

CAT Mycobacteriële diagnostiek

Kwaliteitsindicatoren
Klinisch relevantie van geïsoleerde NTM species uit respiratoire stalen
2015-2018

Inhoud

1. Kwaliteitsmonitoring mycobacteriële diagnostiek:
KPI's + data GZA periode 2015-2018
2. Klinische relevantie isolatie niet-tuberculeuze Mycobacteriën (NTM)
respiratoire stalen GZA periode 2015-2018

Deel I: kwaliteitsmonitoring mycobacteriële diagnostiek

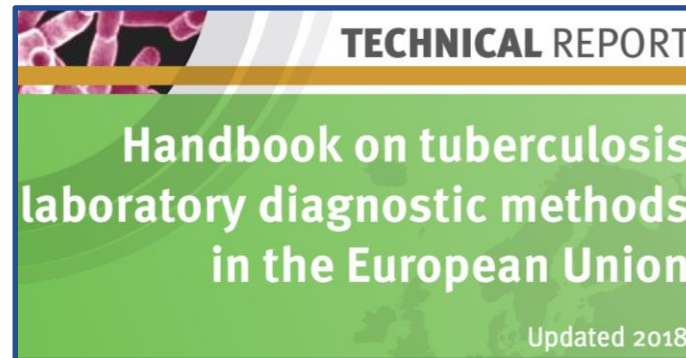


Medische laboratoria
Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie



KPI's = Key Performance Indicators

Deel I: kwaliteitsmonitoring mycobacteriële diagnostiek



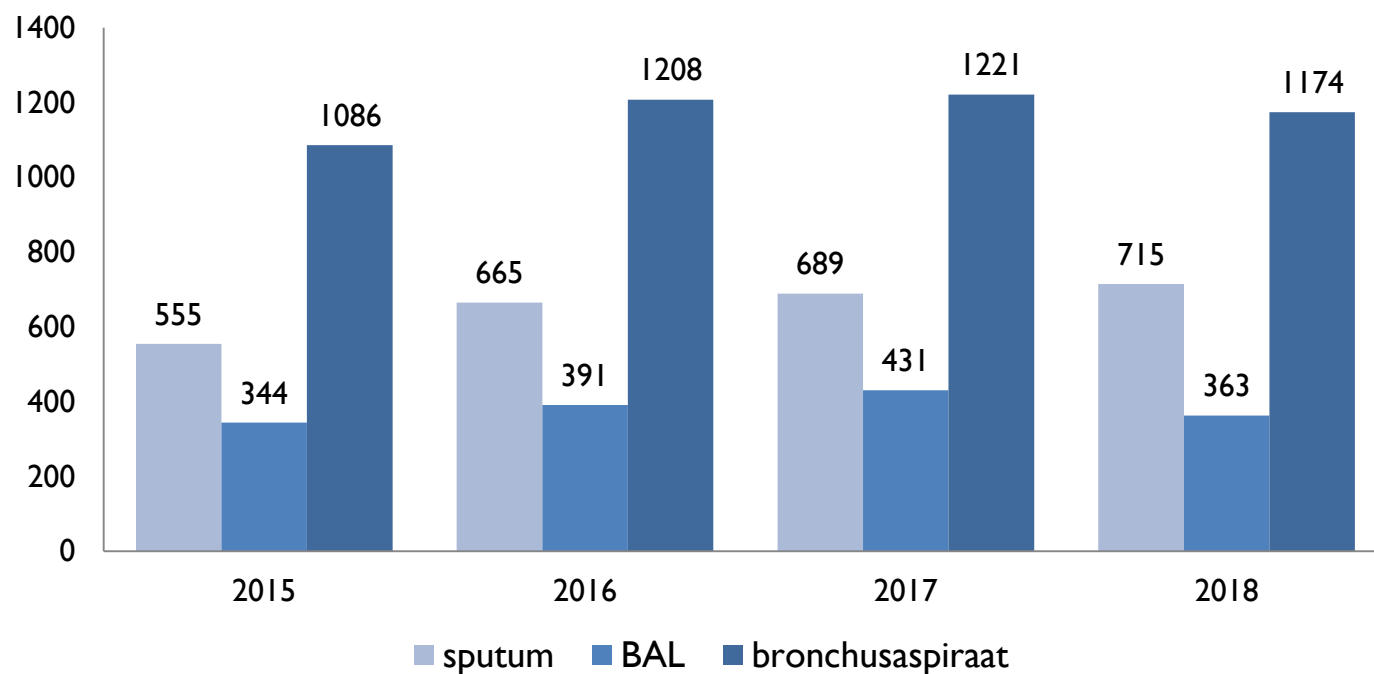
INT J TUBERC LUNG DIS 12(9):1015-1020
© 2008 The Union

Monitoring the performance of mycobacteriology laboratories:
a proposal for standardized indicators

KPI's mycobacteriële diagnostiek

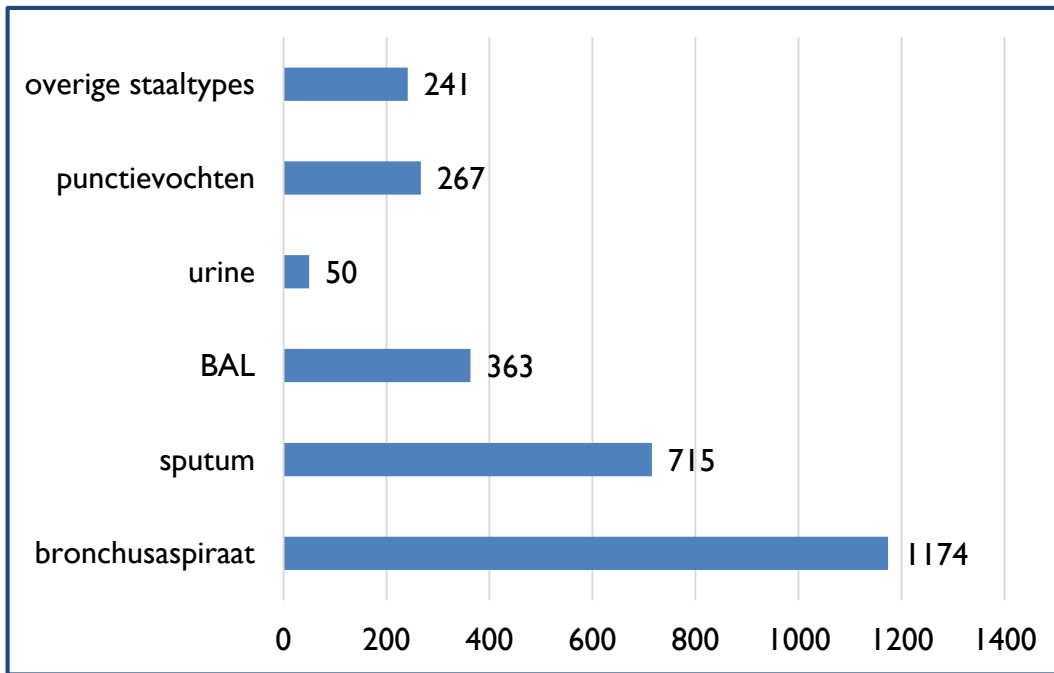
KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

KPI I: aantal aanvragen respiratoire stalen 2015-2018

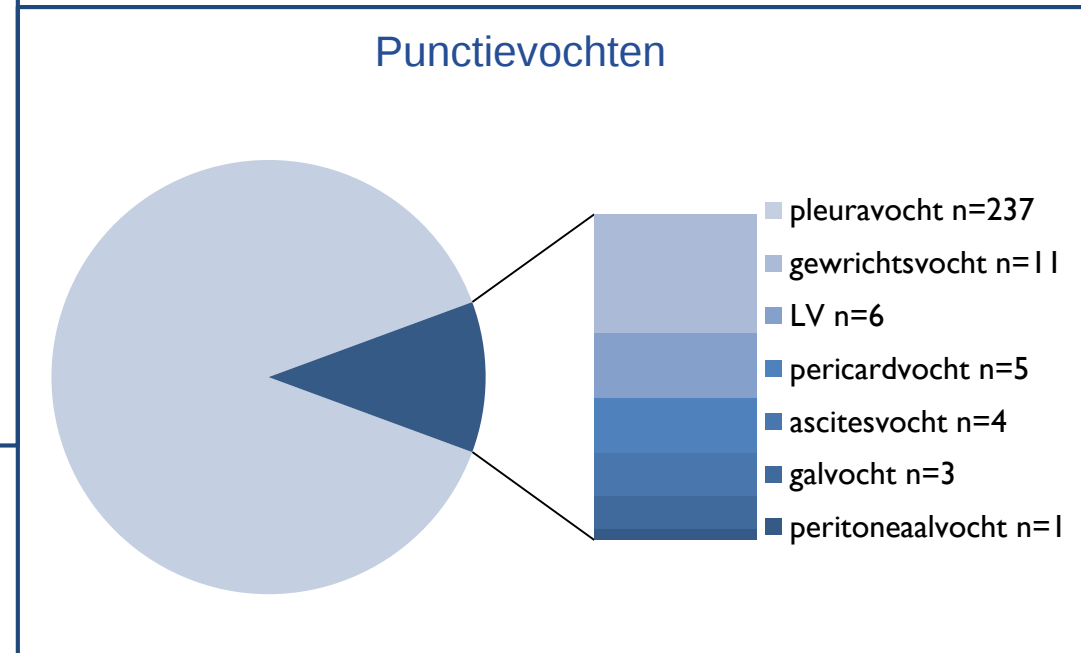


→ Bronchusaspiraate >> sputum > BAL
→ Weinig variatie 2015-2018

KPI I: aantal aanvragen 2018



2810 aanvragen mycobacteriële kweek
80% op respiratoire stalen



KPI's (2018)	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 3	LABO 4
Aantal mycobacteriële stalen	2810	1086	552	1086	3636

KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

KPI 2: auramine kleuring respiratoire stalen 2015-2018

		Aantal auramine kleuringen	Auramine positief		Auramine negatief	
2015	Respiratoir	1985	48	(2,4%)	1937	(97,6%)
	Bronchusaspiraats	1086	14	(1,3%)	1072	(98,7%)
	Sputum	555	27	(4,9%)	528	(95,1%)
	BAL	344	7	(2,0%)	337	(98,0%)
2016	Respiratoir	2267	73	(3,2%)	2194	(96,8%)
	Bronchusaspiraats	1208	13	(1,1%)	1195	(98,9%)
	Sputum	668	46	(6,9%)	622	(93,1%)
	BAL	391	14	(3,6%)	377	(96,4%)
2017	Respiratoir	2396	48	(2,0%)	2348	(98,0%)
	Bronchusaspiraats	1224	8	(0,6%)	1170	(99,4%)
	Sputum	737	32	(4,3%)	705	(95,7%)
	BAL	435	8	(1,8%)	427	(98,2%)
2018	Respiratoir	2345	40	(1,7%)	2305	(98,3%)
	Bronchusaspiraats	1177	7	(0,6%)	1170	(99,6%)
	Sputum	784	25	(3,2%)	759	(96,8%)
	BAL	384	8	(2,1%)	376	(97,9%)
Totaal	Respiratoir	8993	209	(2,3%)	8784	(97,7%)
	Bronchusaspiraats	4695	42	(0,9%)	4653	(99,1%)
	Sputum	2744	130	(4,7%)	2614	(95,3%)
	BAL	1554	37	(2,4%)	1517	(97,6%)

→ Stabiel 2015-2018

→ Respiratoir 2,3% positief

KPI 2: auramine kleuring alle staaltypes 2018

	Auramine positief		Auramine negatief	
Respiratoir totaal	40	(1,7%)	2305	(98,3%)
Bronchusaspiraats	7	(0,6%)	1170	(99,6%)
Sputum	25	(3,2%)	759	(96,8%)
BAL	8	(2,1%)	376	(97,9%)
Urine	0	(0%)	50	(100%)
Punctievocht	1	(0,4%)	266	(99,6%)
Overige	0	(0%)	241	(100%)
Totaal 2018	41	(1,4%)	2862	(98,6%)

KPI 2: auramine kleuring alle staaltypes 2018

	Auramine positief		Auramine negatief	
Respiratoir totaal	40	(1,7%)	2305	(98,3%)
Bronchusaspiraats	7	(0,6%)	1170	(99,6%)
Sputum	25	(3,2%)	759	(96,8%)
BAL	8	(2,1%)	376	(97,9%)
Urine	0	(0%)	50	(100%)
Punctievocht	1	(0,4%)	266	(99,6%)
Overige	0	(0%)	241	(100%)
Totaal 2018	41	(1,4%)	2862	(98,6%)

- Kans op positieve auramine grootst bij sputumstalen*
- Sensitiviteit auramine BAL > Bronchusaspiraats voor TBC
- Sensitiviteit auramine geïnduceerd sputum bij vermoeden sputum negatieve TBC gelijkaardig aan deze van BAL

Bron: Bodal et al. (2015)

Bron: Prakash et al. (2016)

KPI 2: auramine kleuring alle staaltypes 2018

	Auramine positief		Auramine negatief	
Respiratoir totaal	40	(1,7%)	2305	(98,3%)
Bronchusaspiraats	7	(0,6%)	1170	(99,6%)
Sputum	25	(3,2%)	759	(96,8%)
BAL	8	(2,1%)	376	(97,9%)
Urine	0	(0%)	50	(100%)
Punctievocht	1	(0,4%)	266	(99,6%)
Overige	0	(0%)	241	(100%)
Totaal 2018	41	(1,4%)	2862	(98,6%)

- Kans op positieve auramine grootst bij sputumstalen*
- Sensitiviteit auramine BAL > Bronchusaspiraats voor TBC
Bron: Bodal et al. (2015)
- Sensitiviteit auramine geïnduceerd sputum bij vermoeden sputum negatieve TBC gelijkaardig aan deze van BAL

Bron: Prakash et al. (2016)



KPI Aantal en % positieve auramine	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 4
2018	41 (1,4%)	22 (2,0%)	8 (1,5%)	132 (3,6%)

KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

KPI 3: sensitiviteit auramine kleuring correlatie met kweek alle staaltypes 2018

	Positieve kweek voor MTC			Positieve kweek voor NTM		
	Aantal	Auramine positief	Auramine negatief	Aantal	Auramine positief	Auramine negatief
Respiratoir totaal	41	30 (73,2%)	11 (26,8%)	42	1 (2,4%)	41 (97,6%)
Bronchusaspiraats	10	7 (70,0%)	3 (30,0%)	28	0	28 (100%)
Sputum	21	15 (71,4%)	6 (28,6%)	11	1 (9,1%)	10 (90,9%)
BAL	10	8 (80,0%)	2 (20,0%)	3	0	3 (100%)
Urine	0	n.v.t.	n.v.t.	0	n.v.t.	n.v.t.
Punctievocht	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0	n.v.t.	n.v.t.
Overige	8	0	8 (100%)	0	n.v.t.	n.v.t.
Totaal 2018	55	31 (56,4%)	24 (43,6%)	42	1 (2,4%)	41 (97,6%)

→ Sensitiviteit auramine kleuring voor MTC = 56,4% (richtwaarde 30% – 70%)

→ Sensitiviteit auramine kleuring voor NTM = 2,4% → te laag?

KPI 3: sensitiviteit auramine kleuring correlatie met kweek respiratoire stalen 2015-2018

→ Sensitiviteit auramine NTM = 2,4% → te laag?

Debrunner, Salfinger, Brändli en von Graevenitz (1992)

→ Klinisch relevante isolatie: 44% auramine positief

→ Contaminatie 2% positief

KPI 3: sensitiviteit auramine kleuring correlatie met kweek respiratoire stalen 2015-2018

→ Sensitiviteit auramine NTM = 2,4% → te laag?

Debrunner, Salfinger, Brändli en von Graevenitz (1992)

→ Klinisch relevante isolatie: 44% auramine positief

→ Contaminatie 2% positief

GZA sensitiviteit auramine kleuring NTM in functie van klinische relevantie:

NTM species	Klinische relevantie volgens ATS/IDSA	Positieve auramine bij aanwezigheid ATS/IDSA longziekte	Positieve auramine bij afwezigheid ATS/IDSA longziekte
<i>M. avium</i> complex	17/70	7/17 (41%)	1/53 (2%)
<i>M. avium</i>	11/42	5/11 (45%)	1/31
<i>M. intracellulare</i>	1/13	1/1 (100%)	0/12
<i>M. chimaera</i>	5/16	1/5 (20%)	0/11
<i>M. kansasii</i>	2/10	2/2 (100%)	0/8
<i>M. xenopii</i>	4/8	4/4 (100%)	0/4
		13/23 (57%)	1/65 (2%)

→ Klinisch relevante isolatie: 57% positief!

→ Niet relevant: 2% positief

KPI 3: sensitiviteit auramine kleuring correlatie met kweek respiratoire stalen 2015-2018

→ Sensitiviteit auramine NTM = 2,4% → te laag?

Debrunner, Salfinger, Brändli en von Graevenitz (1992)

→ Klinisch relevante isolatie: 44% auramine positief

→ Contaminatie 2% positief

GZA sensitiviteit auramine kleuring NTM in functie van klinische relevantie:

NTM species	Klinische relevantie volgens ATS/IDSA	Positieve auramine bij aanwezigheid ATS/IDSA longziekte	Positieve auramine bij afwezigheid ATS/IDSA longziekte
<i>M. avium</i> complex	17/70	7/17 (41%)	1/53 (2%)
<i>M. avium</i>	11/42	5/11 (45%)	1/31
<i>M. intracellulare</i>	1/13	1/1 (100%)	0/12
<i>M. chimaera</i>	5/16	1/5 (20%)	0/11
<i>M. kansasii</i>	2/10	2/2 (100%)	0/8
<i>M. xenopii</i>	4/8	4/4 (100%)	0/4
		13/23 (57%)	1/65 (2%)

→ Klinisch relevante isolatie: 57% positief!

→ Niet relevant: 2% positief

+ Sensitiviteit auramine MTC > NTM

→ +/- 10⁴ mycobacteriën /mL staal nodig voor positieve auramine

→ Rapid growing NTM auramine 'variabel'

KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

KPI 4: specificiteit auramine kleuring correlatie met kweek alle staaltypes 2018

	Positieve auramine Kweek positief	Positieve auramine Kweek positief of negatief	Specificiteit
Respiratoir totaal	30	31*	96,8%
Bronchusaspiraats	7	7	100%
Sputum	15	16	93,8%
BAL	8	8	100%
Urine	0	0	n.v.t.
Punctievocht	1	1	100%
Overige	0	0	n.v.t.
Totaal 2018	31	32	96,9%

→ Specificiteit van auramine kleuring 96,7%

*1 sputumstaal met positieve auramine en negatieve kweek: patiënt onder therapie

→ Specificiteit van 100%

Kwaliteitsmonitoring mycobacteriële kweek

- Richtlijn: gebruik combinatie vaste + vloeibare bodems
 - Lichte stijging gevoeligheid (+- 4%)
 - Visualisatie kolonie morfologie
 - I.g.v. contaminatie MGIT
 - Meerdere kiemen
- GZA enkel vloeibaar kweekmedium: BD BACTEC MGIT 960 systeem
 - Geen L3
 - MGIT positief → Sciensano voor ID (PCR), AB (PCR, MIC)
→ Waarschijnlijk iets lagere gevoeligheid
- Sciensano: meeste labo's zonder L3 enkel vloeibaar medium

KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

KPI 5, 6 en 7: mycobacteriële kweek alle staaltypes 2018

	Aantal kweken	Positieve kweken	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex	Niet-tuberculeuze Mycobacteriën
Respiratoir	2252	83 (3,7%)	41 (49,4%)	42 (50,6%)
Bronchusaspiraats	1174	38 (3,2%)	10 (26,3%)	28 (73,7%)
Sputum	715	32 (4,5%)	21 (65,6%)	11 (24,4%)
BAL	363	13 (3,6%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)
Urine	50	0	0	0
Punctievochten	267	6 (2,2%)	6 (100%)	0
Overige staaltypes	241	8 (3,3%)	8 (100%)	0
Totaal 2018	2810	97 (3,5%)	55 (56,7%)	42 (43,3%)

- 3,5% van alle mycobacteriële kweken positief in 2018
- Alle staaltypes aantal MTC isolaten > aantal NTM isolaten
- Respiratoir aantal NTM isolaten = aantal MTC isolaten

Geen rekening gehouden met meerdere positieve stalen per patiënt!



KPI 5, 6 en 7: mycobacteriële kweek alle staaltypes 2018

KPI 5: aantal en % positieve kweeken	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 3	LABO 4
2018	97 (3,5%)	46 (4,2%)	16 (2,9%)	47 (4,3%)	214 (5,9%)

KPI 6: aantal en % positieve MTC kweeken	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 3	LABO 4
2018	55 (2,0%)	37 (3,4%)	9 (1,6%)	17 (1,6%)	171 (4,7%)

KPI 7: aantal en % positieve NTM kweeken	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 3	LABO 4
2018	42 (1,5%)	9 (0,8%)	7 (1,3%)	30 (2,8%)	43 (1,2%)

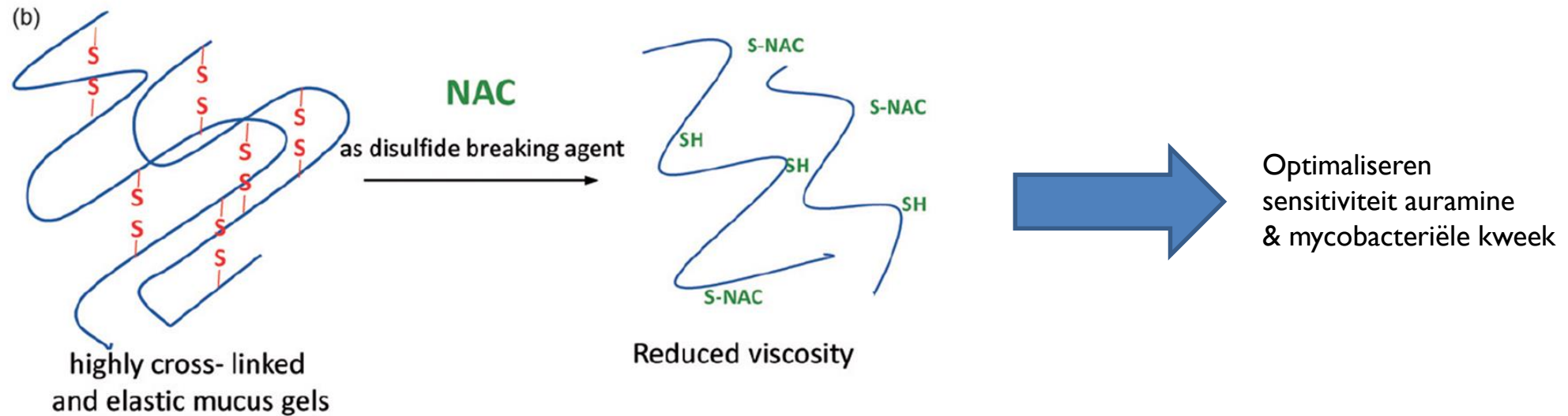
KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

Kwaliteitsmonitoring staalvoorbehandeling: bacteriële contaminatiegraad

Niet-steriel staal voor mycobacteriële kweek = voorbehandelen:

- 1) Vervloeiing van muceuze stalen
→ Vrijmaken van mycobacteriën: N-acetyl-L-cysteïne (NALC)

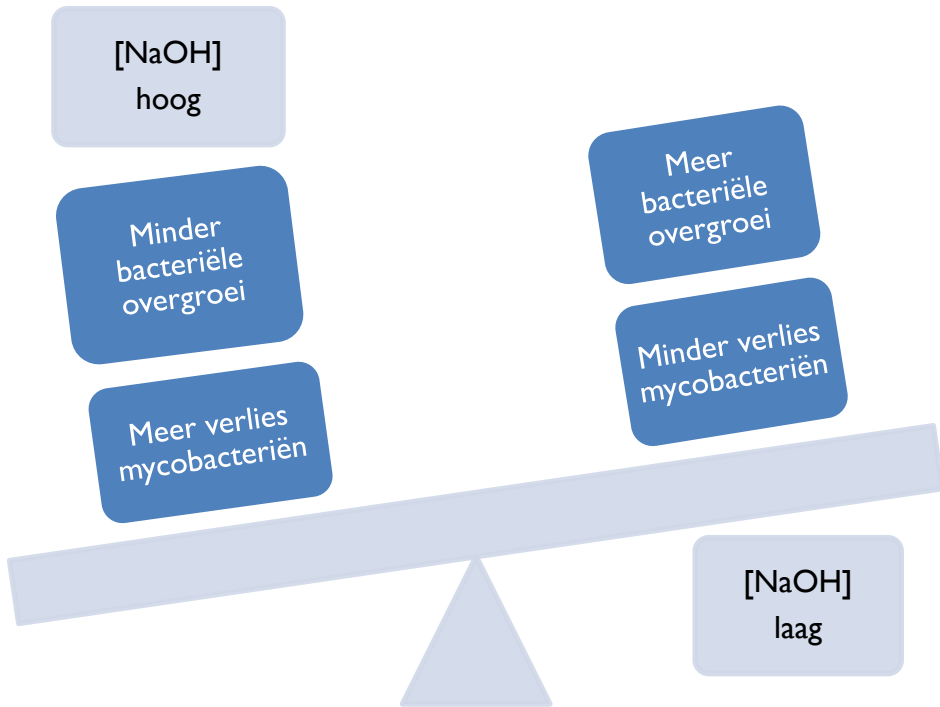


Bron: Aldini et al. (2018)

- 2) Homogeniseren
→ Gelijmatig verdelen van mycobacteriën
- 3) Concentreren van mycobacteriën
Koud centrifugeren, 3000x g, 15 min

Kwaliteitsmonitoring staalvoorbehandeling: bacteriële contaminatiegraad

Juiste balans [NaOH] = cruciaal



Niet-steriel staal = voorbehandelen

4) Bacteriële decontaminatie:

Niet-steriele stalen = gecontamineerd met commensale flora, bacteriële pathogenen

In praktijk: gebruik NaOH

→ doodt 'gewone' bacteriën sneller dan mycobacteriën

→ Cave bij langdurige blootstelling/te sterke concentratie: ook verlies mycobacteriën

Kwaliteitsmonitoring staalvoorbehandeling: bacteriële contaminatiegraad

KPI	Berekening	Richtwaarde
Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%

Bacteriële contaminatiegraad

~ kwaliteitsmonitoring staalvoorbereiding

Te hoog → te zwakke decontaminatie → verlies mycobacteriële opbrengst

Te laag → te sterke decontaminatie → verlies mycobacteriële opbrengst

Cave: echter ook beïnvloed door pre-analytische factoren!

= alle acties voordat staal in labo toekomt:

- Staalafname
- Staalbewaring
- staaltransport

KPI 8: bacteriële contaminatiegraad

		Aantal MGIT's	Aantal VP MGIT's	Bacteriële contaminatiegraad
2015	Bronchusaspiraats	1086	116	10,7%
	Sputum	555	146	26,3%
	BAL	344	16	4,7%
	Totaal Respiratoir	1985	278	14,0%
2016	Bronchusaspiraats	1208	94	7,8%
	Sputum	665	117	17,6%
	BAL	391	8	2,1%
	Totaal respiratoir	2264	219	9,7%
2017	Bronchusaspiraats	1221	59	4,8%
	Sputum	689	108	15,7%
	BAL	431	6	1,4%
	Totaal respiratoir	2341	173	7,4%
2018	Bronchusaspiraats	1174	103	8,8%
	Sputum	715	135	18,9%
	BAL	363	11	3,0%
	Totaal Respiratoir	2252	249	11,1%

Bacteriële contaminatiegraad in GZA:

→ 2018: 11,1% = te hoog!!

→ Bacteriële overgroei sputumstalen!

Mycobacteriële diagnostiek: bacteriële contaminatiegraad pre-analytische aandachtspunten



Concreet:

- 1) Stalen zo snel mogelijk opsturen naar labo
- 2) Indien dit praktisch niet haalbaar is:
Onmiddellijk gekoeld bewaren (koelkast, niet invriezen!)
Uitzondering: CSV bewaring op kamertemperatuur

Sputum thuis gecollecteerd = niet bruikbaar voor mycobacteriële kweek



KPI 8: bacteriële contaminatiegraad

	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 3	LABO 4
Gebruikte media	MGIT	MGIT + LJ	MGIT + LJ	MGIT + LJ	MGIT + LJ
decontaminatieprocedure	NALC-NaOH 2%	NALC-NaOH 2% (Mycoprep)	NALC-NaOH 2%	NALC-NaOH 2% (Mycoprep)	NALC-NaOH 2%

KPI bacteriele contaminatiegraad	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 3	LABO 4
2018	11,1%	0,9%	4,5% (MGIT) 6,2% (LJ) Totaal 10,7%	2,5%	2,2% (MGIT+LJ zelfde staal)

→ BILULU cijfers moeilijk te vergelijken owv verschillende definitie contaminatie

KPI 8: bacteriële contaminatiegraad

GZA te hoge contaminatiegraad!

- Acties: optimalisatie pre-analytische factoren
- Overleg met clinici
 - Strikte monitoring
 - Evt. aanpassing decontaminatieprocedure

KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

ORIGINAL ARTICLE

Pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* Following the Opening of a Newly Constructed Hospital at a Chicago Medical Center

Kavitha Prabaker, MD;¹ Chethra Muthiah, MD;² Mary K. Hayden, MD;³ Robert A. Weinstein, MD;^{3,4} Jyothirmai Cheerala, MT(ASCP);³ Mary L. Scorza, MT(ASCP);³ John Segreti, MD;³ Mary A. Lavin, RN, MJ, CIC;⁵ Barbara A. Schmitt, RN;³ Sharon F. Welbel, MD;⁴ Kathleen G. Beavis, MD;⁶ Gordon M. Trenholme, MD³

125

© IWA Publishing 2015 Journal of Water and Health | 13.1 | 2015

Nosocomial pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* associated with a hospital's water supply contamination: a case series of 135 patients

Marija Zlojtro, Mateja Jankovic, Miroslav Samarzija, Ljiljana Zmak, Vera Katalinic Jankovic, Mihaela Obrovac, Igor Zlojtro and Marko Jakopovic

In GZA: *M. gordonae*

42 isolaten bij 42 patiënten

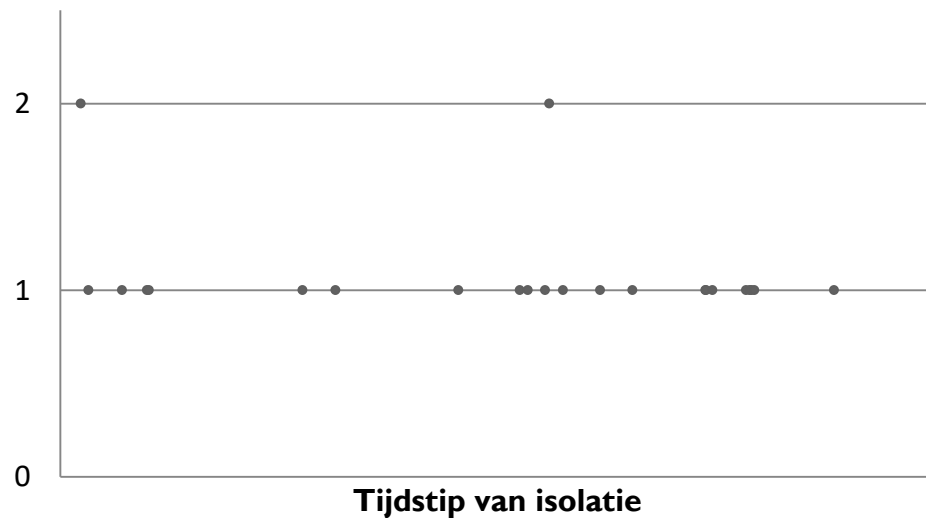
= 21% van totaal aantal NTM isolaten

Belgisch gemiddelde 2018 = 21% van totaal aantal NTM isolaten



KPI Aantal en % totaal positieve NTM kweken	GZA	LABO 1	LABO 2	LABO 3
2018	8 (19%)	0	1 (14,3%)	5 (16,7%)
Periode 2015-2018	42 (21%)	1 (2%)	14 (25%)	22 (24%)

Aantal *M. gordonae* isolaten
per dag



In GZA: *M. gordonae*

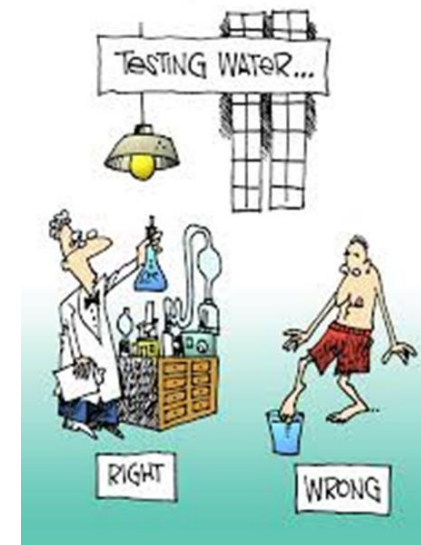
→ Geclusterd voorkomen in de tijd

→ 2x dubbele isolatie op zelfde dag via bronchoscope

Voorgestelde actie:

Gedurende 1 jaar zullen alle bronchoscopenwasmachines tijdens de 3 maandelijkse steriliteitscontrole gescreend worden op de aanwezigheid van *M. gordonae*

KPI 9: monitoring *M. gordonae*

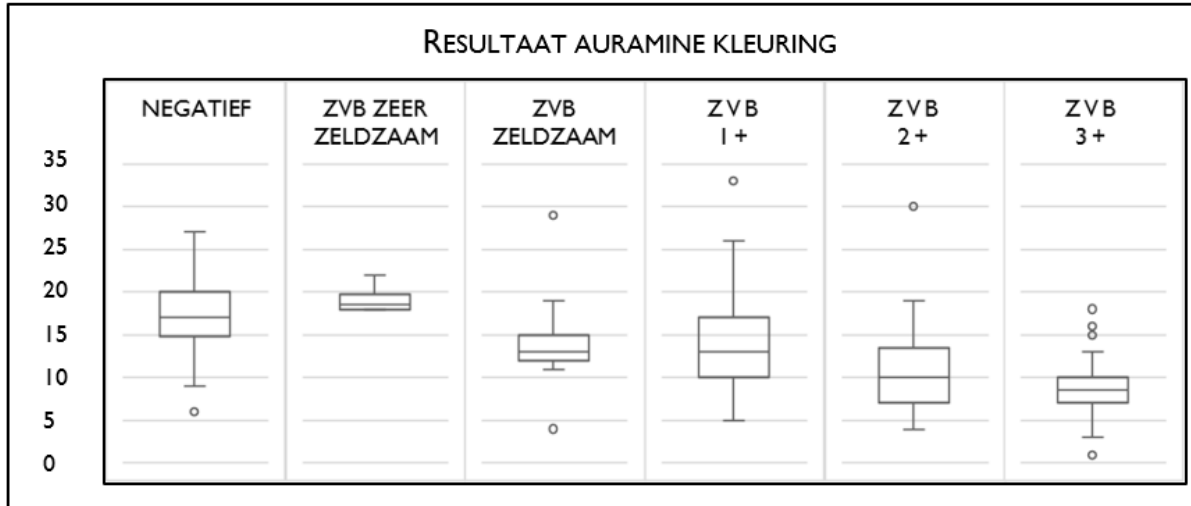


KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

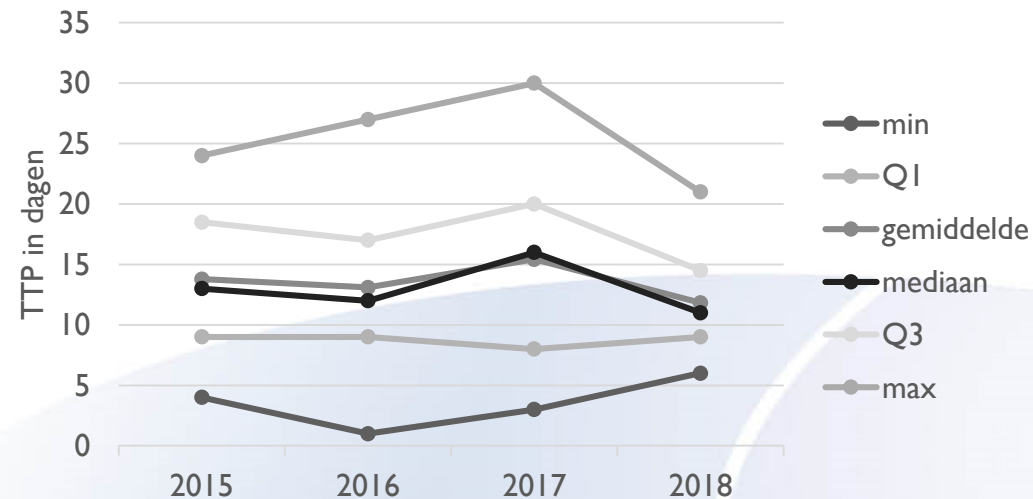
KPI 10: Time-To-Positivity (TTP) MTC respiratoire stalen 2015-2018

Figuur 7: Gemiddelde tijd tot detectie (dagen) van *Mycobacterium tuberculosis* complex in functie van het resultaat van de auramine kleuring in respiratoire stalen gedurende 2015-2018 in GZA



Aantal zuurvaste bacillen in auramine ~ snelheid van detectie

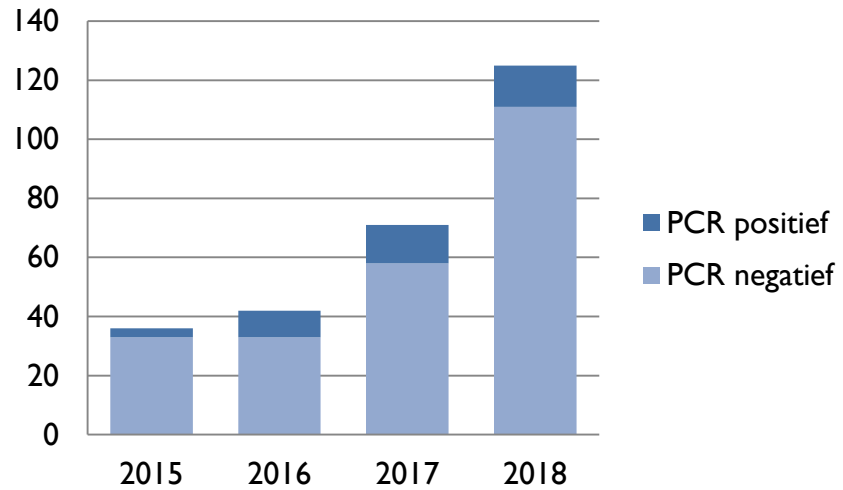
Gemiddelde snelheid van detectie MTC op BACTEC systeem



KPI's mycobacteriële diagnostiek

KPI	Berekening	Richtwaarde ¹
1 Aantal mycobacteriële stalen	n.v.t.	n.v.t.
2 Aantal en percentage positieve auramine kleuringen	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal auramine kleuringen	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
3 Correlatie positieve auramine met positieve kweek = Sensitiviteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor MTC Aantal positieve auramine kleuringen / Totaal aantal kweken positief voor NTM	MTC: 30-70% MTC > NTM
4 Correlatie kweek met positieve auramine = Specificiteit van auramine kleuring	Aantal positieve auramine kleuringen met positieve kweek voor MTC + NTM / Totaal aantal kweken met positieve auramine kleuring (ongeacht kweekresultaat)	90-98%
5 Aantal en percentage positieve mycobacteriële kweken	Aantal positieve mycobacteriële kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
6 Aantal en percentage <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex kweken	Aantal positieve MTC kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
7 Aantal en percentage positieve atypische mycobacteriële of NTM kweken	Aantal positieve NTM kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
8 Bacteriële contaminatiegraad	Aantal gecontamineerde kweken / Totaal aantal ingezette mycobacteriële kweken	5-10%
9 Aantal en percentage <i>M. gordonae</i> isolaten	Aantal positieve <i>M. gordonae</i> kweken / Totaal aantal culturen positief voor NTM	Labo specifiek
10 Gemiddelde tijd tot detectie voor MTC (in dagen)	TAT = tijdstip MGIT positief gevlagd op BACTEC MGIT systeem - tijdstip staalreceptie	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
11 Aantal MTC PCR aanvragen met aantal en percentage positieve resultaten	Aantal positieve MTC PCR / Totaal aantal uitgevoerde MTC PCR	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen
12 Correlatie MTC PCR met klassieke mycobacteriële kweek	Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV van MTC PCR (klassieke mycobacteriële kweek resultaat ter referentie of gouden standaard)	Labo specifiek: richtwaarde zelf op te stellen

Mycobacteriële diagnostiek: MTC PCR



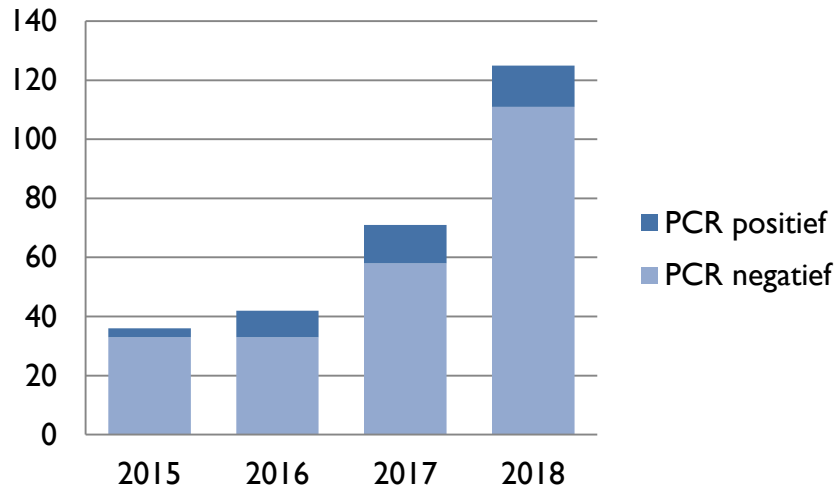
Jaar	PCR positief	PCR negatief
2015	3 (8%)	33 (92%)
2016	9 (21%)	33 (79%)
2017	13 (18%)	58 (82%)
2018	14 (11%)	111 (89%)

Belangrijke toename van het aantal PCR testen

→ Ten gevolge van gewijzigde terugbetaling?

→ Door toenemende bekendheid van deze test?

Mycobacteriële diagnostiek: MTC PCR



Jaar	PCR positief	PCR negatief
2015	3 (8%)	33 (92%)
2016	9 (21%)	33 (79%)
2017	13 (18%)	58 (82%)
2018	14 (11%)	111 (89%)

	Kweek positief*	Kweek negatief*	Totaal
PCR positief	31	8 (6**)	39 (37**)
PCR negatief	11	224	235
Totaal	42	232 (230**)	274 (272**)
Sensitiviteit	73,8%		
Specificiteit	96,6% (98,4%**)		
PPV	79,5% (83,8%**)		
NPV	95,3%		

* kweek positief/negatief voor *Mycobacterium tuberculosis* complex (NTM isolatie = kweek negatief)

** exclusie 2 follow-upstalen van patiënten onder therapie

Sputumstalen:

Sensitiviteit: 63.3%–88.0%

Specificiteit: 97.0%–99.8%

Belangrijke toename van het aantal PCR testen

→ Ten gevolge van gewijzigde terugbetaling?

→ Door toenemende bekendheid van deze test?

Bron: Luetkemyer AF et al. (2016)

Mycobacteriële diagnostiek: MTC PCR

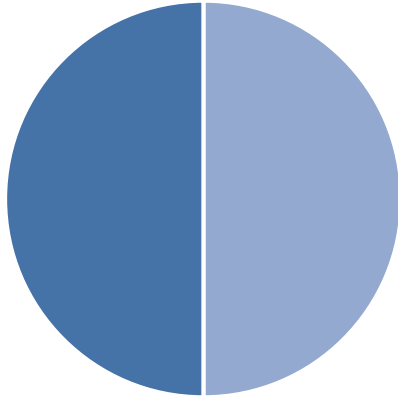
Auramine positief	Kweek positief	Kweek negatief	Totaal
PCR positief	26	1	27
PCR negatief	1	26	27
Totaal	27	27	54
Sensitiviteit	96,3%		
Specificiteit	96,3%		
PPV	96,3%		
NPV	96,3%		

Sensitiviteit MTC PCR
+ auramine: 88,8% - 99,1%
- auramine: 40,7% - 75,5%

Bron: Luetkemeyer AF et al. (2016)

Auramine negatief	Kweek positief	Kweek negatief	Totaal
PCR positief	5	7	12
PCR negatief	10	186	196
Totaal	15	193	208
Sensitiviteit	41,7%		
Specificiteit	94,9%		
PPV	33,3%		
NPV	96,4%		

Systematische opvolging KPI's?



■ Ja (LABO 2, 3 en 4) ■ Neen (GZA, LABO 1 en 5)

- GZA vanaf heden jaarlijkse monitoring mycobacteriële KPI's
- Project contaminatie ratio!
- Andere KPI's conform



Deel 2: Klinische relevantie NTM isolatie respiratoire stalen 2015-2018

Klinische relevantie NTM

Niet-tuberculeuze mycobacteriën of NTM

= alle mycobacteriën met uitzondering van:

- *Mycobacterium tuberculosis* complex
- *Mycobacterium leprae* en *M. lepromatosis* (lepra)

Alom vertegenwoordigd in omgeving (water, bodem, planten)

→ Contaminatie vs. infectie??

NTM isolatie ≠ meldingsplicht

→ Geen exacte cijfers over incidentie/prevalentie

→ Vermoeden toename NTM isolatie uit klinische stalen

Klinische relevantie NTM toename NTM isolatie Europa

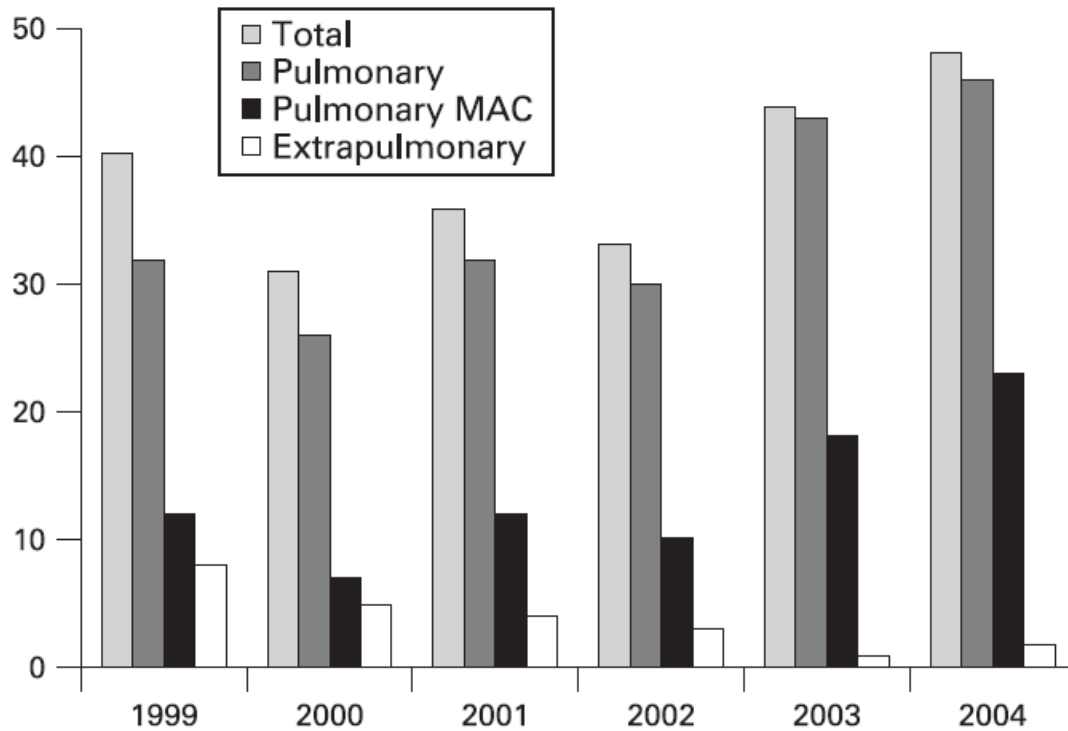


Figure 1 Total number of patients with non-tuberculous mycobacteria isolates, per year and isolation site. MAC, *M. avium* complex.

Nederland
Van Ingen et al. (2009)

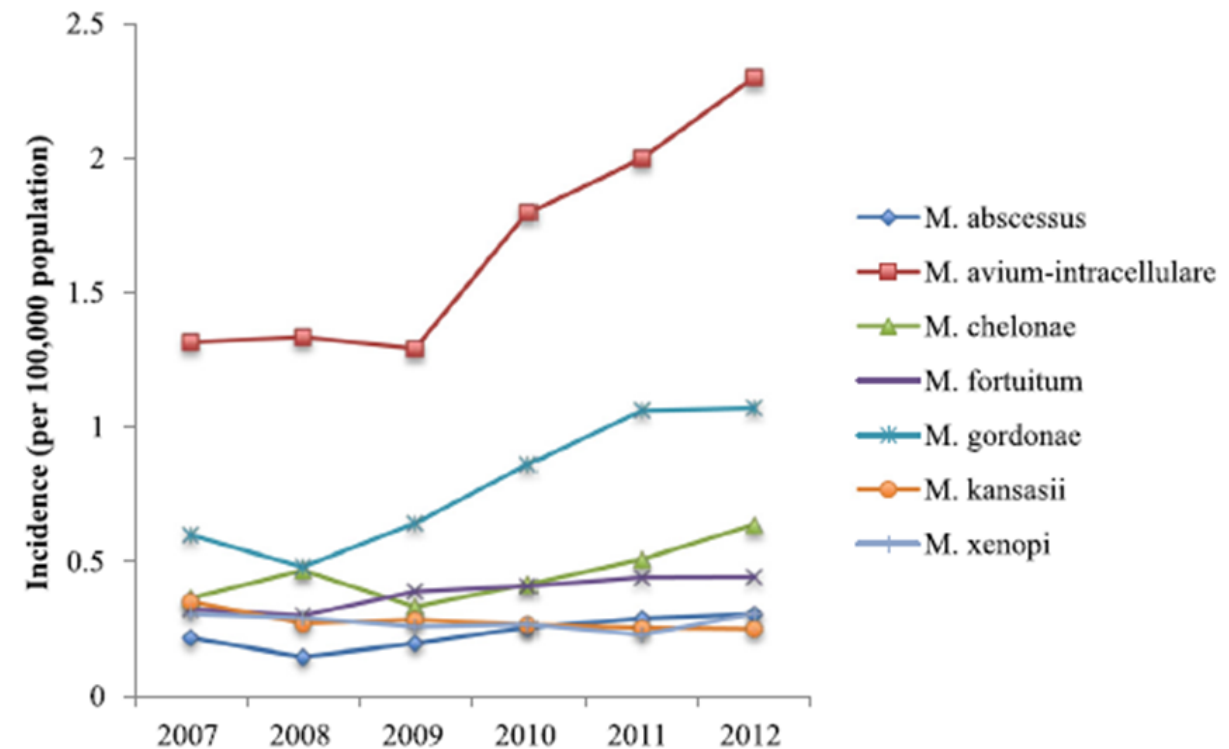


Fig. 2 Most frequently isolated NTM organisms in pulmonary samples, 2007–2012

Engeland, Wales en Noord-Ierland
Shah et al. (2016)

Klinische relevantie NTM toename NTM?



Vooruitgang mycobacteriële diagnostiek:
introductie automatische vloeibare
detectiesystemen

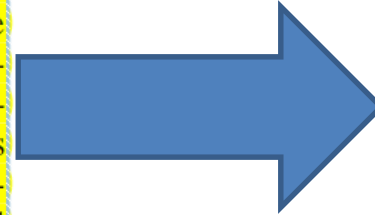
Klinische relevantie NTM toename NTM?

- Verschillende theorieën
- Meest waarschijnlijk toename populatie at risk:
 - Chronisch longlijden
 - Ouderen
 - Immuungecompromitteerden

Klinische relevantie NTM

Infectie, kolonisatie of contaminatie?

patients with chronic respiratory disease (18, 19, 84). This condition has been referred to as “colonization,” and was described most often with MAC. The concept of airway colonization by NTM has never been tested rigorously. There is not enough known about the pathophysiology of NTM lung disease to be sure that colonization is not, in fact, indolent or slowly progressive infection. No pathologic studies have been done to demonstrate the absence of tissue invasion, and more recent studies with HRCT have shown that these patients often have a combination of multifocal bronchiectasis and nodular parenchymal disease now believed to be due to mycobacterial disease (90–94). Colonization without infection (i.e., no tissue invasion) is an unproven condition for NTM. Given the generally slow progression of NTM lung disease, it is incumbent on the clinician to

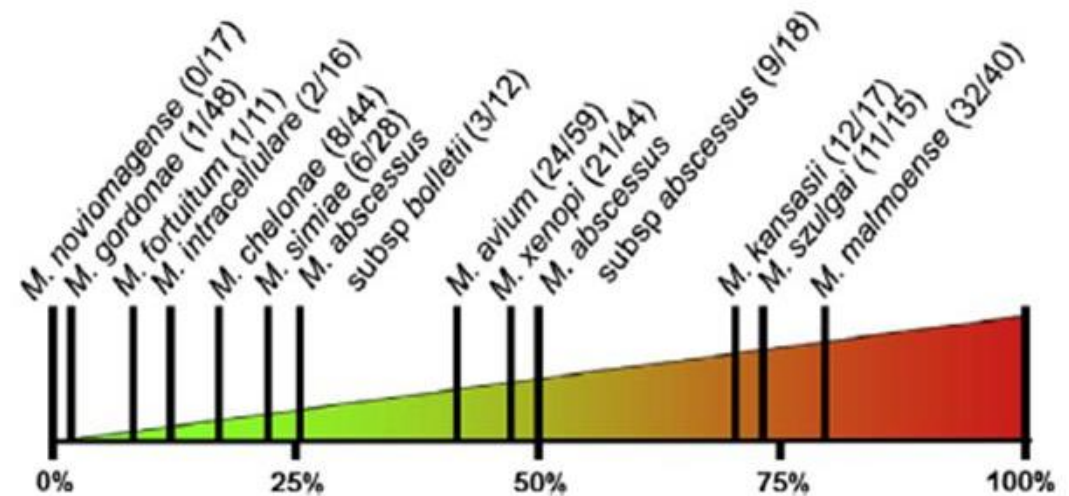


kolonisatie bij NTM?

- pathofysiologie = ?
 - niet bewezen (geen APO)
 - voorkeur: subklinische NTM infectie
- HRCT: reeds longafwijkingen voor symptomen

DD Infectie of contaminatie?

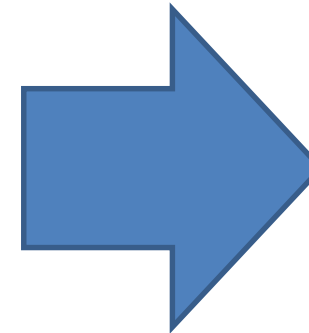
- ATS/IDSA criteria voor NTM longziekte
- Intrinsiek pathogeen vermogen NTM species



Klinische relevantie NTM

ATS/IDSA criteria voor NTM longziekte

- I. Klinisch/radiologisch
 1. Pulmonale symptomen met nodulaire of cavitaire opaciteiten op Rx Thorax, of met multifocale bronchiëctasieën met multipele kleine noduli op hoge resolutie CT (HRCT)
én
 2. Exclusie van andere diagnoses
2. Microbiologisch
 1. Positieve culturen voor NTM van minstens twee afzonderlijk afgenomen sputumstalen
of
 2. Positieve cultuur voor NTM van minstens één bronchoalveolair lavagevocht of bronchusaspiraats
of
 3. Transbronchiale of andere longbiopsie met mycobacterieel histopathologisch uitzicht (granulomateuze inflammatie of aanwezigheid zuurvaste bacillen) met corresponderende positieve kweek voor NTM of met minstens één positieve sputumkweek of BAL-vocht/bronchusaspiraats kweek voor NTM



Bronchiëctasieën!

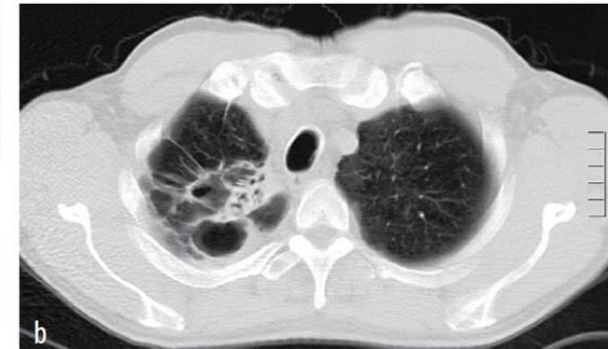
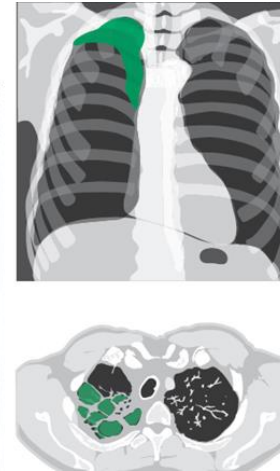
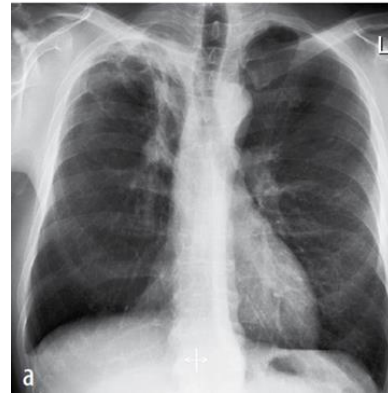
I BAL of Bronchusaspiraats met NTM isolatie = voldoende!

Klinische relevantie NTM

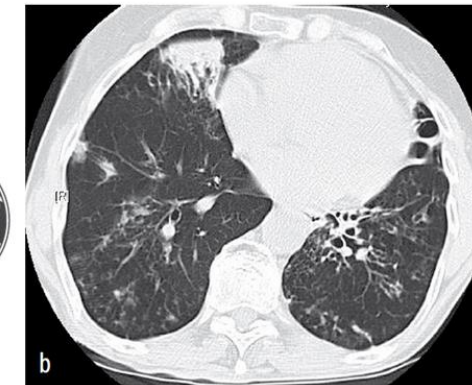
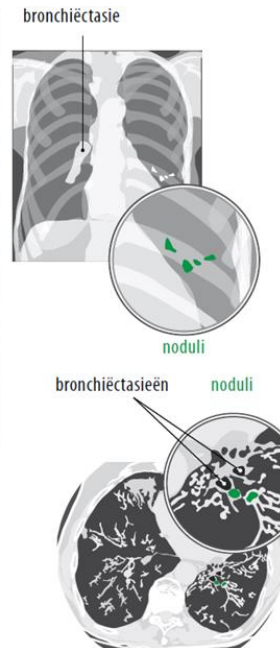
Fenotypes NTM longziekte

Phenotype I = NTM longziekte bij onderliggend longlijden

- IA = klassieke NTM longziekte
Fibrocavitaire aantasting
Roken
Onderliggend longlijden: COPD, longemfyseem
M. xenopii, *M. kansasii* en MAC



- IB = bij muco-patiënten
Nodulair-bronchiëctatische longaantasting
M. Abscessus en MAC



Fenotype II = Lady Windermere syndroom

Lady Windemere Syndrome : Too Polite to Cough?



Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease Presenting as an Isolated Lingular or Middle Lobe Pattern

The Lady Windermere Syndrome

Jerome M. Reich, M.D.; Richard E. Johnson, Ph.D.†



Background: Pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex (MAC-PD) radiographically resembles that due to tuberculosis; it preferentially affects elderly white men with predisposing pulmonary disorders (PDPD).

Methods: Twenty-nine patients with MAC-PD were identified from a community-based population, and the medical records and chest roentgenograms (CRs) of six with a previously undescribed pattern of MAC-PD were reviewed. The distinctive clinical and demographic features of these six patients were identified and summarized.

Results: All were women who tended to be elderly. None had clinically evident PDPD. The dependent portion of the lingula or its counterpart, the middle lobe, was initially affected. Hilar adenopathy, volume loss, and cavitary

disease were uniformly absent.

Conclusions: To account for the distinctive features of this syndrome, we offer the hypothesis that habitual voluntary suppression of cough may have led to the development of nonspecific inflammatory processes in these poorly draining lung regions, upon which MAC-PD engrafted. We offer the term, Lady Windermere's syndrome, to describe this pattern among elderly women and to suggest that their fastidiousness may be its root cause.

(Chest 1992; 101:1605-09)

CR = chest roentgenograms; EMB = ethambutol; ETA = ethionamide; MAC-PD = *M avium* complex pulmonary disease; PDPD = predisposing pulmonary disorder; RMP = rifampin; SM = streptomycin

Grote, magere, postmenopauzale vrouwen

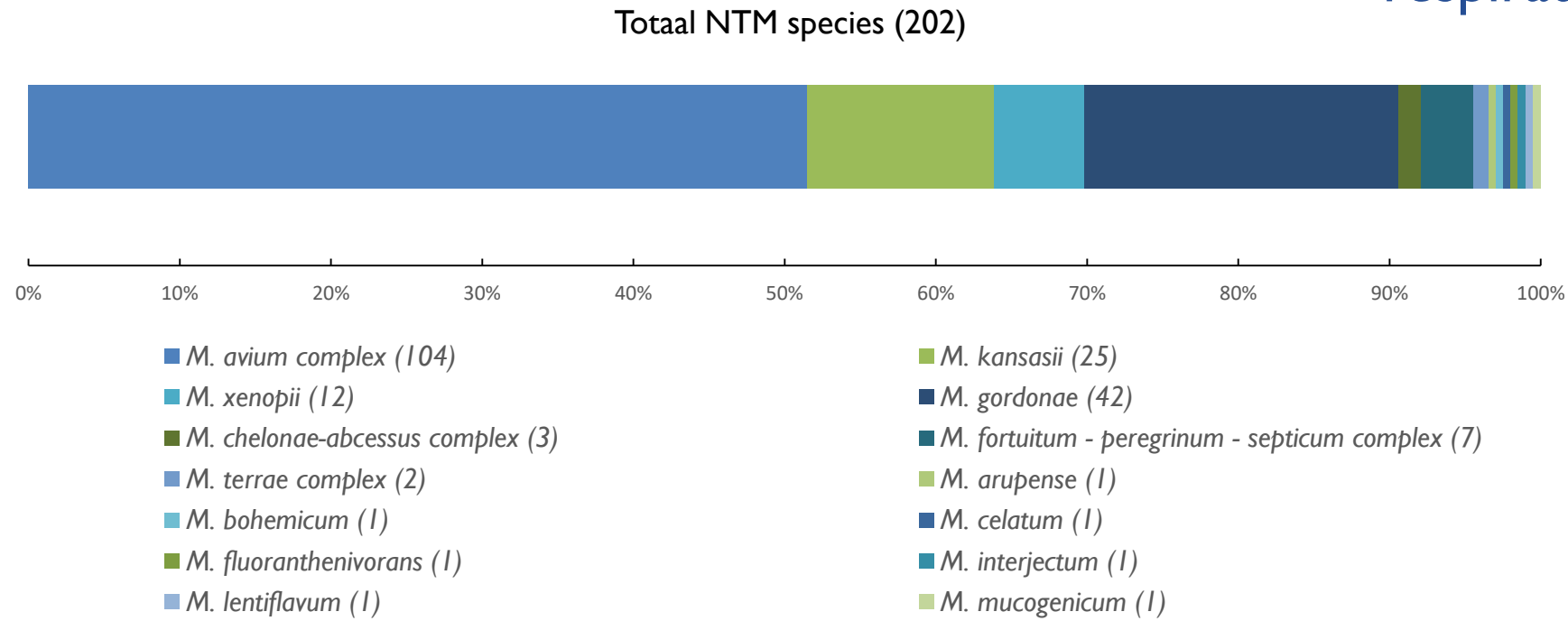
Geen tabagisme

Geassocieerde afwijkingen:

- Scoliosis 51% (vs. 2%)
- Pectus excavatum 11% (vs. 1%)
- Mitralis klep prolaps 11% (vs. 1%)
- CFTR mutaties

Klinische relevantie NTM isolatie respiratoire stalen GZA 2015-2018

Klinische relevantie NTM respiratoire stalen GZA 2015-2018



391 positieve mycobacteriële kweken vanuit respiratoire stalen (sputum, BAL en bronchusaspiraats)
202 isolaten (of 52%) behoorden tot de NTM

→ Voor alle NTM dossier bekeken en beoordeeld volgens ATS/IDSA criteria

Klinische relevantie MAC respiratoire stalen GZA 2015-2018

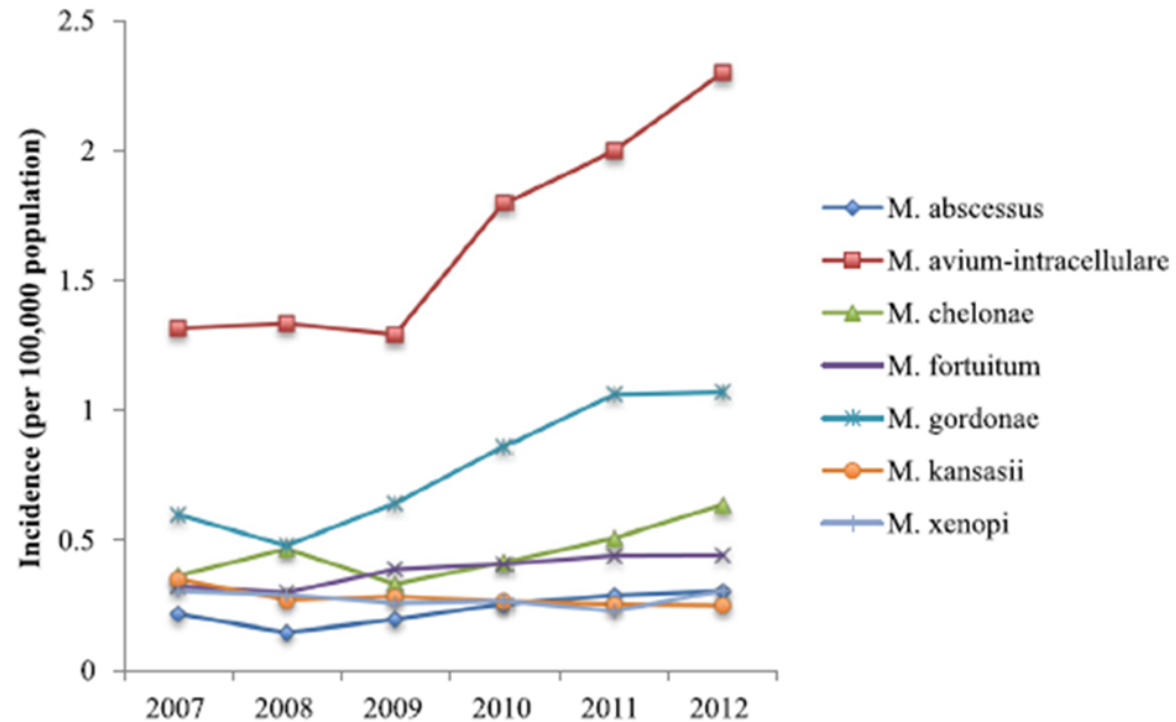


Fig. 2 Most frequently isolated NTM organisms in pulmonary samples, 2007–2012

Shah et al. (2016)

MAC species

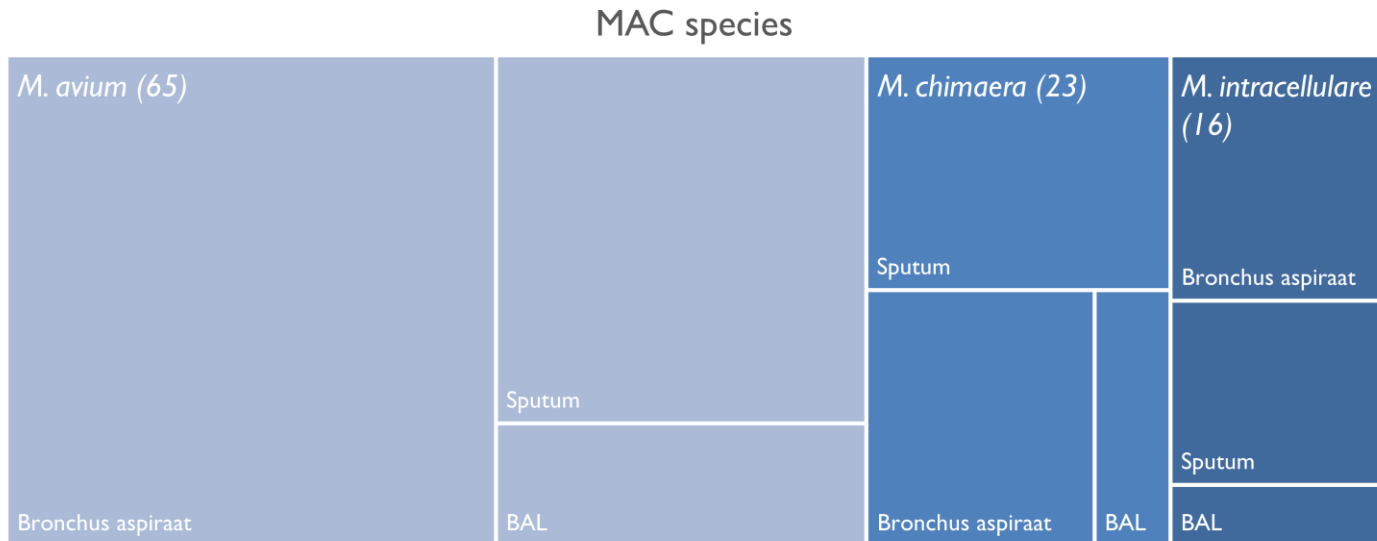
→ Wereldwijd bij de meest frequent geïsoleerde NTM

→ Belangrijke toename isolatie

Klinische relevantie MAC respiratoire stalen GZA 2015-2018

- Vaker bij vrouwen
- Meestal nodulair-bronchiëctatisch
fibrocavitair minder frequent
- Betere prognose (i.v.m. andere NTM longziekte)
→ Isolatie MAC species frequenter bij:
 - niet-rokende patiënten
 - afwezigheid van ernstig onderliggend longlijden
- Klinische relevantie MAC
 - Verschilt per regio/studie:
 - 22% in Taiwan
 - 33% in Nederland
 - 43% in de Verenigde Staten
 - 67% in Zuid-Korea
 - Verschilt per species:
 - M. intracellulare* > *M. avium* > *M. chimaera* (VS en Azië)
 - M. avium* en *M. chimaera* > *M. intracellulare* (NL)

Klinische relevantie MAC respiratoire stalen GZA 2015-2018



MAC = *Mycobacterium avium* complex

M. avium

M. intracellulare

M. chimaera

104 MAC isolaten, 70 patiënten

Mycobacterium avium: 65 isolaten, 42 patiënten

= best vertegenwoordigde MAC species

= frequentst geïsoleerde NTM species in GZA

Patiëntkarakteristieken *Mycobacterium avium* infectie in GZA volgens ATS/IDSA criteria

n=11/42	Kliniek	Radiologisch	Immuun status	Onderliggend longlijden	Co-infecties	Roken	Outcome
86-jarige man	Hoest, dyspnoe, atypische thoracale pijn	Cavitaire longaantasting	Immuun competent	Neen	Neen	Neen	Overleden
65-jarige man	Koorts, nachtzweeten, hoest en dyspnoe	Bronchiëctasieën en fibronodulaire longaantasting	Immuun gecompromitteerd	Ja, chronische asthmatische bronchitis	Bacterieel	Ja	Stabiel
61-jarige vrouw	Hoest, dyspnoe	Bronchiëctasieën	Immuun gecompromitteerd	Ja, bronchiale hyperreactiviteit en recidiverende pneumonieën	Neen	Neen	Stabiel
57-jarige vrouw	Dyspnoe	Bronchiëctasieën	Immuun competent	Ja, pleurodese en recidiverende pneumonieën	Chronische HBV infectie	Neen	Stabiel
88-jarige vrouw	Hoest	Bronchiëctasieën	Immuun competent	Ja, recidiverende pneumonieën	Bacterieel	Neen	Stabiel
93-jarige man	Vermagering, vermoeidheid	Bronchiëctasieën	Immuun competent	Neen	Bacterieel	Neen	Stabiel
86-jarige man	Dyspnoe, atypische thoracale pijn	Bronchiëctasieën met multiële noduli	Immuun competent	Ja, astma bronchiale met longemfyseem	Neen	Neen	Stabiel
45-jarige vrouw	Atypische thoracale pijn, vermoeidheid	Bronchiëctasieën	Immuun competent	Ja, recidiverende pneumonieën	Neen	Ja	Stabiel
80-jarige man	Hoest, koorts	Bronchiëctasieën met longemfyseem	Immuun competent	Ja, COPD	Neen	Neen	Stabiel
67-jarige vrouw	Hoest, koorts	Bronchiëctasieën met multiële noduli	Immuun gecompromitteerd	Ja, bronchiale hyper-reactiviteit, CFTR mutatie	Neen	Neen	Stabiel
73-jarige vrouw	Atypische thoracale pijn	Bronchiëctasieën en cavitaire longaantasting	Immuun gecompromitteerd	Neen	Neen	Ja	Stabiel

Klinische relevantie MAC respiratoire stalen GZA 2015-2018

M. avium (65 isolaten, 42 patiënten)

- 11/42 zekere diagnose NTM longziekte (ATS/IDSA conform) = klinische significantie 23%
- 19/42 vermoedelijke diagnose NTM longziekte = vermoedelijke klinische significantie 45%

M. intracellulare (16 isolaten, 13 patiënten)

- 1/13 zekere diagnose NTM longziekte (ATS/IDSA conform) = klinische significantie van 8%

M. chimaera (23 isolaten, 16 patiënten)

- 5/16 zekere diagnose NTM longziekte (ATS/IDSA conform) = klinische significantie van 31%

Klinische relevantie MAC respiratoire stalen GZA 2015-2018

MAC conclusies:

- 104 isolaten bij 70 patiënten
 - 17/70 zekere diagnose NTM longziekte (ATS/IDSA conform)
= klinische significantie van 24%.
 - 25/70 vermoedelijke diagnose NTM longziekte
= vermoedelijke klinische significantie van 36%

MAC longziekte GZA:

- Vnl. vrouwen
- Lokale/algemene verminderde immuniteit
- Bronchiëctatische longaantasting
- 12% mortaliteit

→ Gelijkaardige resultaten Van Ingen et al. (2009), Nederland

Klinische relevantie *M. kansasii* respiratoire stalen GZA 2015-2018

- Meer dan helft >70 jaar
- >60% aanwezigheid onderliggend longlijden:
VG longTBC of NTM longziekte
COPD
- Meestal fibrocavitaire longaantasting, predilectie bovenste longkwab
→ TBC
- Goede respons op therapie
- Klinische relevantie van *M. kansasii*
 - Algemeen hoog
 - Verschilt per regio/studie
 - 44% Taiwan
 - 50% Kroatië/Israël
 - 52% Zuid-Korea
 - 53% Australië
 - 71% Nederland
 - 73% Verenigd Koninkrijk
 - 80% Polen

Klinische relevantie *M. kansasii* respiratoire stalen GZA 2015-2018

n=2/10	Kliniek	Radiologisch	Immuun status	Onderliggend longlijden	Co-infecties	Roken	Outcome
88-jarige vrouw	Hoest	Bronchiëctasieën met noduli	Immuun competent	Ja, small airway disease	Neen	Neen	Genezen
43-jarige man	Thoracale pijn en nachtzweeten	Cavitaire aantasting	Immuun competent	Neen	Neen	Ja	Genezen

M. kansasii

- 25 isolaten bij 10 patiënten
 - 2/10 zekere diagnose NTM longziekte (ATS/IDSA conform)
 - 5/10 vermoedelijke diagnose NTM longziekte
 = vermoedelijke klinische significantie van 70%
 → In lijn met buurlanden

Klinische relevantie *M. xenopii* respiratoire stalen GZA 2015-2018

- Frequent geïsoleerd in België en Europa, VS minder
- 75-90% mannen
- Veelal onderliggend longlijden (COPD!)
- Meestal fibrocavitaire ziekte
- Slechtere prognose (i.v.m. andere NTM longziekte)
→ Isolatie frequenter bij:
 - rokende patiënten
 - ernstig onderliggend longlijden
 - co-infecties (*Aspergillus* spp., *Pneumocystis jiroveci*)
- Langdurige therapie, chirurgische resectie vaak noodzakelijk
→ slechts wisselend succes

Klinische relevantie *M. xenopii* respiratoire stalen GZA 2015-2018

n=4/8	Kliniek	Radiologisch	Immuun status	Onderliggend longlijden	Co-infecties	Roken	Outcome
60-jarige man	Vermagering	Cavitaire aantasting	Immuun gecompromitteerd	Ja, COPD en longemfyseem	Neen	Ja	Stabiel
66-jarige man	Vermagering	Cavitaire aantasting	Immuun competent	Ja, chronische asthmatische bronchitis	Aspergillose	Ja	Overleden
72-jarige man	Hoest, dyspneu	Cavitaire aantasting	Immuun competent	Ja, COPD en longemfyseem	Bacterieel	Ja	Overleden
65-jarige vrouw	Hoest	Cavitaire aantasting	Immuun competent	Neen	Neen	Ja	Stabiel

M. xenopii

- 12 isolaten bij 8 patiënten
 - 4/8 zekere diagnose NTM longziekte (ATS/IDSA conform)
= klinische significantie van 50%
(Van Ingen et al. (2009), NL 60%)
 - 50% mortaliteit!

Klinische relevantie NTM respiratoire stalen GZA 2015-2018

Niet-tuberculeuze mycobacterie geïsoleerd in GZA periode 2015-2018	Aantal isolaten (aantal patiënten)	ATS/IDSA criteria* (%)	+ vermoedelijke NTM longziekte (%)
<i>Mycobacterium avium</i> complex	104 (70)	17/70 (24)	25/70 (36)
<i>M. avium</i>	65 (42)	11/42 (26)	19/42 (45)
<i>M. intracellulare</i>	16 (13)	1/13 (8)	1/13 (8)
<i>M. chimaera</i>	23 (16)	5/16 (31)	5/16 (31)
<i>Mycobacterium kansasii</i>	25 (10)	2/10 (20)	7/10 (70)
<i>Mycobacterium xenopii</i>	12 (8)	4/8 (50)	4/8 (50)
<i>Mycobacterium fortuitum</i> - <i>peregrinum</i> - <i>septicum</i> complex	7 (7)	0/7	
<i>M. fortuitum</i>	5 (5)		
<i>M. peregrinum</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium chelonae</i> - <i>abcessus</i> complex	3 (3)	0/3	
<i>Mycobacterium terrae</i> complex	2 (2)	0/2	
<i>Mycobacterium arupense</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium bohemicum</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium celatum</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium fluoranthenvivorans</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium interjectum</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	1 (1)		
<i>Mycobacterium gordonae</i>	42 (42)	0/42	
totaal	202 (147)	23/147 (16)	36/147 (24)

- MAC 52% van alle NTM
- *M. xenopii* slechtste prognose
- *M. kansasii*, *M. xenopii*, *M. chimaera* en *M. avium*
klinisch relevantie: 70%, 50%, 45% en 31%

Cave onderschatting klinische relevantie
bij bronchiëctasieën!

Nog ?