

CAT
Critically Appraised Topic

Titel: Wat is kwalitatieve, efficiënte en tijdige diagnostiek bij ooginfecties?

Author: Jense Wils
 Supervisor: Dr. Frans
 Search/methodology verified by: Dr. Frans
 Date: 26 mei 2015

CLINICAL BOTTOM LINE

Belangrijkste weerhouden bevindingen/ conclusies. Iemand die niet veel tijd heeft, moet hier de correcte weergave van de besluiten vinden.

Microbiologische diagnostiek bij ooginfecties is een moeilijke materie die in veel laboratoria op een suboptimale manier wordt uitgevoerd. Omwille van deze reden werd nagegaan wat kwalitatieve en efficiënte diagnostiek bij ooginfecties is en of dit vertaalt kan worden naar een syndroomgericht aanvraagformulier.

In deze CAT wordt een voorstel gedaan over hoe een dergelijk aanvraagformulier er zou kunnen uitzien. Dit aanvraagformulier is opgebouwd uit 5 verschillende syndromen (blefaritis, conjunctivitis, keratitis, uveïtis en endoftalmitis) en omvat pre-analytische factoren, staaltype, klinische context en diagnostische mogelijkheden. In de toekomst zal dit aanvraagformulier worden onderworpen aan feedback van oftalmologen en zal worden geëvalueerd of elektronische implementatie nuttig/haalbaar is.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Hoel waarom is men tot de vraagstelling gekomen? Wat is eventueel de huidige praktijk en waarom wordt die nu in vraag gesteld?

In het Imelda-ziekenhuis was er op de dienst spoedgevallen interesse om gebruik te maken van een sneltest voor het opsporen van adenovirus conjunctivitis (AdenoPlus™). We kregen als klinisch labo de vraag wat ons idee was over de meerwaarde van deze test. Naar aanleiding van deze vraag viel het ons nogmaals op dat de microbiologische diagnostiek van oftalmologische stalen een moeilijke materie is. Hiervoor zijn verschillende redenen aan te halen:

Richtlijnen over diagnostiek van oculaire infecties zijn vaak gebaseerd op studies met een beperkt aantal klinische stalen, waardoor de bewijskracht voor deze richtlijnen vaak beperkt is (9). Bovendien wordt zeer vaak gebruik gemaakt van een voorbehandeling met topische antimicrobiële middelen, zodat de diagnostiek van bacteriële conjunctivitis en keratitis sterk wordt bemoeilijkt (1,9). Een bijkomende moeilijkheid is dat het gaat om zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten. Bij de ambulante patiënten moet extra aandacht besteed worden aan pre-analytische factoren zoals bijvoorbeeld staaltransport. Tot slot zijn stalen voor diagnostiek van oculaire infecties in de meeste ziekenhuizen schaars, zodat de 'know-how' over correcte staalverwerking en interpretatie in het lab vaak beperkt is.

De huidige praktijk in het Imelda-ziekenhuis is dat er geen specifiek protocol is voorzien voor de uitwerking van oftalmologische stalen. Op het aanvraagformulier staat geen specifieke sectie voor ooginfecties en het aanvragen gebeurt via algemene secties zoals 'wisser' en 'varia'. Het aanvragen en de uitwerking van belangrijke stalen gebeurt steeds in overleg tussen de behandelende geneesheer en de klinisch bioloog.

QUESTION(S)

- 1) *Wat is kwalitatieve, efficiënte en tijdige diagnostiek bij infecties van het oog?*
- 2) *Is het mogelijk om tot een syndroomgericht aanvraagformulier te komen?*

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "blefaritis, keratitis, conjunctivitis, uveïtis, endophthalmitis, diagnosis, clinical laboratory techniques"
- 2) Guidelines: Infectious Diseases Society of America 2013, American Society for Microbiology, Cumulative techniques and procedures in clinical microbiology I3B: Laboratory diagnosis of ocular infections
- 3) UpToDate Online (2015)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) *Guidelines and Recommendations*

- Cumitech I3B, Laboratory diagnosis of ocular infections. 2011.
- A Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases. IDSA and ASM, 2013.

2) *Systematic Reviews and Meta-analyses*

- Lindsley K et al. Interventions for chronic blefaritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012.
- Azari AA et al. Conjunctivitis: A Systematic Review of Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 2013. 310(16):1721-1730.
- Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clinical microbiology reviews*, 2003. 16(4): 730-797.
- Klotz SA et al. Fungal and Parasitic Infections of the Eye. *Clinical microbiology reviews*, 2000. 13(4): 662-685.
- Callegan et al. Bacterial Endophthalmitis: Epidemiology, Therapeutics, and Bacterium-Host Interactions. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002. 15(1): 111-124.

3) *Reviews*

- Jackson WB et al. Blefaritis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol*, 2008. 43(2):170-179.
- Lamattina K et al. Pediatric conjunctivitis. *Dis Mon*, 2014. 60(6):231-238.
- Hill GM. Herpes simplex keratitis. *DM*, 2014. 60(6): 239-246.
- Mruthyunjaya P et al. Diagnostic yield of vitrectomy in eyes with suspected posterior segment infection or malignancy. *Ophthalmology*, 2002. Vol.109(6): 1123-1129.
- Margolis R et al. Vitrectomy for the diagnosis and management of uveïtis of unknown cause. *Ophthalmology*, 2007. 114(10): 1893-1897.
- Jap A et al. Viral anterior uveïtis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011. 22(6):483-488.
- Svozil'kova P et al. The role of pars plana vitrectomy in the diagnosis and treatment of uveïtis. *Eur J Ophthalmol*, 2011. 21(1): 89 - 97.

4) *Original Articles*

- Marimon et al. Streptococcus pneumoniae ocular infections, prominent role of unencapsulated isolates in conjunctivitis. *Clin Microbiol Infect*, 2013. 19(7):298-305.
- Abdolrasouli A et al. Bilateral conjunctivitis due to Trichomonas vaginalis without genital infection: an unusual presentation in an adult man. *J Clin Microbiol*, 2013. 51(9):3157-3159.
- Proenca-Pina J et al.. Fusarium keratitis and endofthalmitis associated lens contact wear. *Int Ophthalmol*, 2010. 30:103–107.
- Taravati P et al. Role of molecular diagnostics in ocular microbiology. *Curr Ophthalmol Rep*, 2013. 1:1(4).
- Verhelst D et al. Clinical, epidemiological and cost aspects of contact lens related infectious keratitis in Belgium: results of a seven-year retrospective study. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2005. 297:7-15.
- Sivakumar RR et al. Molecular diagnosis and ocular imaging of West Nile virus retinitis and neuroretinitis. *Ophthalmology*, 2013. 120(9):1820-1826.
- Lösch A et al. Diagnostic procedure for uveitis patients: reduction of costs by a targeted assessment of laboratory tests based on clinical findings]. *Ophthalmologie*, 2006. 103(6):512-516.
- Yung et al. Microbial contamination of contact lenses and lens care accessories of soft contact lens wearers in Hong Kong. *Ophtalmic Physiol Opt*, 2007. 27:11-21.
- Huang T et al. Investigation of tear film change after recovery from acute conjunctivitis. *Cornea*, 2007. 26(7):778-781.
- Hyde KJ et al. Epidemic keratoconjunctivitis and lacrimal excretory system obstruction. *Ophthalmology*, 1988. 95(10): 1447-1449.
- El-Aal AM et al. Evaluation of herpes simplex detection in corneal scrapings by three molecular methods. *Curr Microbiol*, 2006. 52:379-382.
- Farhatullah S et al. Diagnosis of herpes simplex virus-I keratitis using Giemsa stain, immunofluorescence assay, and polymerase chain reaction assay on corneal scrapings. *Br. J. Ophtalmol*, 2004. 88:142-144.
- Kowalski RP et al. Evaluation of the Smart-Cycler II system for real-time detection of viruses and Chlamydia from ocular specimens. *Arch. Ophthalmol.*, 2006. 124: 1135-1139.
- Harper TW et al. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 2009. 147:140-147.
- Sugita S et al. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patient with uveitis. *Br. J. Ophthalmol*, 2008. 92:928-932.
- Ulman S et al. Neisseria gonorrhoeae keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 1987. 94(5):525.

5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

- Mandell, Douglas, and Bennett's, *Principles and practice of infectious diseases (7th edition)*. 2010.
- Versalovic, *Manual of Clinical Microbiology, Tenth Edition*. 2011, ASM.
- Sanford, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012-2013*. 2013.
- Othman IS et al. *Ophthalmic pathology interactive with clinical correlation*. 2009.
- Gerstenblith et al. *Wills eye manual, 6th edition*. 2012.

6) *Posters, "grey literature", presentations*

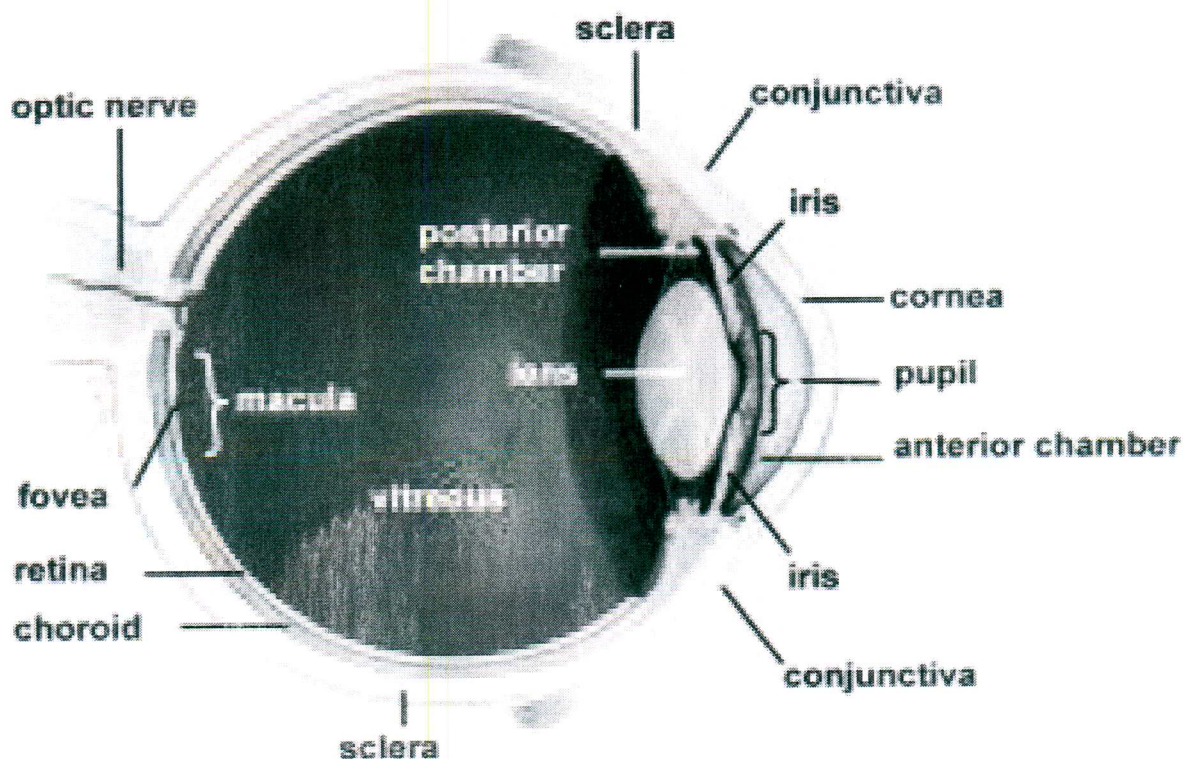
- Bijsluiter Adenoplus™, Rapid Pathogen Screening Inc.

I Inleiding

Het oog is een complex orgaan dat opgebouwd is uit verschillende structuren (figuur 1). Het spectrum van oculaire infecties is dan ook zeer breed en kan variëren van oppervlakkige (soms onschuldige) tot diepe (vaak visus bedreigende) infecties. In deze CAT wordt aandacht besteed aan vijf belangrijke types van oculaire infecties:

Infectieuze blefaritis wordt gedefinieerd als een chronische infectie van de rand van het ooglid (18). Bij *infectieuze conjunctivitis* gaat het over een infectie van het bindvlies (d.i. de muceuze membraan die de binnenzijde van de oogleden en de oppervlakte van de oogbol bedekt) (6). De definitie van *infectieuze keratitis* is een infectie van de cornea. Het betreft hier een potentieel visus-bedreigende infectie die een snelle en adequate behandeling vereist (6). *Endoftalmitis* betreft een infectie van het voorkamervocht of het vitreum (6). Tot slot volgt ook een bespreking van de microbiologische diagnostiek bij *uveitis*. Dit is een inflammatie van de uvea, die bestaat uit drie onderdelen: de iris, het corpus ciliare en de chorioïdes (35).

Figuur 1. Sagittale doorsnede doorheen het oog met aanduiding van de verschillende anatomische structuren (1).



II Appraisal

II.1 Blefaritis

Analytisch

Infectieuze blefaritis wordt meestal veroorzaakt door een bacteriële infectie van de oogleden (1). Veruit de belangrijkste verwekker is *S. aureus* (2,40,41). Naast bacteriën worden zeldzaam ook parasieten beschreven als een mogelijke oorzaak van blefaritis (tabel 1) (2).

Tabel 1. Etiologische classificatie van infectieuze blefaritis (2).

Blepharitis	<i>S. aureus</i> , CNS, <i>F. acnes</i>	<i>Demodex folliculorum</i> (242), <i>Phthirus pubis</i> (242)
-------------	---	--

Een overzicht van de bruikbare staalsoorten per syndroom is beschreven in attachment 1. Voor de diagnostiek van een bacteriële blefaritis kan men gebruik maken van een klassieke cultuur. De verschillende primaire cultuurmedia die hierbij gebruikt kunnen worden zijn terug te vinden in attachment 2. Wat de diagnostiek van een parasitaire infectie betreft, is men aangewezen op het aantonen van de parasieten/eieren bij microscopisch onderzoek.

Diagnostisch

Er zijn geen harde data beschikbaar over de diagnostische performantie van bacteriële kweek en microscopisch onderzoek in kader van blefaritis.

De belangrijkste pathogene bacteriën behoren ook tot de commensale huidflora, waardoor de interpretatie van een bacteriële cultuur zeer moeilijk is (1). Er kan dus verwacht worden dat een positieve bacteriële kweek van de oogleden een beperkte specificiteit heeft.

Voor microscopisch onderzoek van parasieten is een goede specificiteit te verwachten. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de sensitiviteit.

Klinische impact

Aangezien blefaritis zowel een infectieuze als seborroïsche etiologie kan hebben, ligt de potentiële meerwaarde van bacteriële cultuur bij de differentiatie tussen beiden. Het onderscheid tussen deze 2 types blefaritis heeft echter weinig therapeutische relevantie, omdat beide types op quasi dezelfde manier behandeld worden (ooglidhygiëne en topische antibiotica bij refractaire gevallen) (2,48,49).

Het aantonen van een parasiet heeft wel een belangrijke therapeutische impact, omdat er niet standaard behandeld wordt met anti-parasitaire middelen.

Organisatorische impact

Omdat bacteriële cultuur in kader van blefaritis weinig meerwaarde lijkt te hebben, kan men overwegen om deze optie niet standaard beschikbaar te stellen op het aanvraagformulier. Echter, microscopisch onderzoek bij therapieresistente blefaritis moet wel kunnen worden aangevraagd, om een parasitaire verwekker uit te sluiten.

Een voorstel over hoe de diagnostiek van blefaritis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

II.2 Conjunctivitis

Infectieuze conjunctivitis kent in de meerderheid van de gevallen een virale oorsprong (3,6). De tweede meest voorkomende oorzaak is een bacteriële infectie (3,6). Naast bacteriën en virussen zijn in de literatuur ook fungi en parasieten beschreven als oorzaak van conjunctivitis (1,4). Een overzicht van de verschillende verwekkers wordt gegeven in tabel 2.

Tabel 2. Verwekkers van infectieuze conjunctivitis (1).

Conjunctivitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Moraxella</i> spp., <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , Enterobacteriaceae, HSV, VZV, adeno- virus	<i>R. ratiogeni</i> (121), <i>A. israelii</i> (91), <i>Peptostreptococcus</i> spp. (28), <i>Prevotella</i> spp. (28), <i>Fusobacterium</i> spp. (28), <i>Propionibacterium</i> spp. (28), <i>Actinomyces israelii</i> (91), <i>Aspergillus</i> spp. (219), <i>Fusarium</i> spp. (219), <i>C. albicans</i> (29), <i>Toxocara canis</i> (169), microfilariæ (169), microsporidia (36, 56, 171, 235, 236)
----------------	---	---

Bacteriële conjunctivitis

Analytisch

Voor de diagnostiek van bacteriële conjunctivitis kan een gramkleuring worden uitgevoerd. In dit kader is het mogelijk aangewezen om 2 stalen per site af te nemen. Bovendien kan een staal van een niet-aangetast oog helpen bij de interpretatie van de cultuur en gramkleuring (9).

Voor de cultuur van *N. gonorrhoeae* dient een rijke voedingsbodem bij voorkeur on-site geïnoculeerd te worden (op kamertemperatuur) en zo snel mogelijk naar het labo getransporteerd (1). Bovendien kan men voor de diagnostiek van gonokokken-conjunctivitis gebruik maken van moleculaire technieken (1,44,62).

C. trachomatis conjunctivitis kan men diagnosticeren door gebruik te maken van cultuur, direct fluorescent antibody stain (DFA) en moleculaire diagnostiek (9). Het is belangrijk dat bij de staalname in het achterhoofd gehouden wordt dat *C. trachomatis* een intracellulaire pathogeen is. Men dient zich er dus van te vergewissen dat er zeker epitheelcellen van de conjunctiva in het staal aanwezig zijn.

Diagnostisch

Er zijn geen harde gegevens beschikbaar over de diagnostische performantie van klassieke cultuur in kader van conjunctivitis.

Bij een acute infectie wordt de sensitiviteit van cultuur van *N. gonorrhoeae* geschat op 85 tot 95% onder optimale omstandigheden (die in de praktijk nooit aanwezig zijn). Voor de moleculaire diagnostiek wordt een goede sensitiviteit en specificiteit beschreven (>95%), afhankelijk van de gebruikte techniek (62).

Cultuur van *C. trachomatis* heeft een beperkte gevoeligheid (70-85%) gecombineerd met een hoge specificiteit (~100%) (45). Er is weinig gekend over de diagnostische performantie van DFA bij de diagnostiek van conjunctivitis, aangezien er vooral ervaring is met urethrale en cervicale stalen (46).

Ook voor *C. trachomatis* wordt een goede sensitiviteit en specificiteit beschreven voor de moleculaire technieken (>95%) (47).

Het is wel belangrijk op te merken dat deze commerciële PCR's niet gevalideerd werden voor oculaire stalen (en dus ook niet FDA-approved zijn) (44,62).

Klinische impact

Oftalmologen baseren zich niet op culturen voor de diagnose van bacteriële conjunctivitis (50). Ze richten zich voornamelijk op anamnese en kliniek om hun diagnose en therapie te richten (50). Bovendien is een acute bacteriële conjunctivitis zelflimiterend. Twee belangrijke uitzonderingen hierop zijn *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*: bij deze verwekkers is een specifieke behandeling met systemische antibiotica vereist (6, 51). Het miskennen van deze diagnose kan hier leiden tot aantasting van de cornea en permanent verlies van de visus (6,50,51).

Organisatorische impact

Aangezien gramkleuring en klassieke cultuur in het kader van conjunctivitis weinig impact heeft op de therapeutische aanpak, valt te overwegen om deze optie niet standaard beschikbaar te stellen op het aanvraagformulier (50). Twee uitzonderingen hierop zijn *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*, waarbij snelle adequate therapie vereist is om complicaties tot een minimum te beperken. Er moet dus zeker diagnostiek worden voorzien die deze 2 pathogenen kan aantonen/uitsluiten. Rekening houdend met de diagnostische performantie van de verschillende laboratoriumtechnieken, lijkt het aangewezen om te opteren voor een moleculaire detectie van deze 2 pathogene micro-organismen.

Een voorstel over hoe de diagnostiek van bacteriële conjunctivitis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

Virale conjunctivitis

De meest frequente en pathogene verwekker van virale conjunctivitis is het adenovirus (1,11). Andere verwekkers worden niet standaard opgenomen in de microbiologische diagnostiek o.w.v. de lage prevalentie en beperkte klinische relevantie (1,11).

Analytisch

Het vaststellen van een adenovirus conjunctivitis kan (naast moleculaire diagnostiek en cultuur) met een sneltest (AdenoPlus™). De reproduceerbaarheid en repeteerbaarheid van deze test (door Rapid Pathogen Screening Inc. geëvalueerd voor positieve, zwak positieve, zwak negatieve en negatieve stalen) bedraagt 100% (14,15).

Diagnostisch

Om de diagnostische performantie van deze test na te gaan werd een prospectieve klinische studie uitgevoerd. Hierbij werd bij 128 patiënten met de klinische diagnose van acute virale conjunctivitis 3 verschillende methodes vergeleken: PCR, celcultuur en de sneltest (14). De resultaten van deze studie worden weergegeven in tabel 3. De incidentie van adenovirus-conjunctivitis in deze studie bedroeg 24%. Het is wel belangrijk op te merken dat deze studie werd uitgevoerd met financiële ondersteuning van Rapid Pathogen Screening Inc.

Tabel 3. Sensitiviteit van PCR, virale celcultuur en de sneltest (Adenoplus).

Test	Reference Method	Subjects, No.	% (No./Total No.)				
			Sensitivity	Specificity	Overall Agreement	Predictive Value	
						Negative	Positive
AdenoPlus	CC-IFA	128	90 (28/31)	96 (93/97)	96 (121/125)	97 (93/96)	88 (28/32)
AdenoPlus	PCR	125	86 (29/34)	98 (89/91)	94 (118/125)	96 (89/94)	94 (29/31)
Cell culture	PCR	125	86 (29/34)	98 (90/91)	96 (119/125)	96 (90/95)	97 (29/30)

CC-IFA: cell culture with confirmatory immunofluorescence assay

Klinische impact

Deze test kan zorgen voor een snelle diagnose van adenovirus-conjunctivitis in de praktijk van de behandelende geneesheer. Aangezien oftalmologen het onderscheid tussen een bacteriële en virale conjunctivitis maken op klinische basis, lijkt het niet aangewezen om deze test te implementeren in de praktijk van de oftalmoloog. Deze test kan dus vooral zijn nut bewijzen bij geneesheren met minder ervaring in de oftalmologie. Er zijn 2 mogelijke voordelen denkbaar:

Ten eerste bevestigt deze test de virale etiologie van de conjunctivitis waardoor overmatig antibioticumgebruik gereduceerd kan worden.

Ten tweede kan deze test extra aandacht vestigen op preventieve maatregelen om overdracht te vermijden. Dit is zeker relevant, omdat adenovirus-conjunctivitis kan gepaard gaan met een significante morbiditeit (persisterende droge/tranende ogen door de vorming van pseudomembranen) (16,17).

Organisatorische impact

Wanneer beslist wordt dat de behandelende geneesheer de mogelijkheid moet krijgen om deze test uit te voeren, dient dit beschouwd te worden als Point-Of-Care-Testing (POCT). Dit brengt met zich mee dat er vanuit het labo ook aandacht moet zijn voor de houdbaarheid van de kits, kwaliteitscontrole en opleiding van de gebruikers.

Een voorstel over hoe de diagnostiek van virale conjunctivitis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

Financiële impact

De richtprijs van deze sneltest bedraagt €15 (excl. BTW) per test. Hier tegenover staat een vergoeding van € 8,15 in de nomenclatuur (artikel 24, B250: 'opzoeken van infectieuze agentia met een immunologische techniek').

II.3 Keratitis

Infectieuze keratitis kan veroorzaakt worden door bacteriën, virussen, fungi en parasieten (attachment 3) (5). Het te verkiezen staaltypen voor de microbiologische diagnostiek van keratitis is een cornea-schraapsel (attachment 1) (1,9). Het gaat hier vaak om zeer kleine stalen die gemakkelijk verloren of uitgedroogd geraken, zodat hier extra aandacht aan moet besteed worden bij staaltransport (1).

Men kan 4 grote groepen van keratitis onderscheiden: contactlens geassocieerd, post-chirurgisch, traumatisch en viraal.

Contactlens geassocieerde keratitis

Analytisch

De belangrijkste oorzaak van infectieuze keratitis in de geïndustrialiseerde wereld is gerelateerd aan het gebruik van contactlenzen (1). Contact lens geassocieerde keratitis is meestal bacterieel (met *P. aeruginosa* als belangrijkste verwekker), maar kan ook veroorzaakt worden door fungi (*Fusarium* spp.) en parasieten (*Acanthamoeba*) (6,53,54).

Voor de diagnostiek van bacteriële en fungale keratitis kan men gebruik maken van microscopisch onderzoek en cultuur. Wat de diagnostiek van bacteriële keratitis betreft, is het niet altijd aan te raden de lenzen of aanverwant materiaal in cultuur te brengen, omdat de kweken vaak vals positief zijn (12,13). Bij *Acanthamoeba* keratitis is het echter wel nuttig om contactlenzen en aanverwant materiaal te gebruiken bij de diagnostiek (1). Er is tevens een PCR beschikbaar voor de diagnostiek van *Acanthamoeba* keratitis.

Een overzicht van de verschillende media die gebruikt kunnen worden bij de cultuur van oculaire stalen wordt weergegeven in attachment 2.

Diagnostisch

Over de diagnostische performantie van bacteriële en fungale cultuur/microscopisch onderzoek in kader van keratitis zijn geen harde data beschikbaar. Wel wordt er in verschillende guidelines aangeraden om steeds prioriteit te geven aan cultuur en dus enkel microscopisch onderzoek uit te voeren bij een overmaat aan staal (1,11).

De diagnostische performantie van de verschillende detectiemethoden van *Acanthamoeba* werden reeds besproken in de CAT van Claessens et al. De conclusie hier was dat het nog niet eenduidig is aangetoond dat PCR zorgt voor een verbeterde gevoeligheid t.o.v. cultuur en rechtstreeks microscopisch onderzoek (32). Men kan echter wel argumenteren dat PCR een meer gestandaardiseerd en objectieverbaar resultaat oplevert.

Klinische impact

Elke vorm van keratitis is een potentieel visusbedreigende aandoening die snelle en gerichte therapie vereist om complicaties tot een minimum te beperken (9). Aangezien het onderscheid tussen een bacteriële en fungale keratitis meestal niet gemaakt kan worden op basis van de kliniek, speelt rechtstreeks microscopisch onderzoek en cultuur een essentiële rol bij het richten van de therapie (1).

De diagnose van *Acanthamoeba* keratitis is voornamelijk klinisch, zodat bij vermoeden van *Acanthamoeba* keratitis reeds onmiddellijk gestart wordt met therapie na afname van de stalen (32). Hier is de rol van de verschillende diagnostische methoden meestal beperkt tot bevestiging van het klinisch vermoeden (32).

Organisatorische impact

Gramkleuring en cultuur moeten op korte termijn kunnen worden uitgevoerd. Bij *Acanthamoeba* keratitis kan men opteren om zelf cultuur en microscopisch onderzoek uit te voeren en afhankelijk van de casuïstiek bijkomend een PCR-bepaling uit te voeren.

Een voorstel over hoe de diagnostiek van contactlens geassocieerde keratitis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

Financiële impact

Detectie van *Acanthamoeba* staat niet vermeld in de nomenclatuur. Men kan een *Acanthamoeba*-PCR laten uitvoeren in het Erasmus Ziekenhuis Rotterdam tegen een vergoeding van €75 (<http://www.erasmusmc.nl>).

Post-chirurgische keratitis:

Post-chirurgische keratitis wordt typisch veroorzaakt door bacteriën en atypische mycobacteriën. De bespreking van de diagnostische mogelijkheden kan analoog overgenomen worden uit 'contactlens geassocieerde keratitis' (zie hoger).

Traumatische keratitis:

Traumatische keratitis wordt veroorzaakt door bacteriën (inclusief anaëroben) en fungi. De bespreking van de diagnostische mogelijkheden kan analoog overgenomen worden uit 'contactlens geassocieerde keratitis' (zie hoger).

Virale keratitis:

Analytisch

De belangrijkste verwekkers van virale keratitis zijn herpes simplex virus type-1/2 (HSV-1/2) en varicella-zoster virus (VZV) (6). Daarnaast zijn ook Epstein-Barr virus en adenovirus beschreven als zeldzame oorzaak van virale keratitis (6,57). Omwille van de beperkte klinische relevantie worden de laatste 2 niet opgenomen in de standaarddiagnostiek.

Voor de diagnostiek van HSV keratitis kan men gebruik maken van antigenetectie, celcultuur en PCR. Serologie is hier niet bruikbaar, omdat een zeer groot percentage van de bevolking reeds in contact is geweest met deze virussen en oculaire manifestatie bijna steeds optreedt bij reactivatie (52). Het gebruik van rose bengal inhibeert virale cultuur en PCR, terwijl lissamine groen de PCR van HSV inhibeert (55,56).

Diagnostisch

Er is duidelijk in de literatuur gedocumenteerd dat PCR de meest gevoelige methode is (19-21). In vergelijking met PCR wordt de sensitiviteit van direct fluorescent antibody smear (DFA) op 80% geschat (19,58). Voor cultuur lijkt de sensitiviteit nog een stuk lager te liggen (~50%) (19).

Klinisch impact

De diagnose van HSV keratitis is typisch gebaseerd op de combinatie van anamnese en klinisch onderzoek (pathognomonisch is het aanwezig zijn van een dendriet, na toevoeging van een fluorescerende

kleurstof, bij spleetlamponderzoek) (52). Het is vooral bij de atypische of recidiverende gevallen dat laboratoriumdiagnostiek een toegevoegde waarde heeft (52).

Organisatorische impact

Een voorstel over hoe de diagnostiek van virale keratitis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

Financiële impact

In de nomenclatuur wordt een vergoeding van €65,2 voorzien voor het opsporen van HSV1/2 of VZV (artikel 24bis, B2000: 'opsporen van het Herpes Simplex Virus' en 'opsporen van het Varicella Zoster Virus').

Nota bene: resistentiebepaling herpesviridae

Het is belangrijk om te weten dat er bij een aanzienlijk percentage van patiënten met HSV keratitis resistentie tegen acyclovir aanwezig is. In de literatuur worden percentages tot 6,4 % beschreven (24,25). Aangezien deze resistentie vaak secundair aan virale therapie optreedt, is het aangewezen om de gevoeligheid te testen bij patiënten met recidiverende klachten (24). Deze resistentiebepaling van herpesvirussen kan in België worden uitgevoerd in het Rega Instituut (<https://rega.kuleuven.be/regavir>).

II.4 Uveïtis

Infectieuze uveïtis kan een bacteriële, virale en parasitaire oorsprong hebben (1,6). Bij de virale oorzaken zijn zowel herpes simplex virus, varicella zoster virus als cytomegalovirus beschreven (1,6). Echter, de meest frequente verwekker van uveïtis is *T. gondii* (1,6,9). Tot slot kan een uveïtis in mindere mate worden toegeschreven aan bacteriën: zo zijn er o.a. case-reports over *M. tuberculosis* en *T. pallidum* (7, 8).

HSV-VZV:

Ook voor HSV/VZV-uveïtis kan men gebruik maken van PCR op kamervocht en vitreum (1). De bespreking van deze analyse kan analoog worden overgenomen uit 'virale keratitis' (zie hoger).

CMV-diagnostiek:

Analytisch

Voor de diagnose kan men gebruik maken van moleculaire detectie van CMV in kamervocht/vitreum of monitoring van de viral load in het bloed.

Diagnostisch

Het probleem bij de moleculaire detectie van CMV in oogvocht is dat er geen data zijn over een controlepopulatie, zodat het onduidelijk is wat de diagnostische performantie van gedetecteerd CMV in het oogvocht is (in het bijzonder voor lage concentraties) (38).

Een alternatief is het monitoren van de CMV viral load in het bloed. Ook hier zijn er weinig gegevens over de diagnostische performantie. Er is echter een studie gebeurd die stelt dat een toegenomen CMV viral load een lage positief predictieve waarde heeft voor progressie van CMV retinitis (39).

Klinisch impact

De diagnose van CMV-retinitis blijft voorlopig dus voornamelijk klinisch. Waarschijnlijk kan PCR op oogvocht gebruikt worden om het klinisch vermoeden te bevestigen (34,38). Er zijn echter verdere studies nodig om de waarde hiervan te bevestigen.

Organisatorische impact

Momenteel is er nog onvoldoende evidentie over een goede diagnostische performantie van hoger vermelde testen. Het lijkt nog niet aangewezen om deze diagnostiek in de routine in te voeren.

Een voorstel over hoe de diagnostiek van CMV-uveïtis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

Financiële impact

In de nomenclatuur is enkel het opsporen van CMV in het bloed opgenomen (artikel 24, BI400: 'semi-quantitatief opsporen van Cytomegalovirus in het bloed'). Bepalingen op andere lichaamsvochten vallen buiten de nomenclatuur.

Toxoplasma gondii:

Analytisch

Bij de diagnostiek van Toxoplasma retinitis kan men gebruik maken van serologie (1,9). Daarnaast is er ook PCR ter beschikking (1,9).

Diagnostisch

De aanwezigheid van IgG is onvoldoende specifiek (9). Klassieke serologie is dus enkel waardevol wanneer deze suggestief is voor een acute infectie of wanneer bij het oftalmologisch onderzoek een pathognomonisch teken van oculaire Toxoplasma wordt gevonden (typisch retinochorioiditis) (9). Bij een tweede toepassing van serologie, de Goldman-Whitmer coëfficiënt (GWC), wordt wel een goede specificiteit vermoedt (34). Bij deze coëfficiënt wordt de verhouding van anti-Toxoplasma antilichamen in serum en oogvocht gemaakt (34).

Over PCR zijn er reeds enkele studies beschreven, maar het aantal stalen dat hier werd uitgetest is zeer beperkt (33,34). Er is echter wel een studie waarbij een grotere gevoeligheid van PCR t.o.v. bepaling van de GWC wordt beschreven (59). Om de waarde hiervan betrouwbaar in te kunnen schatten zijn er in de toekomst grotere studies vereist.

Klinische impact

Toxoplasma uveïtis is relatief frequent en vereist een specifieke behandeling. Bovendien is T. gondii-chorioretinitis niet altijd klinisch duidelijk, zodat er zeker toegevoegde waarde van laboratoriumdiagnostiek verwacht kan worden.

Organisatorische impact

Serologie op het bloed heeft de voorkeur als eerste-lijn diagnostiek. Bij onduidelijke serologie is het aangewezen om PCR te overwegen.

Een voorstel over hoe de diagnostiek van Toxoplasma-uveïtis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

Financiële impact

In de nomenclatuur wordt een vergoeding van €65,2 voorzien voor het opsporen van Toxoplasma gondii (artikel 24bis, B2000: 'opsporen van Toxoplasma gondii').

II.5 Endoftalmitis*Analytisch*

Endoftalmitis kent meestal een bacteriële etiologie met *Bacillus* spp als meest beruchte pathoogeen (6,60,61). In mindere mate kan deze infectie worden veroorzaakt door fungi, parasieten en virussen (tabel 4).

Tabel 4. Verwekkers van endoftalmitis (1).

Endoophthalmitis, panophthalmitis	<i>S. aureus</i> , CNS, <i>S. pneumoniae</i> , alpha-hemolytic <i>Streptococcus</i> spp., <i>R. acnes</i> , Enterobacteriaceae, <i>N. meningitidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Bacillus</i> spp., anaerobes, <i>C. albicans</i>	<i>R. retzgeri</i> (121), <i>P. aeruginosa</i> (67), <i>B. pseudomallei</i> (39), <i>H. influenzae</i> (252), <i>T. tenax</i> (170), <i>Aspergillus</i> spp. (219), <i>Acremonium</i> spp. (219), <i>Scedosporium</i> spp. (219), <i>Cryptococcus neoformans</i> (219), <i>C. albicans</i> (151), <i>T. gondii</i> (170), microfilariae (170), VZV (139), 209
--------------------------------------	---	---

De oorzaak van endoftalmitis kan endogeen of exogeen zijn (6). Exogene endoftalmitis treedt op bij post-chirurgische patiënten (voornamelijk cataract-chirurgie) en na een penetratietrauma van het oog (26-28). Endogene endoftalmitis is meer zeldzaam en treedt op secundair aan bacteriëmie. Dit type endoftalmitis wordt vaak veroorzaakt door fungi (vooral *C. albicans*) (29). Er wordt namelijk geschat dat 30% van de patiënten met een Candidemie een endoftalmitis ontwikkelt (30).

Voor de diagnostiek van endoftalmitis kan men gebruik maken van geaspireerd oogvocht of een biopsie (31). Aangezien het volume van deze stalen meestal beperkt is, moet zo gericht mogelijk gewerkt worden bij de laboratoriumdiagnostiek (9). De situatie waarin de endoftalmitis optreedt, is dus van cruciaal belang om te weten naar welke pathogenen men op zoek moet gaan. Voor de diagnostiek van bacteriële en fungale infecties wordt aangeraden om de platen (en eventueel het uitstrijkje) te inoculeren op de plaats waar de staalname gebeurt (waarna ze onmiddellijk naar het labo moeten worden getransporteerd) (9).

Diagnostisch

Geen harde gegevens beschikbaar over de diagnostische performantie van cultuur in de setting van endoftalmitis.

Klinisch impact

Endoftalmitis is een potentieel visusbedreigende aandoening: snelle en adequate diagnostiek zijn vereist om gericht te kunnen behandelen (60,61).

Organisatorische impact

Beschikbaar stellen van microbiologische diagnostiek bij (vermoeden van) endoftalmitis. Omdat de etiologie (exogeen t.o.v. endogeen) in belangrijke mate voorspelt welke micro-organismen opgespoord moeten worden, is het essentieel dat de clinicus wordt aangemoedigd om de klinische context te communiceren.

Een voorstel over hoe de diagnostiek van endoftalmitis kan worden aangepakt, is terug te vinden in het voorgestelde aanvraagformulier (figuur 2).

III Voorstel aanvraagformulier

Om een idee te krijgen over hoe het aanvragen van oftalmologische microbiologische diagnostiek verloopt in de huidige praktijk, werden de aanvraagformulieren van 8 verschillende laboratoria nagekeken. Hier valt op dat er bijna steeds een aparte sectie voor oftalmologische stalen is voorzien. Echter, aangezien het vaak om bilaterale pathologie gaat, is het aan te raden dat duidelijk aangeduid kan worden om welk oog het gaat (1). Dit was het geval bij slechts 14,29% van de bekeken aanvraagformulieren. Bovendien is het voor correcte microbiologische diagnostiek essentieel dat gekend is van welke anatomische structuur het staal afkomstig is (1,9). Ook hier valt op dat slechts weinig aanvraagformulieren de mogelijkheid bieden om dit correct weer te geven. Tot slot is het bij oftalmologische stalen belangrijk dat men de nodige klinische info voorhanden heeft. Enerzijds hangt de interpretatie van de relevantie van bepaalde micro-organismen af van de klinische context (bijvoorbeeld bij recente cataractchirurgie zijn coagulase-negatieve stafylokokken vaak wel klinisch relevant). Anderzijds zijn oftalmologische stalen bijna steeds beperkt in volume, zodat onmogelijk alle pathogenen kunnen worden uitgesloten en gerichte diagnostiek op geleide van de kliniek essentieel is. Het valt dan ook op dat bij slechts 28,57 % van de nagekeken formulieren ruimte is voorzien voor klinische informatie. Tabel 5 geeft een overzicht van de resultaten.

Tabel 5. Overzicht (in %) van de aanwezigheid van enkele kenmerken voor microbiologische diagnostiek van het oog op de aanvraagformulieren van 8 laboratoria.

Aparte sectie voor oog	87,5 %
Aanduiding links-rechts	12,5 %
Vaste secties anatomisch	0 %
Vaste sectie diep-oppervlakkig	25 %
Ruimte voor klinische info	37,5 %

Rekening houdend met de lage percentages voor veel van de elementen die vermeld worden in tabel 5, kan gesteld worden dat herevaluatie van het aanvraagformulier voor oftalmologische microbiologische diagnostiek kan leiden tot meer kwalitatieve en efficiënte diagnostiek. Omwille van deze reden volgt hier een voorstel dat kan dienen als basis voor aanvraagformulier (figuur 2). Het is duidelijk dat dit voorstel, wegens zijn omvang, niet bruikbaar is als een papieren aanvraagformulier. Echter, gebruik bij elektronisch aanvragen behoort tot de mogelijkheden.

Dit aanvraagformulier is opgebouwd uit 5 verschillende syndromen (blefaritis, conjunctivitis, keratitis, uveïtis en endoftalmitis) en omvat pre-analytische factoren, staaltype, klinische context en diagnostische mogelijkheden. In de toekomst zal dit aanvraagformulier worden onderworpen aan feedback van oftalmologen en zal worden geëvalueerd of elektronische implementatie nuttig/haalbaar is.