk dat er in een serologische assay kruisreacties met antistoffen tegen andere pathogenen optreden vb. vals positieve CMV IgM test bij een acute EBV-infectie. Deze moeilijkheden maken duidelijk dat serologie geen optimale methode is, maar ze blijft toch zeer nuttig en wordt nog frequent gebruikt omdat er voor sommige infecties geen betere technieken voorhanden zijn.

Meer en meer worden ook moleculaire methoden gebruikt, waarbij het DNA van het micro-organisme rechtstreeks opgespoord wordt. Regelmatig combineert men serologie met PCR om infecties sneller en met grotere accuraatheid vast te stellen.(1,2)

Hieronder worden een aantal infectieziekten besproken en de plaats van infectieuze serologie binnen de diagnostiek van deze aandoeningen.

a) *Hepatitis B*

Tot de doelgroep van patiënten die op hepatitis B gescreend moeten worden, behoren degenen met symptomen van acute of chronische hepatitis en asymptomatische patiënten die een hoog risico hebben op een HBV-infectie of op een ernstig verloop van de ziekte indien ze ongediagnosticeerd blijft. Ook onder andere HIV-patiënten, bloed- en weefseldonoren en patiënten onder immuunsuppressieve therapie worden routinematig getest. Indien men de immuniteit van een patiënt wil nagaan, moeten anti-HBs antistoffen bepaald worden. Voor het opsporen van een infectie worden meestal HBsAg en anti-HBs bepaald en vaak ook anti-HBc voor differentiatie tussen immuniteit door vaccinatie of een doorgemaakte infectie. Daarnaast kunnen ook HBeAg en anti-HBe veel informatie geven over de huidige ziekteactiviteit.

Hieronder worden de serologische parameters voor HBV-diagnostiek toegelicht.

- **HBsAg** is een proteïne dat zich bevindt op het oppervlak van het virus. Een positief HBsAg wil zeggen dat de patiënt infectieus is, het kan dan gaan om zowel acute als chronische hepatitis.
- **Anti-HBs**, antilichamen tegen het HBsAg, worden gedetecteerd wanneer een patiënt het HBV klaart en blijven na een doorgemaakte infectie in principe levenslang aanwezig.
- **HBcAg** is een intracellulair proteïne en komt enkel voor in geïnfecteerde levercellen waardoor het geen bruikbare parameter is in de serologie. De antistoffen tegen dit proteïne zijn wel van belang.
- **IgM anti-HBc** antilichamen worden vroeg gevormd: ze kunnen in de meeste gevallen gedetecteerd worden vanaf de aanvang van de symptomen. Een positieve IgM anti-HBc is dus een merker voor een recente infectie.
- **IgG anti-HBc** antistoffen worden later dan de IgM anti-HBc aangemaakt. Meestal worden de totale anti-HBc antilichamen (IgG én IgM) opgespoord, deze test wordt positief op het moment van de aanvang van de symptomen van een acute hepatitis B en blijft dan levenslang positief.
- **HBeAg** is een product afkomstig van het nucleocapside gen van HBV en is mogelijk aanwezig in het serum van acute en chronische hepatitis B patiënten. HBeAg is een merker voor HBV replicatie en de mate van besmettelijkheid van de patiënt.
- **Anti-HBe antistoffen** zijn antilichamen tegen het HBeAg. De seroconversie van HBeAg naar anti-HBe wordt gebruikt als prognostische merker.

Detectie van HBsAg is mogelijk vanaf gemiddeld 1 maand na de blootstelling aan het hepatitis B virus, met een variatie van 1 tot 10 weken. HBsAg is dus meestal al positief nog voor de symptomen, die gemiddeld na zo'n 12 weken optreden (variatie van 9 tot 21 weken). Deze parameter blijft meetbaar totdat, bij bepaalde patiënten, herstel van de HBV-infectie voorkomt. HBsAg wordt dan 4 tot 6 maanden na de blootstelling ondetecteerbaar. Bij deze patiënten verschijnen vervolgens de HBs antistoffen in het bloed. Het detecteren van die antistoffen is dus geassocieerd met herstel van HBV. Anti-HBs is ook meetbaar bij personen die immuniteit tegen HBV hebben ontwikkeld ten gevolge van vaccinatie. Vanaf de start van de symptomen zijn ook de IgM anti-HBc antistoffen detecteerbaar. Deze verdwijnen meestal na 6 tot 9 maanden, maar soms worden de IgM antistoffen gemeten tot 2 jaar na de blootstelling. Ook kan IgM anti-HBc na lange tijd terug detecteerbaar worden in geval van een exacerbatie van chronische HBV.

Later in de infectie worden ook IgG antistoffen tegen het HBcAg gevormd. Wanneer IgG anti-HBc gedetecteerd wordt in combinatie met anti-HBs gaat het om een patiënt die HBV heeft doorgemaakt en immuniteit tegen volgende infecties ontwikkeld heeft. In geval van chronische HBV worden anti-HBc antistoffen samen met HBsAg gedetecteerd. Het meten van alleen de HBc antistoffen laat bijgevolg niet toe een onderscheid te maken tussen een actieve of een doorgemaakte infectie.

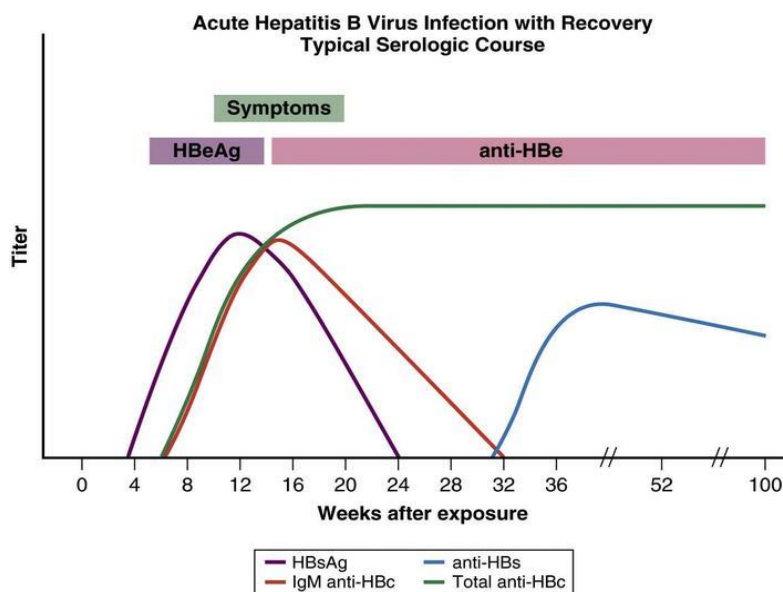
Een 'geïsoleerde core', enkel detectie van anti-HBc, zonder een positieve HBsAg of anti-HBs, wordt onder andere gezien bij patiënten in de vensterperiode van acute HBV (wanneer HBsAg al onder de detectielimiet valt en anti-HBs antistoffen nog niet meetbaar zijn), bij patiënten waarbij anti-HBs ondetecteerbaar geworden is jaren na herstel van een acute infectie, bij patiënten met een jarenlange chronische HBV waarbij HBsAg onder de detectielimiet valt (dit komt voor bij zo'n 0,5% van chronische HBV-patiënten per jaar) of zeldzaam ten gevolge van een vals positieve anti-HBc test. Een 'geïsoleerde core' wordt ook gezien bij de zogenaamde 'HBV escape mutanten'. Dit zijn HBV-types die een mutatie van het HBsAg hebben ondergaan. Het HBsAg is in dat geval wel aanwezig, maar kan ten gevolge van de mutatie niet worden opgepikt wordt door de screeningstesten. Deze mutanten kunnen voor problemen zorgen aangezien er mogelijk diagnoses gemist worden en de werking van de HBs antistoffen in het HBV-vaccin verminderd kan zijn. Indien een 'geïsoleerde core' voorkomt, wordt er best een controlestaal genomen om opnieuw te testen. Als het 2^{de} staal nog steeds een geïsoleerd anti-HBc resultaat geeft en er recente symptomen zijn van acute HBV en ook het ALT gestegen is, wordt aangeraden om anti-HBc IgM te bepalen om

een recente infectie op te sporen. Als een 'geïsoleerde core' gedetecteerd wordt bij een patiënt met symptomen van een chronische leveraantasting, moet een HBV DNA test gebeuren om een laaggradige chronische HBV op te sporen. Wanneer in zo'n geval de HBV DNA test positief is, spreekt men van een occulte HBV-infectie.

HBeAg en antistoffen tegen dit proteïne zijn parameters die informatie geven over de activiteit van het virus en ze worden ook prognostisch gebruikt. Indien HBeAg gemeten wordt, is er een hoge concentratie van HBV DNA in het serum. Dit gaat gepaard met actieve leveraantasting en een hoge graad van besmettelijkheid. Seroconversie van HBeAg naar anti-HBe is geassocieerd met een daling van HBV DNA in het serum, remissie van de leveraantasting en een lagere besmettelijkheidsgraad. Bij patiënten die herstellen van een acute infectie gebeurt die seroconversie reeds vroeg, bij chronische HBV kan dit jaren in beslag nemen.(2-8)

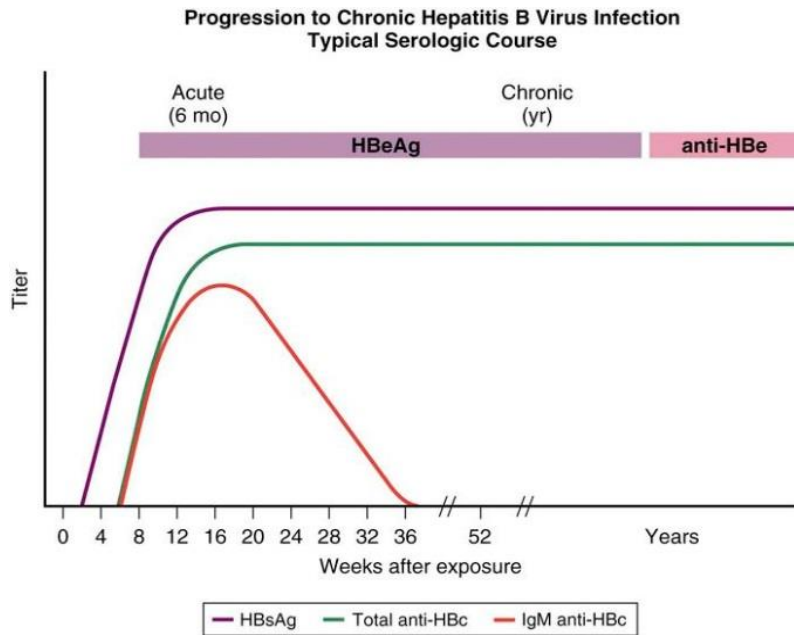
Voor het verloop van de verschillende serologische markers bij acute HBV met herstel en bij acute HBV met evolutie naar chronische HBV: zie figuur 1 en figuur 2 respectievelijk.

Wanneer een patiënt een zeer fulminant verloop van de HBV-infectie kent, is een co-infectie met het hepatitis delta virus mogelijk. In dit geval kan ook HDV-screening nuttig zijn. In België loopt het percentage van HBV-patiënten met HDV co-infectie immers op tot 4-5%.(9)



Figuur 1 Verloop van de serologische parameters voor HBV in functie van het aantal weken na blootstelling bij acute hepatitis B met herstel.(7)

HBV DNA wordt in serum bepaald met realtime PCR en wordt uitgedrukt in IU/mL of copies/mL. Wanneer een patiënt herstelt van acute HBV, zal het HBV DNA verdwijnen uit het bloed, maar PCR kan jaren later nog positief zijn. Ook bij een chronische infectie met seroconversie van HBeAg naar anti-HBe zal HBV DNA verdwijnen uit het bloed van de patiënt, maar kan PCR toch langdurig positief blijven. Enkel bij een HBsAg seroconversie naar anti-HBs wordt de PCR uiteindelijk volledig negatief. Een HBV DNA bepaling wordt meestal uitgevoerd om te differentiëren tussen HBV-dragerschap en -infectie en om te controleren of een patiënt al dan niet in aanmerking komt voor therapie. Zowel bij een acute als chronische infectie is HBV DNA meetbaar, in geval van chronisch dragerschap is het DNA ondetecteerbaar of slechts zwak positief. Een kwantitatieve PCR kan gebruikt worden in de opvolging van de respons op anti-HBV therapie. Het einddoel van de therapie is het bereiken van ondetecteerbare hoeveelheden HBV DNA in het serum.(3,6,7)



Figuur 2 Verloop van de serologische parameters voor HBV in functie van het aantal weken na blootstelling bij progressie van acute naar chronische hepatitis B.(7)

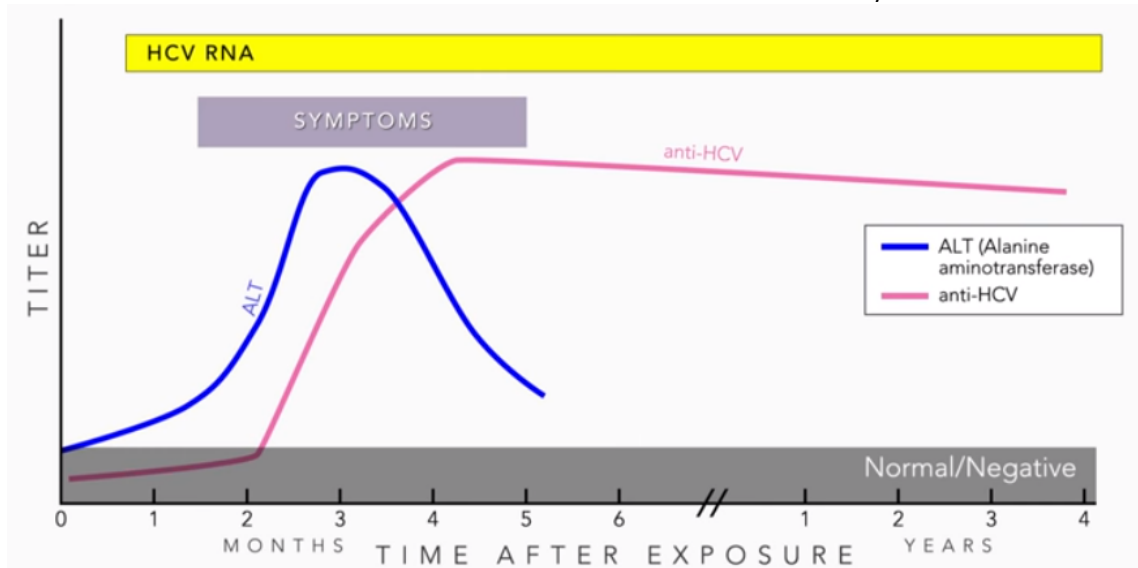
b) Hepatitis C

In de meerderheid van de HCV-infecties zal het virus spontaan geklaard worden, waardoor in de diagnostiek van HCV een duidelijk onderscheid gemaakt moet worden tussen actieve en doorgemaakte infecties. Symptomen van een HCV-infectie komen, als ze optreden, meestal 6 tot 7 weken na de blootstelling, ongeveer op hetzelfde tijdstip zijn de leverenzymen sterk gestegen. Op 10-11 weken na de blootstelling zijn antistoffen detecteerbaar bij 40% van de patiënten, dit aandeel stijgt tot 80% na 15 weken. Slechts 6 maanden na de blootstelling produceren nagenoeg alle patiënten antistoffen. Indien de serologie dus negatieve resultaten geeft bij een patiënt die sterk verdacht blijft voor HCV (omwille van symptomen, blijvend gestegen leverwaarden en geen alternatieve diagnose) wordt er best na een aantal maanden een nieuw staal genomen. Na een HCV-infectie blijven de antistoffen levenslang aanwezig, een positieve screening moet steeds bevestigd worden met een HCV RNA test om een actieve infectie te bevestigen of uit te sluiten. Het HCV RNA is veel sneller dan de antistoffen detecteerbaar in serum (zie figuur 3). Wanneer een patiënt het virus spontaan klaart, normaliseren de leverenzymen, verdwijnt het HCV RNA en stijgen de anti-HCV antistoffen. Wanneer zowel HCV antistoffen als HCV RNA gedetecteerd worden, is het moeilijk een onderscheid te maken tussen een acute of een chronische infectie omdat in beide gevallen de 2 testen tegelijk positief kunnen zijn. Het onderscheid kan dan enkel gemaakt worden door te kijken naar recente blootstellingen, symptomen en voorgaande resultaten van HCV serologie, HCV RNA en ALT. Bij een chronische infectie is het HCV RNA langdurig positief, dit kan gepaard gaan met fluctuerende ALT-levels die tijdelijk zelfs normaal kunnen zijn. Bij een actieve infectie zullen de ALT-waarden sterker gestegen zijn.(10,11)

In geval van de combinatie van een positieve antistoftest en een negatieve PCR bij een patiënt die niet gekend is met HCV moet het staal hertest worden op HCV antilichamen met een andere methode. Als ook die positief is, gaat het zeer waarschijnlijk om een geklaarde infectie. Is de tweede test negatief, dan was de eerste screeningstest waarschijnlijk vals positief. Andere redenen voor de combinatie van een positieve antistoftest en een negatief HCV RNA zijn anti-HCV antistoffen verkregen door een bloedtransfusie, transmissie van antistoffen van moeder naar kind of een HCV-infectie met HCV RNA dat onder de detectielimiet valt.(11)

Indien een patiënt positief test voor HCV en nog niet gekend was met deze diagnose, moet een HCV genotypering gebeuren vooraleer een therapie te starten. De HCV-therapie is immers afhankelijk van het genotype. Verder wordt ook aangeraden voor het starten van de therapie de virale lading te bepalen. Later kan deze dan herhaald worden om de respons op de therapie op te volgen.(11,12)

Immuungecompromitteerden en dialysepatiënten hebben een grote kans op een vals negatieve antistoftest, daarom is bij hen aangewezen om direct een HCV RNA bepaling uit te voeren tegelijk met de antistoftest.(2,10,11,13)



Figuur 3 Verloop van ALT, anti-HCV antistoffen en HCV RNA in functie van het aantal maanden na blootstelling aan het hepatitis C virus.(10)

c) Cytomegalovirus

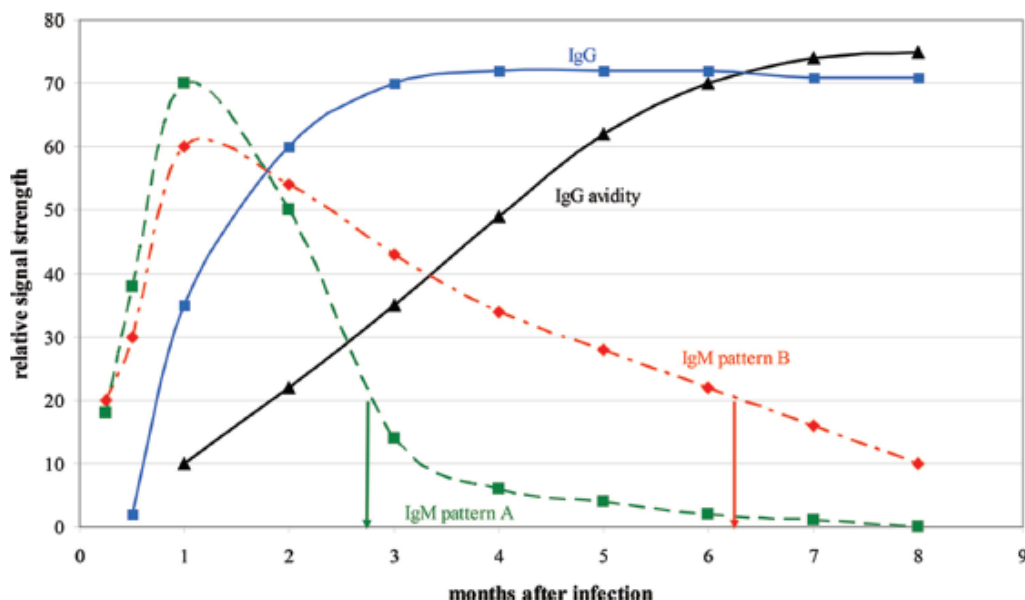
CMV IgG antistoffen zijn levenslang detecteerbaar vanaf een aantal weken na de besmetting. IgM is detecteerbaar vanaf ongeveer 2 weken na de start van symptomen en is een zeer sensitieve parameter voor de diagnose van een primaire CMV, maar is minder specifiek: persisterende IgM-titers komen voor, alsook een positieve IgM-test bij reactivatie of herinfectie met een ander type CMV. Daarnaast kunnen vals positieven gemeten worden door kruisreacties vb. met EBV VCA IgM.(14-18)

De diagnose van primaire CMV wordt pas bevestigd als een positieve IgM voorkomt in combinatie met minstens een viervoudige stijging in CMV-IgG titer (verschil gemeten in 2 serumstalen met 2-4 weken tussentijd). De lange tijd tussen het meten van de 2 stalen en dus tot de bevestiging van de diagnose is een beperking van de serologie.(14,17-19) Een IgG-aviditeitsbepaling kan daarentegen snel meer duidelijkheid brengen over het tijdstip van de infectie. Een lage IgG-aviditeit is suggestief voor een recente infectie, de aviditeit van de CMV IgG antistoffen verhoogt immers vanaf 2 tot 4 maanden na de primo-infectie.(15,16)

Wanneer het staal vroeg na de start van de symptomen genomen is en de serologie negatief is, maar een sterk vermoeden van primaire CMV blijft bestaan, kan na 2 weken opnieuw een serumstaal getest worden om seroconversie na te gaan.

Het verloop van de antistoffen en de IgG-aviditeit in de maanden na een primaire blootstelling aan CMV wordt weergegeven in figuur 4.

Naast serologie kan ook PCR een waardevol hulpmiddel zijn bij het diagnosticeren van een CMV-infectie. CMV PCR kan tot 2 maanden na de infectie positief zijn, de specificiteit van PCR voor de diagnose van een acute infectie is dus laag, maar wordt verbeterd door de combinatie met een IgG-test: een positieve PCR zonder aanwezigheid van IgG duidt op de mogelijkheid van een acute infectie. Er is echter geen consensus over het nut van PCR in de diagnose van acute CMV.(14)



Figuur 4 Verloop van de serologische parameters voor de diagnostiek van CMV in functie van de maanden na een primaire blootstelling. IgM patroon A geeft een typische IgM-respons weer, IgM patroon B toont het verloop bij een langdurig persisterende IgM-titer. Afhankelijk van welk patroon gevolgd wordt, kan eenzelfde signaalsterkte voor CMV IgM bekomen worden op een verschillend tijdstip na blootstelling. Deze grafiek geeft visueel het nut van de CMV IgG aviditeitsbepaling weer voor de inschatting van het tijdstip van de infectie wanneer zowel CMV IgM als CMV IgG positief zijn. (15)

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het nut van standaard screenen naar anti-CMV antistoffen voor of tijdens de zwangerschap aangezien er geen vaccin of geneesmiddel ter preventie van moeder-kind transmissie bestaat en omdat er geen uitsluitel is van CMV transmissie naar de foetus wanneer de moeder seropositief is. In geval van CMV-seropositiviteit is het risico op transmissie wel aanzienlijk kleiner, maar indien dan toch overdracht van CMV gebeurt, is er een verhoogde kans op een ernstiger verloop. Routinematig screenen is dus niet aanbevolen, maar gebeurt in België zeer vaak. Als de screening gebeurt, kan ze best slechts eenmalig uitgevoerd worden vóór de zwangerschap, opvolgserologie om seroconversie tijdens de zwangerschap op te sporen is niet kosteneffectief. Recent werd ook de terugbetaling geschrapt voor CMV screenings bij personen zonder verdachte symptomen. (20–22) Hygiënische maatregelen om het risico op een primaire CMV infectie tijdens de zwangerschap te reduceren moeten aan elke zwangere vrouw worden aanbevolen, voornamelijk wanneer zij veel in contact komt met kinderen jonger dan 6 jaar. Het effect van die maatregelen op het aantal primo-infecties tijdens de zwangerschap en op transmissie van CMV naar de foetus is niet aangetoond, maar ze kunnen toch best aangeraden worden omdat ze gemakkelijk op te volgen zijn en ook andere infecties kunnen vermijden. (15,20–22)

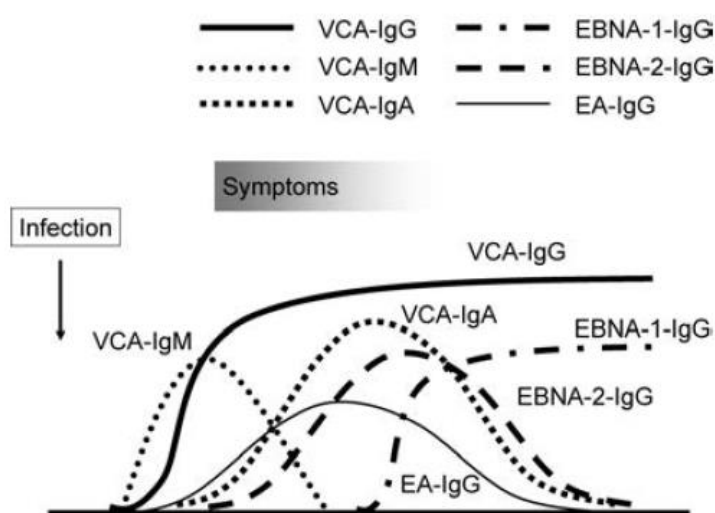
Als een (mogelijks) zwangere vrouw een positieve CMV IgM en CMV IgG heeft, wordt aangeraden steeds de IgG-aviditeit te bepalen, dit is immers een sensitieve en specifieke methode voor het opsporen van een recente CMV-infectie bij zwangere vrouwen. Een hoge aviditeit wijst op een infectie die minstens 3 maanden geleden is, een lage aviditeit op een infectie in de afgelopen 3-4 maanden. Wanneer de aviditeit intermediair is, zijn de risico's op foetale transmissie vergelijkbaar met deze bij een hoge aviditeit wanneer de vrouw in het 1^{ste} trimester van de zwangerschap zit, risico's bij een intermediaire aviditeit in het 2^{de} of 3^{de} trimester zijn vergelijkbaar met deze van een lage aviditeit. Normaal gezien wordt enkel de IgG-aviditeit bepaald als het staal positief is voor zowel CMV-IgM als -IgG. Onderzoek heeft echter aangetoond dat in een klein percentage (1-3%) van IgM-negatieve vrouwen toch een lage IgG-aviditeit gemeten wordt. Indien dus enkel de aviditeit bepaald wordt als naast IgG ook IgM positief is, zal een klein aantal zwangere vrouwen met een hoog transmissierisico van CMV naar de foetus gemist worden. (15)

Congenitale CMV kan postnataal gediagnosticeerd worden met PCR op speeksel of urine van het kind. (16,21)

d) Epstein-Barr virus

Assays voor het opsporen van infectieuze mononucleose door EBV kunnen in 2 categorieën ingedeeld worden: heterofiele antistof tests en EBV-specifieke assays. De aanwezigheid van heterofiele antistoffen is geassocieerd met een primaire EBV-infectie. De antistoffen verschijnen meestal binnen de eerste 3 weken van de infectie, vertonen een piek op 2-5 weken en verdwijnen nadien weer snel, hoewel ze soms nog 6 tot 12 maanden na de infectie gedetecteerd worden. Omwille van hun heterofiel karakter, zijn deze antilichamen niet specifiek voor Epstein-Barr

virusinfecties en kunnen ze ook bij infecties door andere pathogenen gevonden worden. Ook de sensitiviteit van de tests is niet zeer hoog. 85-90% van de volwassenen zal na een 3-tal weken positief reageren, maar bij kinderen tussen 2 en 5 jaar gaat het nog om amper 50%. Een heterofiele antistoftest zal zelfs 70 tot 90% van de kinderen jonger dan 2 jaar met een primaire EBV-infectie niet oppikken. Wegens de gebrekkige sensitiviteit en specificiteit van heterofiele antistoftests gaat de voorkeur uit naar assays die op zoek gaan naar EBV-specifieke antistoffen.(23–25) Met deze specifieke antilichamen worden de VCA en EBNA antistoffen bedoeld. VCA IgM en VCA IgG zijn antistoffen tegen het viraal capside antigeen van EBV. Meestal zijn deze antistoffen al aanwezig bij de aanvang van symptomen wegens een relatief lange incubatietijd. Indien er toch een negatieve serologie voorkomt bij een patiënt met een sterk vermoeden van acute EBV en het staal binnen 1-2 weken na de start van de symptomen afgenomen werd, kan de analyse herhaald worden na 2 weken. Een tweede belangrijke parameter is EBNA IgG. Dit zijn specifieke antistoffen tegen Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA), een proteïne dat gevormd wordt wanneer het virus latent begint te worden, en ze kunnen levenslang gedetecteerd worden vanaf 6-12 weken na de start van de primaire infectie. Een positieve EBNA IgG binnen 4 weken na de start van de symptomen van infectieuze mononucleose sluit met zekerheid een primaire EBV uit, in dat geval moeten alternatieve oorzaken voor de infectieuze mononucleose overwogen worden (CMV, primaire HIV, toxoplasmose, HHV-6...). 10% van de mononucleose-like ziekten wordt immers niet veroorzaakt door EBV. Als een patiënt herstelt van EBV, neemt het VCA IgM af na 3 maanden, VCA IgG en EBNA IgG blijven meetbaar. Het typische verloop van deze parameters bij een patiënt die een primaire Epstein-Barr infectie doormaakt, is weergegeven in figuur 5.(23,24,26)



Figuur 5 Typisch verloop van de serologische parameters bij een primaire EBV-infectie. VCA-IgA, EA-IgG en EBNA-2-IgG werden niet besproken.(2)

De serologische diagnostiek van Epstein-Barr virus kent een aantal moeilijkheden(17,24–26):

- Het moment van VCA IgM- en VCA IgG-productie is zeer variabel en kan zelfs gelijktijdig optreden. Indien ze tegelijk aanwezig zijn, is er een kleine mogelijkheid tot vals negatieve serologie door competitie.
- Sommige patiënten met een acute infectie produceren geen VCA IgM.
- Een vals positieve VCA IgM komt voor door vb. reumafactor of een heropflakking van de EBV IgM-productie door aanwezigheid van CMV (kruisreactie).
- Uitzonderlijk is er een persisterende aanwezigheid van VCA IgM. Dit is moeilijk te interpreteren indien ook EBNA IgG positief is: meer duidelijkheid over het moment van de infectie is te krijgen door de VCA-IgG aviditeit te bepalen.
- 5-10% van de patiënten produceert geen EBNA IgG. Indien enkel VCA IgG positief is, gaat het waarschijnlijk om een doorgemaakte infectie bij iemand die geen EBNA IgG aanmaakt. Ook bij deze patiënten zou de VCA IgG aviditeit bepaald kunnen worden om het tijdstip van infectie na te gaan.
- Soms zijn zowel VCA IgM, VCA IgG en EBNA IgG positief, het is dan moeilijk een onderscheid te maken tussen een recente infectie of reactivatie.

Bij immuungecompromitteerden wordt er geen gebruik gemaakt van serologie, maar hanteert men directe detectiemethoden zoals PCR. Bij immuuncompetenten is EBV PCR quasi nooit aangeraden.(23,24)

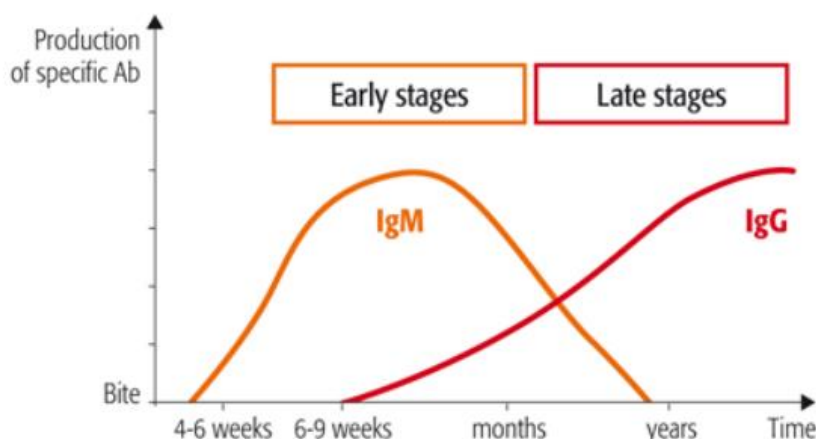
e) *Ziekte van Lyme*

Een *Borrelia*-infectie verloopt in verschillende stadia, hoewel niet bij elke patiënt symptomen van alle fasen voorkomen(27):

- 1) Vroege gelokaliseerde Lyme: dagen tot maanden na de tekenbeet. Erythema migrans komt voor in 80% van de gevallen.
- 2) Vroege gedissemineerde Lyme: weken tot maanden na de tekenbeet. Neurologische en cardiologische symptomen kunnen optreden.
- 3) Late Lyme: maanden tot jaren na de tekenbeet. Deze fase wordt gekenmerkt door musculoskeletale, neurologische en dermatologische symptomen (acrodermatitis chronica atrophicans).

De ziekte van Lyme is in eerste instantie een klinische diagnose. Serologie geeft ondersteuning aan een klinisch vermoeden wanneer de patiënt mogelijk een tekenbeet heeft gehad en symptomen van Lyme vertoont, maar kan nooit een diagnose met zekerheid bevestigen of uitsluiten.(27) IgM antistoffen worden gevormd vóór de IgG antistoffen, gemiddeld een tweetal weken na de besmetting, en kunnen nog lang detecteerbaar zijn na een behandeling. IgG-antistoffen zijn ook al meetbaar na een aantal weken, maar een piek ontstaat pas maanden na een onbehandelde vroege infectie (zie figuur 6).(17) In een vroege fase van de infectie heeft slechts 20-40% van de patiënten een positieve serologie, in dit stadium volstaat dan ook de aanwezigheid van een erythema migrans voor het stellen van de diagnose van Lyme. Serologie is door de lage sensitiviteit niet aanbevolen in het vroege gelokaliseerde stadium van de ziekte. Anderzijds sluit de afwezigheid van erythema migrans een infectie ook niet uit.(27) De sensitiviteit van serologie bij vroege gelokaliseerde of vroege gedissemineerde Lyme kan verhoogd worden door vervolgsrategie: wanneer opeenvolgende sera getest worden op IgG antistoffen en een seroconversie wordt aangetoond, dan is de diagnose bevestigd. Er moet wel opgelet worden bij de interpretatie van serologie wanneer een patiënt al behandeld wordt met antibiotica: de therapie kan de maturatie van antilichamen tegenhouden waardoor seroconversie mogelijks niet meer zal optreden.(28)

In een later stadium is de kliniek vaak niet meer voldoende voor de diagnose omdat symptomen dan variabel en minder specifiek zijn. In deze gevallen is serologie een noodzakelijke aanvulling.(29) In het stadium van vroege gedissemineerde Lyme met symptomen langer dan 6-8 weken zijn meestal zowel IgM als IgG positief, bij late Lyme is enkel IgG positief, hoewel IgM antistoffen soms nog jarenlang gedetecteerd kunnen worden. Die mogelijke persistentie van IgM en ook het positiveren van IgM bij een herinfectie maken de serologie moeilijk te interpreteren.(27,30) De sensitiviteit van serologie bij patiënten die langer dan 8 weken symptomen vertonen is zeer hoog (bijna 100%).(28) Wanneer dus initieel, in een vroege fase van de infectie met minder dan 6-8 weken symptomen een negatieve IgG-bepaling voorkomt, wordt deze best na een aantal weken herhaald. Als IgG dan nog steeds negatief is, is de ziekte van Lyme zeer onwaarschijnlijk, zelfs bij positieve IgM antistoffen. Het opvolgen van een IgM-titerstijging om een recente infectie aan te tonen, wordt niet aangeraden. Tot slot mag serologie ook niet gebruikt worden voor screening van asymptomatische personen en patiënten met aspecifieke symptomen of om het effect van antibioticatherapie op te volgen.(27,28)



Figuur 6 Verloop van de *Borrelia* IgM en IgG antistoffen in functie van de tijd na blootstelling aan de bacterie.(31)

Serologie gebeurt telkens met een tweestaps-algoritme (17,27–30,32):

- Initieel wordt een ELISA uitgevoerd waarbij IgM- en IgG-antistoffen opgespoord worden. Deze tests zijn zeer gevoelig waardoor er een risico bestaat op vals positieve resultaten, vooral bij de IgM-test vb. door infecties met andere spirocheten, auto-immuunaandoeningen, EBV, CMV... Op dit moment worden er vooral immunoassays van de 3^{de} generatie gebruikt, die in de loop der jaren een verbeterde specificiteit gekregen hebben en dus minder vals positieven vertonen.
- Ter confirmatie van een positieve of onbepaalde ELISA gebeurt best een immunoblot (western blot). De western blot detecteert de binding van IgM en/of IgG antistoffen aan meerdere specifieke *Borrelia*-antigenen tegelijk. IgM en IgG worden beiden opgespoord met de immunoblot wanneer de symptomen maximum 4 weken bestaan, enkel een IgG immunoblot wordt aangeraden als de symptomen langer dan 4 weken aanwezig zijn. Opsporen van IgM antistoffen bij langdurige symptomen heeft weinig klinische relevantie, IgM kan immers tot 10 jaar na de infectie nog detecteerbaar zijn.

Een immunoblot mag nooit uitgevoerd worden zonder een voorgaande positieve ELISA.(27,29,30,32) Een staal kan pas als positief beschouwd worden indien zowel de ELISA als de immunoblot positief zijn. Zelfs na een confirmatietest moeten de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden: een positieve serologie betekent niet altijd een actieve *Borrelia*-infectie. In endemische gebieden kan de seropositiviteit van de gezonde bevolking immers oplopen tot 4%.(28,29)

Bij neuroborreliose kunnen zowel het perifere als het centrale zenuwstelsel aangetast worden. Meestal zijn patiënten met acute neurologische symptomen seropositief en is er intrathecale antistofproductie. Deze antistofproductie is echter geen merker voor de ziekteactiviteit aangezien de tests nog jaren na een succesvolle behandeling positief kunnen zijn. Anderzijds kan de productie van die antistoffen ook geremd worden door een antibioticatherapie. De bepaling van antistoffen in cerebrospinaal vocht gebeurt met een ELISA of immunoblot op het vocht nadat eerst een serumstaal positief testte met het tweestaps-algoritme.

Er bestaan PCR-testen die op zoek gaan naar DNA van de spirocheet in CSV. Deze PCR heeft echter een lage sensitiviteit wegens de lage hoeveelheden *Borrelia* DNA in CSV en ook vals positieven komen voor. Wegens de lage NPV en de lage PPV wordt PCR niet aanbevolen voor de diagnose van Lyme neuroborreliose.

In sommige gevallen treedt de neurologische aantasting zeer vroeg in de infectie op en is de antistofrespons nog niet op gang. In zulke gevallen zou een diagnose gemist kunnen worden met de klassieke serologie. Bepaling van CXCL 13 (een chemokine dat zorgt voor recrutering van B-lymfocyten naar het cerebrospinaal vocht) in CSV kan helpen bij de diagnose van vroege Lyme neuroborreliose: 88-100% van de gevallen heeft in het vroege stadium een positieve CXCL 13 test. De test is dus vooral nuttig wanneer serologie geen uitsluitsel geeft over de diagnose van neuroborreliose. Er moet wel opgelet worden bij de interpretatie van positieve resultaten aangezien de CXCL 13 bepaling op CSV niet specifiek is voor een *Borrelia* infectie. Ook door neurologische infecties met andere spirocheten of door multiple sclerose kan een verhoogde waarde gemeten worden. CXCL 13 opsporen in serum heeft geen zin aangezien de waarden variabel zijn en niet specifiek verhogen door neuroborreliose. Bij late vormen van Lyme neuroborreliose is het nut van de test op CSV ook niet geheel duidelijk.(27–29,33,34)

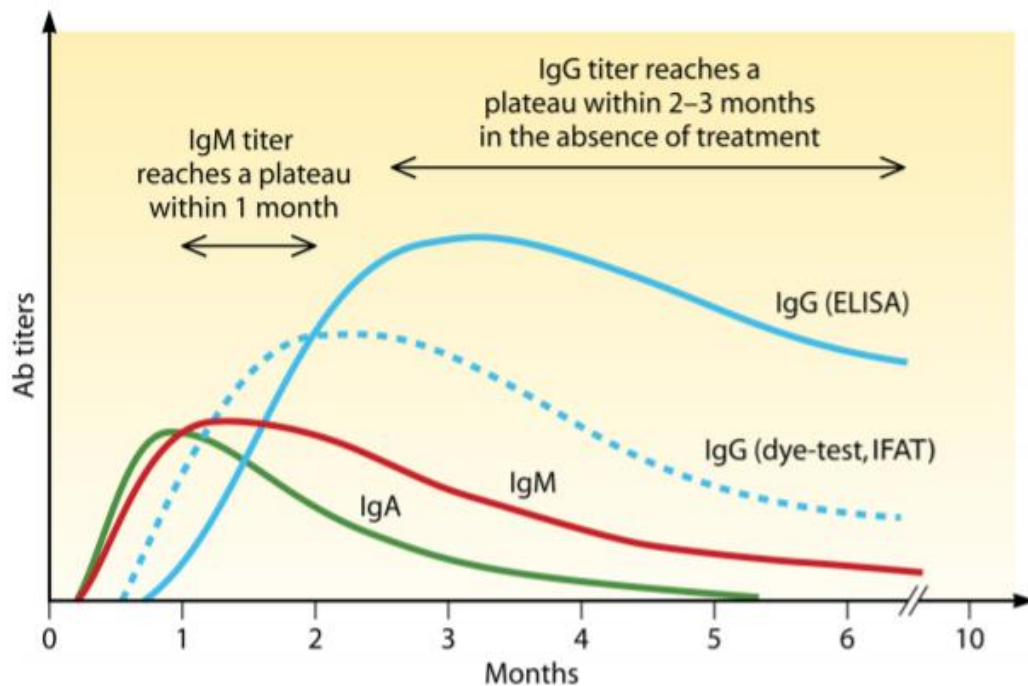
Voor de diagnose van Lyme artritis wordt ook initieel een serumstaal getest met het tweestaps-algoritme. Een positief serumstaal en duidelijke symptomen van Lyme artritis zijn voldoende voor het stellen van de diagnose. Opsporen van intra-articulaire antistofproductie wordt afgeraden. PCR kan bij de diagnose van Lyme artritis, in tegenstelling tot deze van neuroborreliose, een meerwaarde betekenen.(27–29,32)

f) Toxoplasmose

Anti-toxoplasma IgM antistoffen beginnen zich te ontwikkelen vanaf 1 tot 2 weken na de blootstelling. Na verloop van tijd kan IgM niet meer gedetecteerd worden, maar deze periode is variabel. Bij sommige patiënten is het IgM nog maanden tot jaren detecteerbaar. Een positieve IgM-test staat niet dus steeds garant voor een recente infectie, maar bij een negatieve IgM-test is een recente toxoplasmose quasi uitgesloten, tenzij het staal in de eerste 2 weken van de infectie wordt genomen en er nog geen antistoffen gevormd zijn. Binnen twee weken na het begin van de infectie verschijnen specifieke IgG-antilichamen, met een piek op 6-8 weken na de besmetting en een levenslange aanwezigheid nadien. Een typisch verloop van de antistoftiters bij primaire toxoplasmose wordt weergegeven in figuur 7. Omdat IgG-antilichamen tegen *T. gondii* zo vroeg in de infectie worden geproduceerd, zijn IgM en IgG vaak al positief wanneer de symptomen van een primo-infectie optreden. Indien IgM en IgG reactief zijn en men wil het tijdstip van de infectie kennen (vb. tijdens een zwangerschap) kan de IgG-aviditeit bepaald worden. Bij een hoge

aviditeit is de infectie waarschijnlijk meer dan 4 maanden geleden, lage aviditeit is een minder bruikbare parameter: indien de aviditeit laag is, is er geen garantie voor een recente toxoplasmose aangezien er mogelijk een maandenlange persistentie optreedt van IgG-antilichamen met lage aviditeit (vb. ten gevolge van een behandeling).(35–39)

Een vermoeden van congenitale toxoplasmose is gebaseerd op de maternale serologie, screening van pasgeborenen of klinische tekens bij het kind. Primaire infecties tijdens de zwangerschap komen zelden voor wegens de uitgebreide toepassing van screenings en preventieve maatregelen. Toch is er zeer weinig wetenschappelijke evidentie voor het nut van routinematig screenen naar anti-toxoplasma antistoffen op verschillende momenten in de zwangerschap. In praktijk wordt deze screening vaak systematisch uitgevoerd. Recent werden echter de regels voor de terugbetaling van Toxoplasma serologie aangepast. Er is nu enkel nog terugbetaling indien er een vermoeden van toxoplasmose bestaat op basis van symptomen of maximum tweemaal tijdens de zwangerschap.(22,36,40) Indien er nog voor de geboorte een vermoeden van congenitale toxoplasmose is, kan een PCR op amnionvocht, naast de serologie van de moeder, bijdragen aan de diagnose van een congenitale infectie. Postnataal kan ook het kind serologisch getest en opgevolgd worden om een infectie op te sporen.(35,36,41,42)



Figuur 7 Het verloop van de antistoftiters bij een primaire infectie met *T. gondii* ten opzichte van het aantal maanden na de infectie. De typische kinetiek kan variëren tussen verschillende patiënten (bij sommigen is het IgM na jaren nog detecteerbaar) en tussen verschillende meetmethoden.(37)

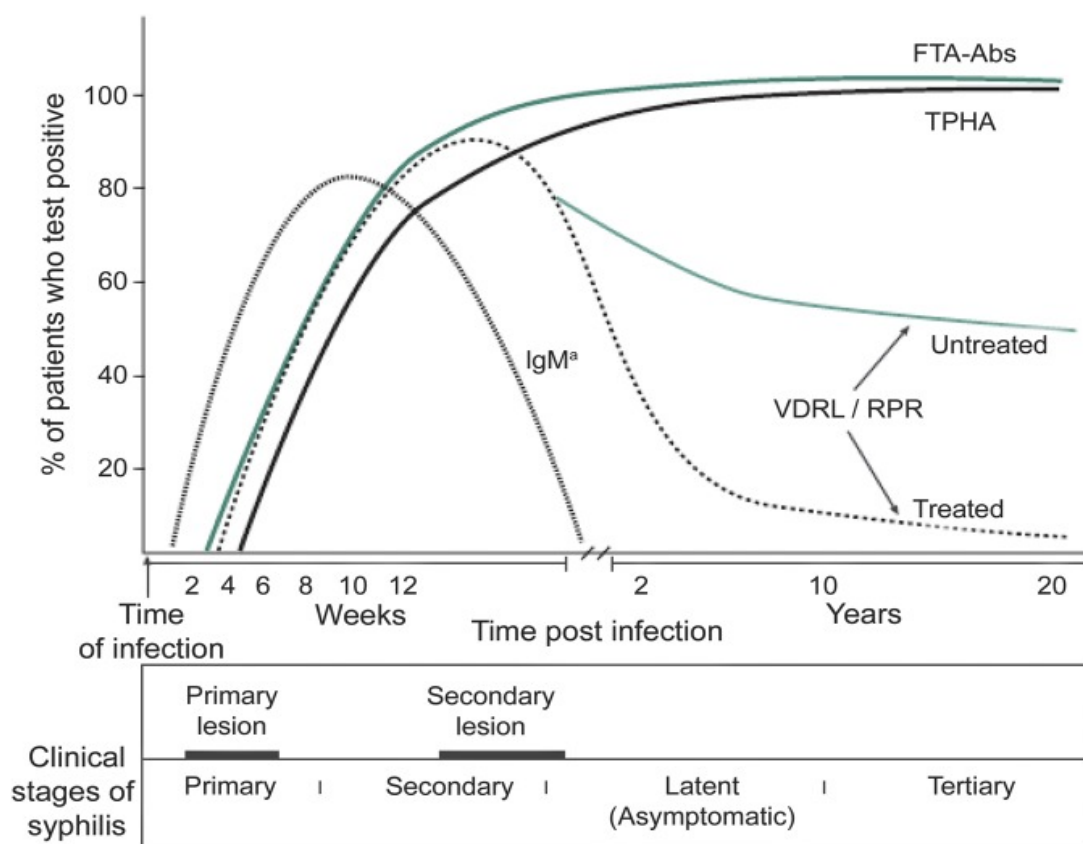
g) Syfilis

De eerste keuze diagnostiek voor syfilis is serologie, hoewel deze slechts kan zorgen voor een waarschijnlijkheidsdiagnose: vals positieven en vals negatieven zijn mogelijk.(43) Serologie kan in een vroege primaire syfilis negatief zijn. Het is pas na ten vroegste 3 weken dat een treponemale test, die antistoffen tegen proteïnen van *T. pallidum* opspoort, positief kan zijn (vb. TP-PA, FTA-ABS). Bij de niet-treponemale tests, die antistoffen detecteren tegen proteïnen die worden vrijgezet door beschadigde gastheercellen, loopt deze termijn op tot 6 weken (vb. RPR, VDRL).(17,44,45) Antistoffen tegen treponemale proteïnen blijven in principe levenslang aanwezig, hoewel 15-25% van de patiënten die vroeg in een primaire syfilis adequaat behandeld worden toch seronegatief zal zijn na 2 tot 3 jaar.(44–46) Wanneer de ziekte naar het secundaire stadium evolueert, zal de patiënt bijna altijd een reactieve treponemale en een reactieve niet-treponemale test hebben. Onbehandeld is er meestal een verdere evolutie naar latente syfilis. In de vroege latente fase zijn treponemale en niet-treponemale tests meestal nog positief, in het late latente stadium is vaak de niet-treponemale test negatief, terwijl de treponemale test nog reactief is.(17) Een labo-diagnose van syfilis vereist een positieve treponemale en een positieve niet-treponemale test (met uitzondering van late latente syfilis). Het uitvoeren van één enkele test is niet voldoende aangezien beide methoden onvoldoende specificiteit hebben en regelmatig vals positieve resultaten opleveren. Die vals positieven worden vooral gezien bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, virale infecties, maligniteiten,

intraveneus druggebruik...(17,45,47,48) De volgorde waarin de 2 tests gebeuren, is veranderd doorheen de tijd: waar men vroeger startte met een RPR-test, wordt nu meestal het zogenaamde 'reverse algorithm' gebruikt waarbij de initiële treponemale test gevolgd wordt door een niet-treponemale test. De niet-treponemale antistoftiters variëren naargelang de ziekteactiviteit en zijn dus noodzakelijk om een onderscheid te kunnen maken tussen actieve of doorgemaakte syfilis. Deze tests geven een semikwantitatief resultaat en zijn daarom zeer nuttig om de therapie op te volgen: een succesvolle behandeling zorgt voor minstens een viervoudige daling in de niet-treponemale antistoftiters over 6 à 12 maanden.(17,43–46) De CDC raadt aan om stalen met een reactieve treponemale test en een niet-reactieve niet-treponemale test met een 2^{de} treponemale test te analyseren (een andere test dan degene die in de screening werd gebruikt) om vals positieve treponemale testresultaten op te sporen.(44)

Een overzicht van courante testen voor de diagnose van syfilis en het percentage van patiënten dat positief test in functie van het tijdstip na de besmetting wordt getoond in figuur 8.

Bij een vermoeden van neurosyfilis wordt de diagnose gesteld door de combinatie van een reactieve serologie, neurologische symptomen en tests op cerebrospinaal vocht (treponemale test, celtelling en proteïnebeplating).(17,47,49) Meestal wordt eerst een serumstaal met een treponemale test geanalyseerd. Bij een negatief resultaat is neurosyfilis zeer onwaarschijnlijk en dient het CSV nagenoeg nooit geanalyseerd te worden. Niet-treponemale tests zijn meestal ook positief bij neurosyfilis, maar een negatief resultaat sluit een neurologische aantasting niet uit.(47) Bij een combinatie van positieve serologie en verdachte symptomen, wordt een lumbaalpunctie aangeraden. Het CSV van een neurosyfilis patiënt toont pleiocytose, een lymfocyttaire formule en verhoogde proteïnen. Een positieve VDRL test op CSV bevestigt de diagnose van neurosyfilis, maar de sensitiviteit is niet optimaal en vals negatieven zijn mogelijk. De Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test (FTA-ABS), een treponemale test, wordt best niet standaard gebruikt voor het testen van CSV wegens zijn lage specificiteit, maar de test heeft wel een hoge sensitiviteit en kan daarom uitzonderlijk gebruikt worden in geval van een zeer sterk vermoeden van neurosyfilis bij een patiënt met een negatieve CSV-VDRL. Als de test dan een negatief resultaat geeft, is neurosyfilis zo goed als uitgesloten. Een RPR-bepaling gebeurt nooit op CSV wegens het risico op vals negatieven.(43,47,49)



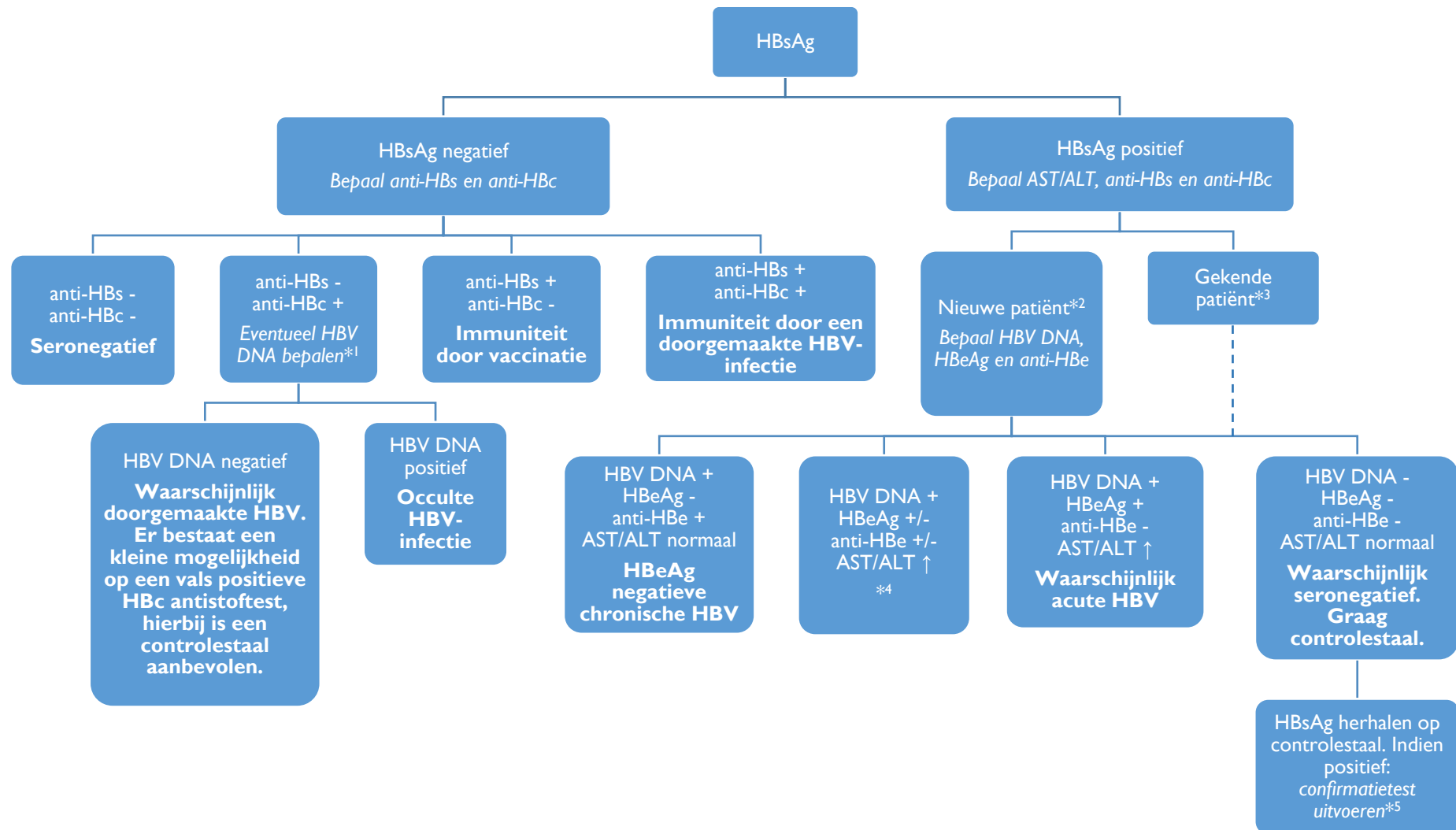
Figuur 8 De verschillende courante testen voor de diagnostiek van syfilis en het percentage van patiënten dat positief test op een bepaald tijdstip na de infectie.(47)

2) Hoe kan de rapportering van infectieuze serologie in het H. Hartziekenhuis Lier gestandaardiseerd en geoptimaliseerd worden?

In het labo van het Heilig Hartziekenhuis in Lier is er nood aan een verdere standaardisatie van de werkwijze voor de beoordeling en rapportering van resultaten van infectieuze serologie. Op basis van verschillende richtlijnen voor de diagnostiek van de hierboven beschreven infectieziekten kunnen stroomschema's opgesteld worden. Zo'n schema's geven aan welke testen initieel uit te voeren zijn, welke testen extra moeten gedaan worden als bepaalde resultaten worden bekomen en welke besluiten uiteindelijk kunnen doorgegeven worden aan de aanvragende arts. Ze zullen dus de diagnostiek verbeteren door aan te geven welke testen aanbevolen zijn voor het stellen van een bepaalde diagnose, ook al werden ze niet door de clinicus aangevraagd. De flowcharts zullen een handig hulpmiddel voor de klinisch bioloog zijn, zeker wanneer ze voor een deel geprogrammeerd kunnen worden in het LIS en er in bepaalde situaties automatische commentaren op het rapport worden gegenereerd. De bioloog dient dan uiteraard alle resultaten en commentaren van de infectieuze serologie nog na te kijken. Daarnaast moet er in bepaalde gevallen gecheckt worden of de extra tests die de richtlijnen aanraden ook van toepassing zijn op een specifieke patiënt. Een aantal situaties waar met een extra kritische blik naar een resultaat gekeken moet worden, zullen geprogrammeerd worden in het computersysteem van het lab waardoor pop-ups verschijnen wanneer de klinisch bioloog dit resultaat valideert.

Het implementeren van de flowcharts zal de clinicus verder helpen bij de diagnostiek van infectieuze aandoeningen door resultaten te rapporteren op een gestandaardiseerde manier, door zeker alle testen die nodig zijn voor een correcte diagnose uit te voeren en door besluiten door te geven die gebaseerd zijn op recente richtlijnen. Een doel is om de artsen vanuit het lab een betere ondersteuning te bieden bij het aanvragen en interpreteren van serologie. In de volgende punten zal voor elke hoger beschreven aandoening een voorstel voor een stroomschema voor praktisch gebruik in het Heilig Hartziekenhuis in Lier gegeven worden. De flowcharts zijn uiteraard aangepast aan de methoden die het labo in Lier ter beschikking heeft. Besluiten die op het rapport zullen komen, staan in het vet, verder te ondernemen stappen zijn telkens schuin gedrukt. Bij sommige elementen uit de flowcharts hoort extra commentaar, dit wordt steeds aangeduid met '*' en besproken onder de schema's.

a) Hepatitis B (3,5,7,50–54)



Figuur 9 Stroomschema voor de diagnostiek van hepatitis B voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

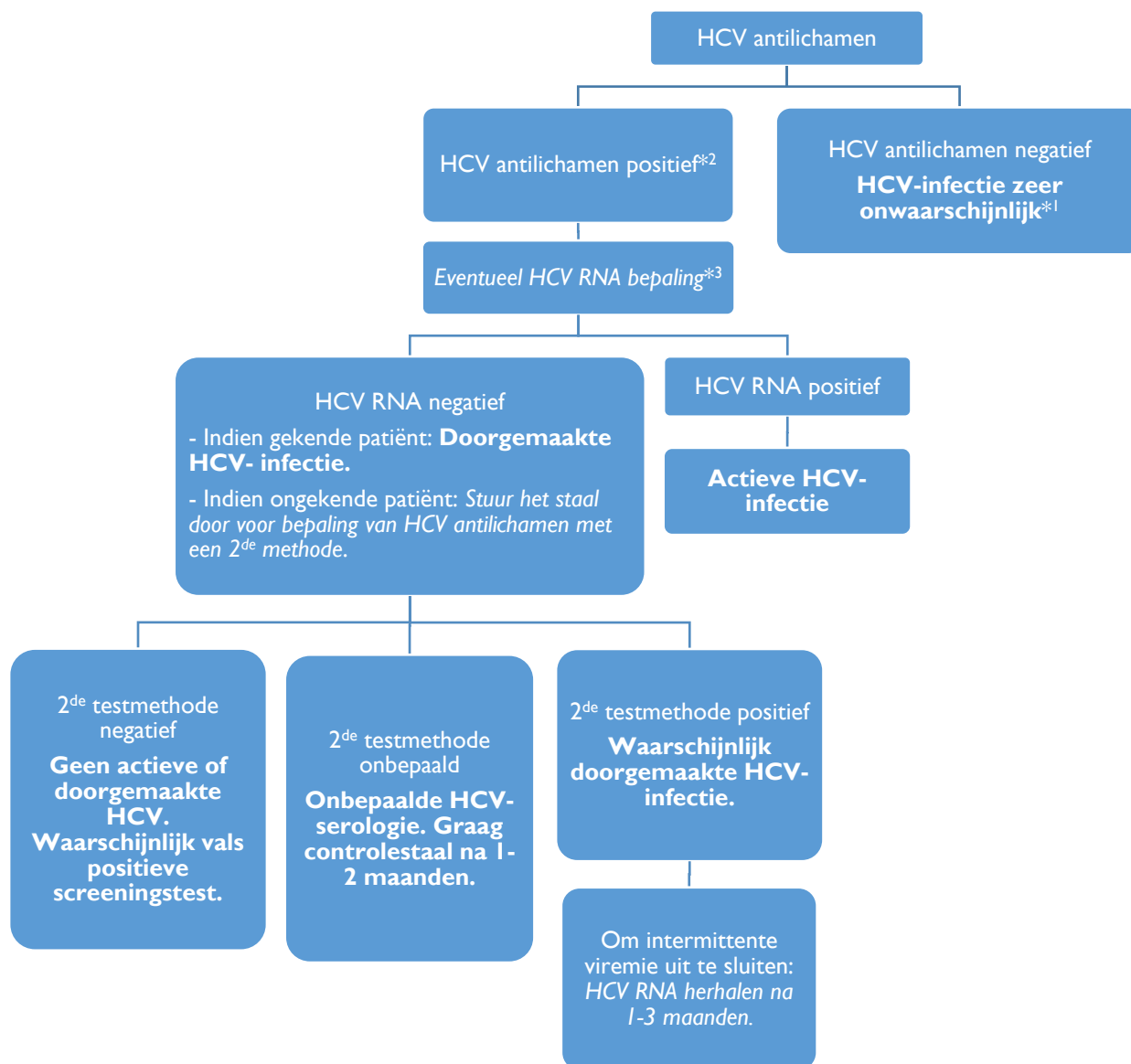
*¹ In geval van een 'geïsoleerde core' kan HBV DNA bepaald worden om een onderscheid te maken tussen een doorgemaakte infectie, occulte HBV of een vals positieve anti-HBc test. Aangezien een HBV PCR niet terugbetaald is in deze situatie, zal de test nooit automatisch bijgevraagd worden, maar verschijnt de volgende commentaar op het rapport: "Mogelijks doorgemaakte HBV of occulte HBV-infectie. Het onderscheid kan gemaakt worden door een HBV DNA bepaling, maar de test wordt niet terugbetaald in deze omstandigheden". De arts kan dan zelf beslissen of hij de PCR al dan niet nodig acht.

*² Wanneer zich een nieuwe HBsAg-positieve patiënt presenteert, kan het nuttig zijn om een co-infectie met hepatitis delta na te gaan. Daarom zal volgende commentaar op het rapport verschijnen bij deze gevallen: "Nieuwe HBsAg-positieve patiënt. Bij een ernstig ziekteverloop, bestaat het risico op een co-infectie met hepatitis delta".

*³ Indien HBsAg positief is bij een niet-gekende HBV-patiënt worden automatisch HBV DNA, HBeAg en anti-HBe bepaald indien deze testen niet aangevraagd zijn. Als de patiënt gekend is met HBV verschijnt er volgende pop-up bij validatie van het resultaat: "Kijk na of HBV DNA, HBeAg en anti-HBe bepaald moeten worden". Als dit nog niet gebeurde of de vorige bepalingen al lang geleden zijn, kan er beslist worden om ze opnieuw uit te voeren.

*⁴ Een HBsAg-positieve patiënt die detecteerbaar HBV DNA en gestegen leverenzymen heeft, is verdacht voor chronische hepatitis B als ook HBeAg of anti-HBe antistoffen gemeten worden. Ook hier krijgt de klinisch bioloog een pop-up bij de validatie: "Kijk na of er voorgaande resultaten zijn. Indien niet, rapporteer 'Suggestief voor chronische hepatitis B, graag controlestaal na 6 maanden.'".

*⁵ Wanneer enkel HBsAg positief is en geen enkel ander resultaat wijst op een HBV-infectie, wordt de HBsAg-test eenmaal herhaald op een controlestaal. Als ze dan nog steeds positief is, kan het staal worden doorgestuurd naar een extern labo voor een HBsAg-confirmatietest.

b) *Hepatitis C* (10–13,50,51,55–57)

Figuur 10 Stroomschema voor de diagnostiek van hepatitis C voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

*1 Indien HCV antistoffen negatief zijn, is een HCV-infectie zodanig onwaarschijnlijk dat er geen verdere tests uitgevoerd zullen worden. Tenzij het staal genomen is in de eerste maanden na het verschijnen van symptomen en de patiënt toch verdacht blijft voor hepatitis wegens blijvend afwijkende leverwaarden en geen alternatieve diagnose: in dat geval wordt er best na een aantal maanden een nieuw staal getest op HCV-antistoffen.

*2 Zoals aangegeven in de bijsluiter van de Architecht anti-HCV test dient een staal met een positief resultaat tweemaal hertest te worden. Elk staal wordt voor de analyse gecentrifugeerd, maar vooraf aan het heranalyseren wordt hetzelfde staal opnieuw gecentrifugeerd om uit te sluiten dat rode bloedcellen en/of fibrine onvoldoende geprecipiteerd zijn en daardoor vals positieven veroorzaken. Pas wanneer minstens 1 van de herhaalde testen opnieuw positief is, wordt het staal als positief beschouwd en kan er eventueel overgegaan worden op HCV RNA bepaling.(57)

*3 Bij een reactieve HCV-antistoftest krijgt de klinisch bioloog bij validatie een pop-up met volgende info: “Kijk na of er reeds een HCV RNA-bepaling is uitgevoerd”. Hierna zal er in de historiek van de patiënt gekeken moeten worden of de PCR reeds gebeurde of nog uitgevoerd moet worden en moet er nagegaan worden of de patiënt voldoet aan de terugbetalingscriteria voor HCV RNA-bepaling. Een arts kan in het laboratorium in Lier enkel een HCV RNA test aanvragen voor bepaalde indicaties. Hij/zij vermeldt de juiste indicatie steeds op het aanvraagformulier. Deze indicaties komen overeen met onderstaande terugbetalingscriteria(58):

Kwalitatieve PCR:

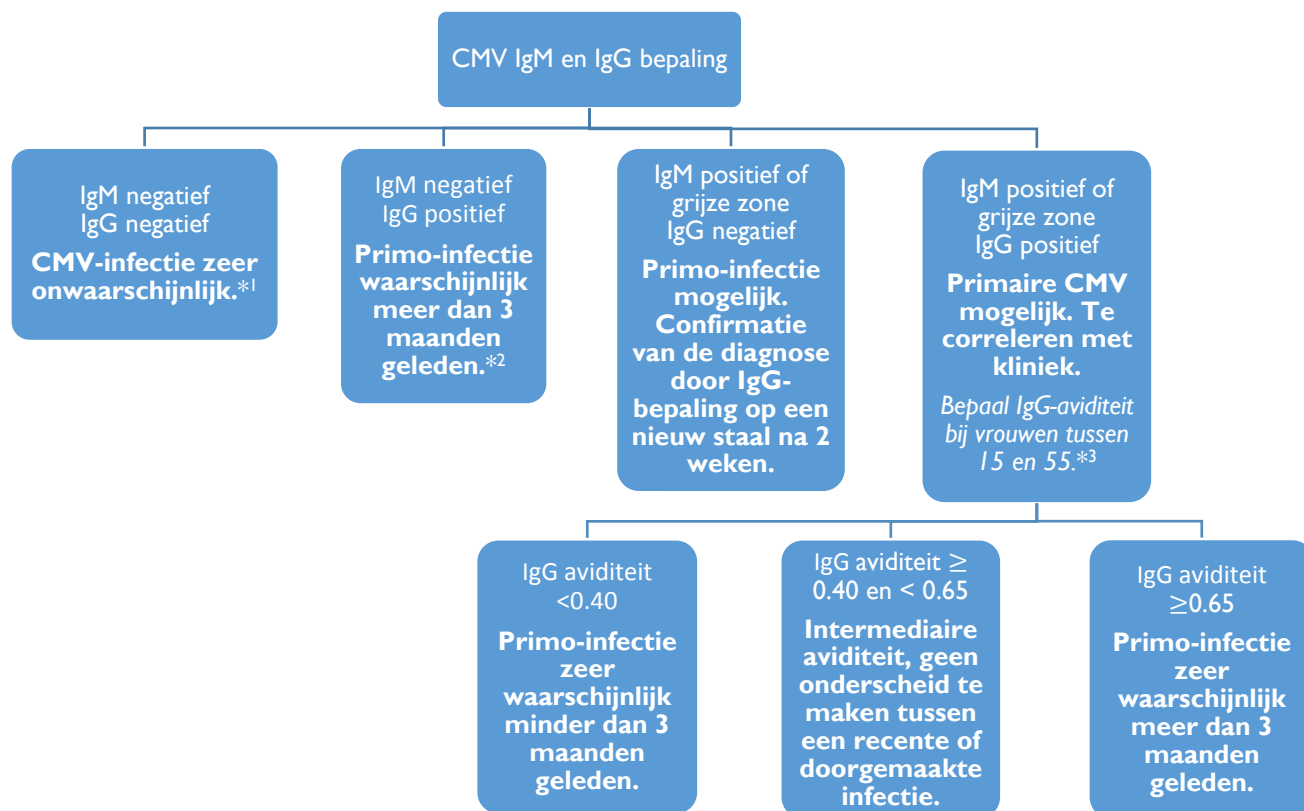
- Vermoeden van HCV infectie bij een kind van een bewezen HCV-positieve moeder (1x);
- Aantonen van HCV bij een bewezen HCV-antistof positieve patiënt (1x);
- Aantonen van HCV in immuungecompromitteerde patiënten (inclusief dialysepatiënten) met symptomen van hepatitis, ook bij negatief resultaat van HCV-antistoffen (1x in de 3 maanden volgend op symptomen);

- bij een prikaccident met een HCV positieve persoon en op voorwaarde dat het slachtoffer functionele stoornissen ontwikkelt, duidend op een hepatitis (1x in de 3 maanden volgend op de vaststelling van de feiten).

Kwantitatieve PCR:

- Max. 4 maal per periode van medicamenteuze behandeling, voor zo ver verantwoord in de context van het opvolgen van deze behandeling.

c) *Cytomegalovirus* (14–16,18,19,50,59–62)



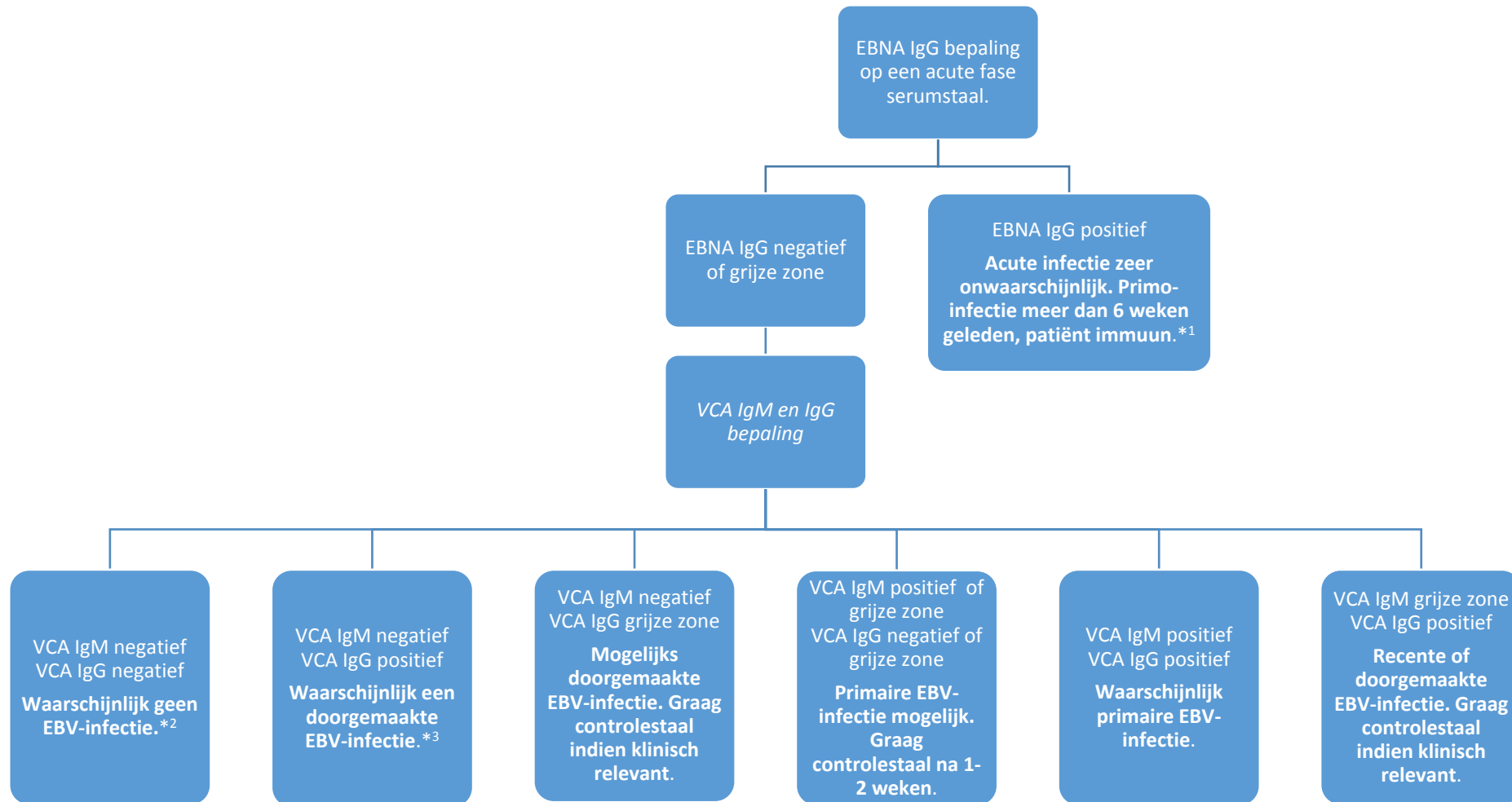
Figuur 11 Stroomschema voor de diagnostiek van cytomegalovirus voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

*1 Indien de serologie volledig negatief is, maar er toch een sterk klinisch vermoeden van CMV blijft bestaan en de staalafname minder dan 2 weken na de start van de symptomen gebeurde, kan een controlestaal genomen worden na 2 weken.

*2 Bij een positieve CMV IgG zal het LIS automatisch de leeftijd van de patiënt nagaan. Indien de patiënt jonger is dan 1 jaar, heeft een positief CMV IgG resultaat weinig diagnostische waarde. Daarom zal in dat geval volgende commentaar automatisch op het rapport verschijnen: "Bij kinderen < 1 jaar heeft CMV IgG weinig betekenis wegens mogelijke CMV IgG transmissie van de moeder".

*3 Wanneer zowel IgG als IgM positief zijn (of een limietwaarde voor IgM gemeten wordt) bij een vrouw in de vruchtbare leeftijd zal het LIS automatisch een IgG-aviditeitsbepaling registreren. Eerder werd vermeld dat een klein percentage van de zwangere vrouwen met een hoog risico op CMV-transmissie naar de foetus gemist zal worden indien enkel de CMV IgG-aviditeit getest wordt bij degenen die een positief IgG- én IgM-resultaat hebben.(15) Indien er in praktijk rekening gehouden moet worden met dit kleine aantal zou een IgG-aviditeitsbepaling moeten gebeuren bij alle vrouwen tussen 15 en 55 jaar met een positieve CMV IgG. Dit levert echter een grote hoeveelheid extra werk op voor slechts een beperkte opbrengst en zal daarom niet in routine uitgevoerd worden.

d) Epstein-Barr virus (2,23,24,26,50,63–65)



Figuur 12 Stroomschema voor de diagnostiek van Epstein-Barr virus voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

*¹ Bij een positieve EBNA IgG zal het LIS automatisch de leeftijd van de patiënt nagaan. Indien de patiënt jonger is dan 1 jaar, heeft een positief EBNA IgG resultaat weinig diagnostische waarde, daarom zullen in dat geval automatisch VCA IgM en VCA IgG bepaald worden. Volgende commentaar verschijnt dan op het rapport: "Bij kinderen < 1 jaar heeft EBNA IgG weinig betekenis en worden VCA IgM en VCA IgG steeds bepaald".

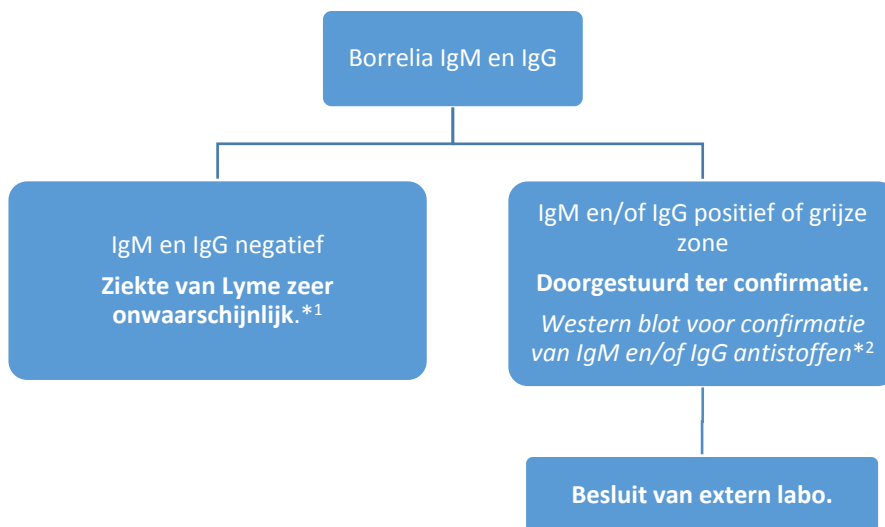
*² Indien de serologie negatief is binnen de 2 weken na de start van symptomen en er toch een sterk vermoeden bestaat van infectieuze mononucleose door EBV kan na 1-2 weken opnieuw een staalname gebeuren om VCA IgM en IgG te bepalen.

*³ Bij 5-10% van de patiënten met een doorgemaakte EBV-infectie faalt de EBNA IgG productie en zal enkel VCA IgG positief zijn. Enkel een positieve VCA IgG is dus suggestief voor een doorgemaakte infectie. Deze opmerking zal ook gerapporteerd worden.

In het vorige onderdeel van de CAT werden een aantal problemen in de EBV-serologie vermeld. Door ons algoritme zo op te stellen dat er enkel verder gewerkt wordt met stalen waarbij de EBNA IgG negatief is (uitzondering: kinderen jonger dan 1 jaar) worden al een aantal moeilijkheden omzeild. Zo zullen we bijvoorbeeld nooit te maken hebben met de misinterpretatie van een vals positieve VCA IgM door heropflakking van de IgM-productie bij een doorgemaakte EBV. In die situatie zou namelijk het EBNA IgG al positief zijn en wordt het staal niet verder geanalyseerd. Om dezelfde reden vormt een persisterende VCA IgM bij een doorgemaakte infectie geen probleem. Ook de moeilijke interpretatie van de combinatie van positieve VCA IgM, VCA IgG en EBNA IgG zal geen problemen geven.

e) Ziekte van Lyme

l) Algoritme voor gebruik bij vroege gedissemineerde en late manifestaties van de ziekte van Lyme (27,28,30,32,50,66)



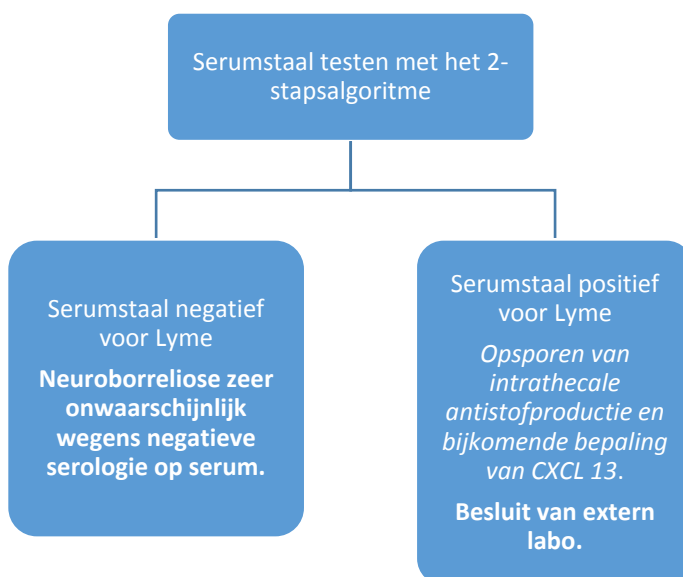
Figuur 13 Stroomschema voor de diagnostiek van vroege gedissemineerde en late vormen van de ziekte van Lyme voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

*¹ Zoals eerder vermeld, kan negatieve serologie de ziekte van Lyme nooit met zekerheid uitsluiten, maar de kans op een infectie is klein wanneer de ELISA negatief is op voorwaarde dat de indicaties voor serologie correct gevolgd worden. Indien er toch een sterk vermoeden bestaat van de ziekte van Lyme op basis van de kliniek is het alsnog een optie om de patiënt te behandelen voor Lyme. Een infectie kan dan eventueel later nog serologisch bevestigd worden, hoewel seroconversie kan worden tegengehouden door antibioticatherapie.(27,29,32)

*² Wanneer *Borrelia* IgM, IgG of beiden positief zijn, dient het resultaat bevestigd te worden door een western blot. Aangezien in praktijk de indicaties voor Lyme serologie niet altijd correct opgevolgd worden, komt niet elke positieve ELISA in aanmerking voor confirmatie door immunoblot. Wanneer de klinisch bioloog een positief resultaat valideert, zal volgende pop-up verschijnen: "Kijk na in het dossier of overleg met de arts of het uitvoeren van een immunoblot gewettigd is".

De flowchart voor het opsporen van *Borrelia* infecties in het H.-Hartziekenhuis in Lier is beperkt aangezien het labo enkel de ELISA testen uitvoert voor de detectie van IgM- en IgG-antistoffen. Wanneer deze tests positieve resultaten of limietwaarden bekomen, kunnen de stalen doorgestuurd worden naar een extern labo voor confirmatie door immunoblot. Resultaten van de immunoblot worden in het uitvoerend labo geïnterpreteerd, waarna een besluit wordt teruggestuurd aan het aanvragend lab. Wanneer in Lier die resultaten met bijhorend besluit terugkomen, worden de besluiten rechtstreeks overgenomen en gerapporteerd.

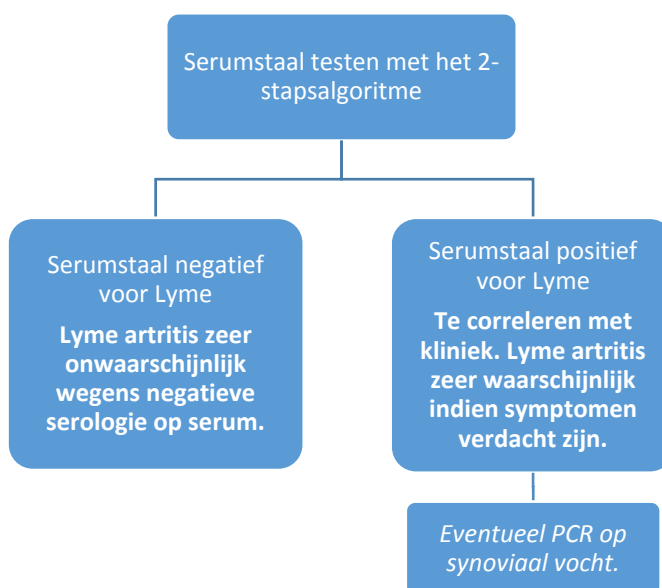
2) Algoritme voor gebruik bij neurologische manifestaties van de ziekte van Lyme (27–29,33,34)



Figuur 14 Stroomschema voor de diagnostiek van Lyme neuroborreliose voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

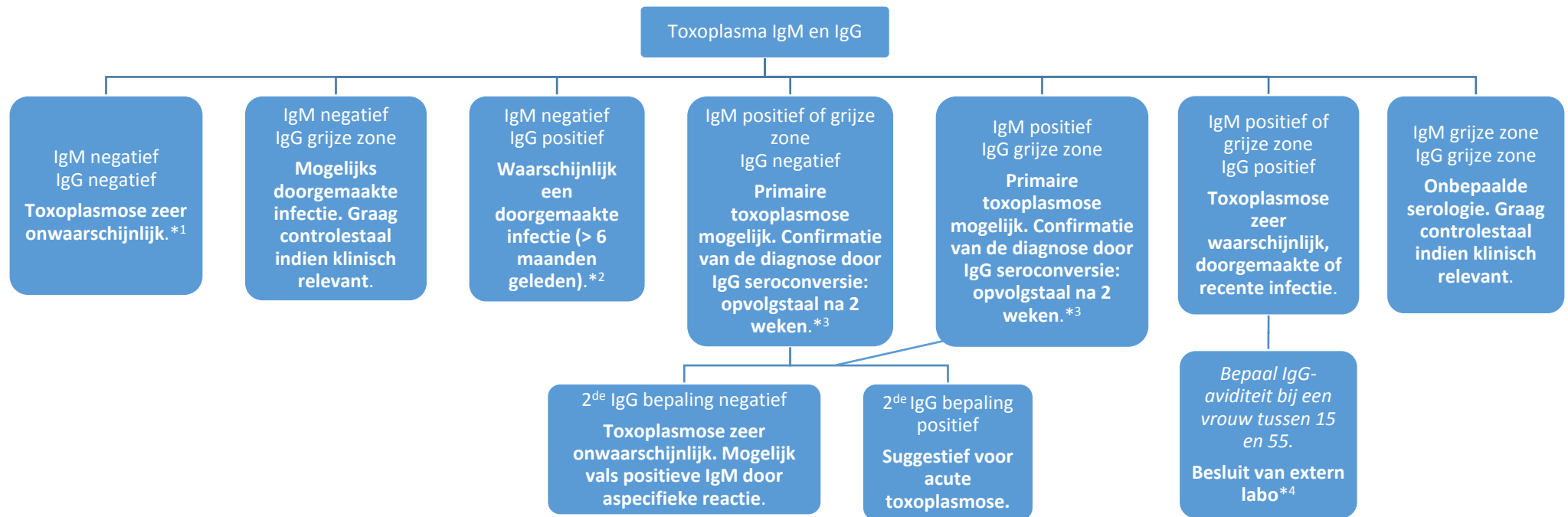
Wanneer een serumstaal positief is, is het opsporen van intrathecale antistofproductie de volgende stap in de diagnose van Lyme neuroborreliose. In Lier wordt daarvoor een CSV immunoblot gebruikt, maar deze wordt in een extern labo uitgevoerd. In het uitvoerend labo wordt dan ook standaard CXCL 13 in CSV bepaald. Net als bij de immunoblot op serum, zal ook voor CSV het uitvoerend lab de resultaten interpreteren en een besluit terugsturen aan het aanvragend labo. Dit besluit wordt vervolgens overgenomen en gerapporteerd. Aangezien PCR op CSV niet aangeraden wordt, is deze analyse niet opgenomen in de flowchart.

3) Algoritme voor gebruik bij articulaire manifestaties van de ziekte van Lyme(27–29,32)



Figuur 15 Stroomschema voor de diagnostiek van Lyme arthritis voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

Omdat PCR op synoviaal vocht een meerwaarde kan betekenen bij de diagnose van Lyme arthritis is deze test opgenomen in het stroomschema. De PCR wordt echter niet automatisch bij aangevraagd aangezien een positieve serologie en een compatibele kliniek in principe voldoende zijn om de diagnose van Lyme arthritis te stellen. Pas wanneer er twijfel bestaat over de diagnose, wordt een PCR op gewrichtsvocht aanbevolen.

f) *Toxoplasmose* (35–37,39,40,67–71)

Figuur 16 Stroomschema voor de diagnostiek van toxoplasmose voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

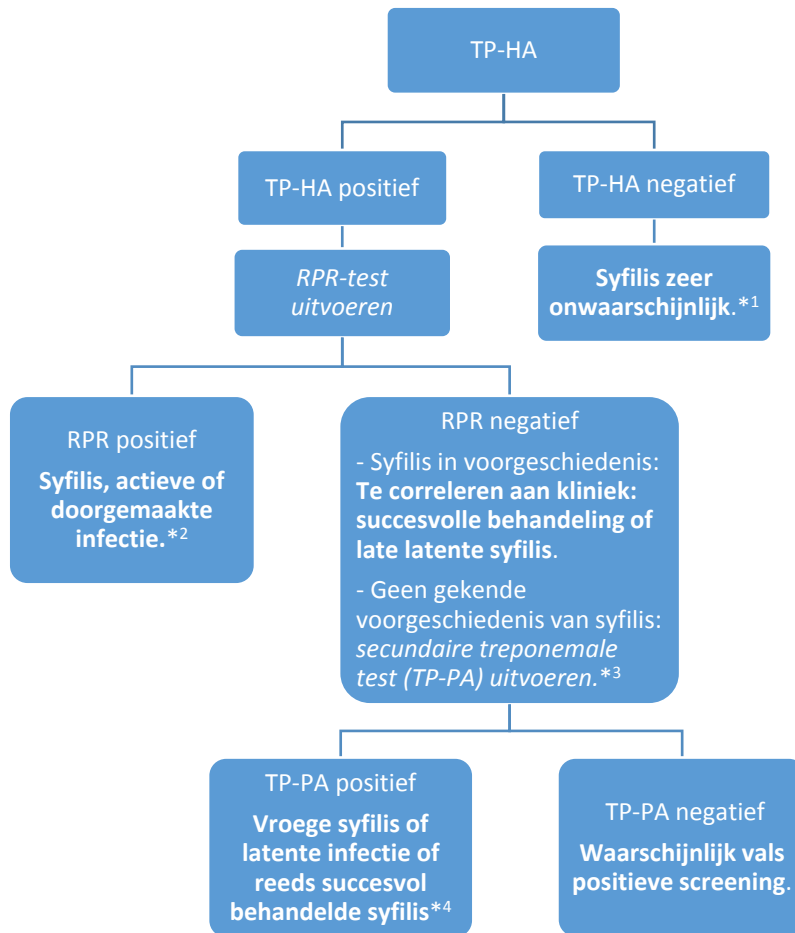
*¹ Als het staal minder dan een week na de start van de symptomen werd genomen en de serologie negatief is, maar er toch een sterk klinisch vermoeden aanwezig blijft, kan de antistofbepaling herhaald worden na 1-2 weken. Indien IgM en IgG dan nog steeds negatief zijn, is toxoplasmose zeer onwaarschijnlijk.

*² Bij een positieve toxoplasma IgG zal het LIS automatisch de leeftijd van de patiënt nagaan. Indien de patiënt jonger is dan 1 jaar heeft een positief toxoplasma IgG resultaat weinig diagnostische waarde, daarom zal er in dat geval volgende commentaar automatisch op het rapport verschijnen: "Bij kinderen < 1 jaar heeft toxoplasma IgG weinig betekenis wegens mogelijke transmissie van IgG van de moeder".

*³ Wanneer het staal vroeg in de infectie genomen wordt, is het mogelijk dat IgG-antistoffen nog niet gevormd zijn. Om een grotere zekerheid te hebben over de diagnose kan de IgG-bepaling later herhaald worden. Indien er na 2-3 weken nog geen IgG seroconversie heeft plaatsgevonden, was de IgM-test waarschijnlijk vals positief (hoewel dit slechts zelden voorkomt vb. bij reumafactor, antinucleaire antistoffen...).

*⁴ Wanneer zowel IgG als IgM positief zijn (of een limietwaarde voor IgM gemeten wordt) bij een vrouw in de vruchtbare leeftijd zal het het LIS automatisch een IgG-aviditeitsbepaling registreren. Deze bepaling gebeurt in een extern labo, het besluit dat dit lab terugstuurt naar het labo in Lier wordt rechtstreeks overgenomen en gerapporteerd.

g) Syfilis (17,44–47,72–75)



Figuur 17 Stroomschema voor de diagnostiek van syfilis voor gebruik in Heilig Hartziekenhuis Lier.

*1 Bij een negatieve treponemale test hoeft er geen verdere diagnostiek te gebeuren aangezien syfilis dan zeer onwaarschijnlijk is. Wanneer een patiënt zich zeer vroeg na de start van zijn symptomen presenteert, kan serologie nog vals negatief zijn. Bij een sterk klinisch vermoeden kan een nieuw staal genomen worden na een tweetal weken.

*2 Klinische evaluatie is nodig indien zowel TP-HA als RPR positief zijn (reeds een behandelde syfilis in het verleden? Risico op herinfectie?...). Therapie moet worden ingesteld indien de patiënt nog geen behandeling kreeg.

*3 Indien de patiënt een gekende voorgeschiedenis van syfilis heeft, zal een treponemale test steeds positief zijn. Een secundaire treponemale test is dan niet nuttig.

*4 Als er al een behandeling gegeven is, is er na een positieve secundaire treponemale test geen verdere opvolging nodig tenzij er kans op re-exposure is geweest. In dat geval dient de RPR-test na 2 tot 4 weken te worden herhaald. Indien er een infectierisico is en er nog geen behandeling werd ingesteld, moet therapie gestart worden. Het klinisch onderzoek bepaalt welke therapie nodig is (vermoeden van vroege primaire infectie of latente infectie).

Bij een vermoeden van neurosyfilis in H.-Hartziekenhuis Lier worden een CSV- en een serumstaal samen doorgestuurd naar een extern labo. Dit lab voert een TP-PA test op het serum uit en vervolgens ook op CSV wanneer het serum reactief is, ongeacht het RPR-resultaat (omdat een negatieve niet-treponemale test op serum neurosyfilis niet uitsluit).(47) Bij een positieve TP-PA test op CSV wordt ook een CSV-VDRL test uitgevoerd.(76)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. James K. Immunoserology of Infectious Diseases. Clin Microbiol Rev. 1990;3(2):132–52.
2. Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G. Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, Warnock DW, editors. Vol. 2. Washington DC: ASM Press; 2015:1436–1841.
3. Hepatitis B virus: Screening and diagnosis. UpToDate. Geraadpleegd op 28 februari 2018. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis>
4. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560–99.
5. Viral Hepatitis Serology Training: Hepatitis B. Centers for Disease Control and Prevention. Geraadpleegd op 13 oktober 2017. <https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/training/serology/training.htm>
6. Hepatitis B Foundation: Prevention and diagnosis. Hepatitis B Foundation. Geraadpleegd op 16 oktober 2017. <http://www.hepb.org/prevention-and-diagnosis/diagnosis/understanding-your-test-results/>
7. O'Shea RS. Hepatitis B. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2010. Geraadpleegd op 16 oktober 2017. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/hepatitis-B/>
8. Purdy MA. Hepatitis B virus S gene escape mutants. Asian J Transfus Sci. 2007;1(2):62–70.
9. Ho E, Deltenre P, Nkuize M, Delwaide J, Colle I, Michielsen P, et al. Coinfection of hepatitis B and hepatitis delta virus in Belgium: a multicenter BASL study. Prospective epidemiology and comparison with HBV mono-infection. J Med Virol. 2013;85(9):1513–7.
10. Viral Hepatitis Serology Training: Hepatitis C. Centers for Disease Control and Prevention. Geraadpleegd op 13 oktober 2017. <https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/training/serology/training.htm>
11. Diagnosis and evaluation of chronic hepatitis C infection. UpToDate. Geraadpleegd op 24 januari 2018. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-evaluation-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
12. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases & Infectious Diseases Society of America. Geraadpleegd op 30 januari 2018. <https://www.hcvguidelines.org/>
13. Hepatitis C: Testing Algorithm for Screening and Diagnosis. Mayo Clinic. Geraadpleegd op 30 januari 2018. https://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Testing_Algorithm_for_the_Screening_and_Diagnosis_of_Hepatitis_C.pdf
14. Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection. UpToDate. Geraadpleegd op 9 februari 2018. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-diagnosis-of-cytomegalovirus-infection>
15. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(10):1377–84.
16. CDC. Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. Interpretation of Laboratory Tests. Geraadpleegd op 18 maart 2018. <https://www.cdc.gov/cmv/clinical/lab-tests.html>
17. Leber AL. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 4th ed. Leber AL, editor. Washington DC: ASM Press; 2016. 1860–2098.
18. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. UpToDate. Geraadpleegd op 9 februari 2018. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-diagnostic-tests-for-cytomegalovirus-infection>
19. Cytomegalovirus (CMV) Antibodies, IgG, Serum. Mayo Clinic. Geraadpleegd op 9 februari 2018. <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/34970>
20. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: To screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013;13.
21. Hoge Gezondheidsraad. Advies van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9262. De problematiek van het cytomegalovirus bij de zwangere vrouw. 2015;1–20.
22. KCE. Synthese: Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? KCE rapport 248AS. 2015;
23. Infectious mononucleosis in adults and adolescents. UpToDate. Geraadpleegd op 23 februari 2018. <https://www.uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis-in-adults-and-adolescents>
24. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: Still challenging after 35 years. J Clin Microbiol. 2004;42(8):3381–7.
25. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol. 2012;1(1):31–43.
26. Epstein-Barr Virus (EBV) Antibody Profile, Serum. Mayo Clinic. Geraadpleegd op 23 februari 2018. <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/84421>
27. UpToDate. Diagnosis of Lyme disease. Geraadpleegd op 20 februari 2018. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-lyme-disease>
28. CBO. Richtlijn Lymeziekte. Utrecht: CBO; 2013.
29. Wormser G, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006;43(9):1089–134.
30. Lyme disease, diagnosis & treatment. Mayo Clinic. Geraadpleegd op 19 februari 2018.

31. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lyme-disease/diagnosis-treatment/drc-20374655>
BioMérieux. VIDAS® Lyme panel. Overview. Geraadpleegd op 16 april 2018. <http://www.biomerieux-diagnostics.com/vidasr-lyme-panel>
32. Lyme disease, diagnosis & testing. Two-step Laboratory Testing Process. Centers for Disease Control and Prevention. Geraadpleegd op 19 februari 2018.
<https://www.cdc.gov/lyme/diagnostictesting/labtest/twostep/index.html>
33. Nervous system Lyme Disease. UpToDate. Geraadpleegd op 14 april 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/nervous-system-lyme-disease>
34. Kowarik MC, Cepok S, Sellner J, Grummel V, Weber MS, Korn T, et al. CXCL13 is the major determinant for B cell recruitment to the CSF during neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:93.
35. Diagnostic testing for toxoplasmosis infection. UpToDate. Geraadpleegd op 25 februari 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-testing-for-toxoplasmosis-infection>
36. Toxoplasmosis and pregnancy. UpToDate. Geraadpleegd op 25 februari 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-and-pregnancy>
37. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264–96.
38. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F. Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: Implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(11):687–93.
39. Toxoplasmosis in immunocompetent hosts. UpToDate. Geraadpleegd op 25 februari 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-in-immunocompetent-hosts>
40. Congenital toxoplasmosis: Clinical features and diagnosis. UpToDate. Geraadpleegd op 27 februari 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-clinical-features-and-diagnosis>
41. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Am Acad Pediatr*. 2017;139(2).
42. WIV-ISP. Referentiecentra: Congenital infections: Toxoplasma, rubella, cytomegalovirus and parvovirus B19. Geraadpleegd op 16 april 2018. https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/congenital_infections/default.aspx
43. Syphilis: Screening and diagnostic testing. UpToDate. Geraadpleegd op 26 februari 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/syphilis-screening-and-diagnostic-testing>
44. Test ID: TPPA, Syphilis Antibody by TP-PA, Serum. Mayo Clinic. Geraadpleegd op 23 januari 2018.
<https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/61480>
45. Hoover K, Park I. Reverse Sequence Syphilis Screening: Frequently Asked Questions. An Overview by CDC. Webinar. 2011.
46. Syphilis Treatment and Care. Centers for Disease Control and Prevention. Geraadpleegd op 18 februari 2018. <https://www.cdc.gov/std/syphilis/treatment.htm>
47. Henao-Martinez AF. Diagnostic tests for syphilis. New tests and new algorithms. *Neurol Clin Pr*. 2014;4(2):114–22.
48. CDC. Discordant Results from Reverse Sequence Syphilis Screening --- Five Laboratories, United States, 2006--2010. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(5):133–7.
49. Neurosyphilis. UpToDate. Geraadpleegd op 15 april 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis>
50. Flowcharts serologie UZ Leuven. LAG Leuven.
51. Laboratorium AZ Sint-Lucas Gent. Klinisch validatie van infectieuze serologie. 2016.
52. Abbott. HBsAg Qualitative II Package insert. 2013.
53. Abbott. Anti-HBs Package insert. 2016.
54. Abbott. Anti-HBc II Package insert. 2015.
55. Hepatitis C Virus diagnose. Lab Imelda Bonheiden.
56. Page K, Osburn W, Evans J, Hahn JA, Lum P, Asher A, et al. Frequent longitudinal sampling of hepatitis c virus infection in injection drug users reveals intermittently detectable viremia and reinfection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):405–13.
57. Abbott. Anti-HCV Package insert. 2014.
58. Nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen - Hfst.V - Speciale technische geneeskundige verstrekkingen Art. 24bis. 2017.
59. Laboratoriumdiagnostiek CMV congenitaal perinataal. Lab Imelda Bonheiden.
60. Abbott. CMV IgM Package insert. 2015.
61. Abbott. CMV IgG Package insert. 2015.
62. BioMérieux. Vidas® CMV IgG Avidity II Package insert. 2014.
63. Abbott. EBV EBNA-I IgG Package insert. 2013.
64. Abbott. EBV VCA IgM Package insert. 2015.
65. Abbott. EBV VCA IgG Package insert. 2015.
66. BioMérieux. VIDAS® Lyme IgM - VIDAS® Lyme IgG. 2017.
67. Parasites - Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). Centers for Disease Control and Prevention. Geraadpleegd op 26 februari 2018. <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/diagnosis.html>

68. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern: Toxoplasmosis, Laboratory Diagnosis. Centers for Disease Control and Prevention. Geraadpleegd op 25 februari 2018. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/dx.html>
69. Abbott. Toxo IgM Package insert. 2014.
70. Abbott. Toxo IgG Package insert. 2014.
71. Laboratoriumdiagnostiek Toxoplasma gondii congenitaal perinataal. Lab Imelda Bonheiden.
72. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Vol. 59, MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2010. 1-110.
73. Tong ML, Lin LR, Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1116–24.
74. BD. BD Macro-Vue™ RPR Card Tests Package insert. 2015.
75. Abbott. Syphilis TP Package insert. 2015.
76. ITG. Instituut voor Tropische Geneeskunde: analyses. Confirmatie van neurosyfilis, congenitale syfilis of syfilitische ulcers. Geraadpleegd op 15 april 2018. <http://labo.itg.be/analyses/hivsoa-confirmatie-van-syfilis-door-middel-van-real-time-pcr-enof-igm-detectie.aspx>

To do/ACTIONS

- 1) De verdere standaardisatie van de validatie en rapportering van resultaten van infectieuze serologie zal gebeuren door het implementeren van de flowcharts in de praktijk van het laboratorium van het Heilig Hartziekenhuis Lier.
- 2) Op dit moment gebeurt er bij elke aanvraag voor EBV-serologie in Lier een Paul-Bunnell test. Aangezien tests voor detectie van heterofiele antistoffen een zeer beperkte sensitiviteit en specificiteit hebben en dus een geringe diagnostische meerwaarde leveren, moet deze test in de toekomst niet meer standaard uitgevoerd worden. De automatische registratie van de Paul-Bunnell test bij een aanvraag voor EBV serologie moet dus geannuleerd worden.
- 3) Wanneer er een aanvraag voor syfilis serologie in het labo komt, worden steeds een TP-HA en een RPR test tegelijk uitgevoerd. Deze CAT toont aan dat een RPR test slechts nodig is in geval van een positieve TP-HA. De automatische registratie van de 2 testen tegelijk moet dus geannuleerd worden.
- 4) Er zijn heel wat bijaanvragen, commentaren, besluiten, pop-ups... die naar aanleiding van de stroomschema's moeten geïmplementeerd worden in het LIS. Sommige bijaanvragen en commentaren moeten geautomatiseerd worden.
- 5) Aangezien in deze CAT de recente guidelines voor de diagnostiek van verschillende infectieziekten in detail bekeken werden, kan deze informatie doorgetrokken worden naar de labogids.
- 6) Op vraag van de pediaters uit het H.-Hartziekenhuis zal de diagnostiek van congenitale toxoplasmose nog verder in detail bekeken worden. Er is een overleg gepland om samen de huidige richtlijnen te bekijken en een methode voor de aanpak in het ziekenhuis op te stellen.