

A stylized, light blue graphic of a microscope or probe, oriented diagonally from the top right towards the bottom left. It features a circular lens or tip at the top right, connected by a series of lines to a larger circular body in the middle, and a long, thin tube extending towards the bottom left. The graphic is set against a teal background that occupies the left and bottom portions of the slide, while the top right corner is a solid dark grey.

# **Diagnostiek van gastro-enteritis met behulp van het FilmArray Gastro- Intestinaal panel van BioFire**

Author: Dr. Katrien Hoet

Supervisor: Dr. Els Oris

Date: 09-05-2017

# Inleiding: Gastro-enteritis

- Diarree is 2<sup>de</sup> grootste doodsoorzaak bij kinderen < 5 jaar wereldwijd
- Zorgt voor grote belasting en kost van de gezondheidszorg
- Veroorzaakt door grote waaier aan pathogenen (bacteriën, virussen, parasieten)
- Meestal mild en zelf-limiterend
- Microbiologisch stoelgangsonderzoek wordt aangeraden bij:
  - Ernstige ziekte
  - Immuungecompromitteerde patiënten
  - Langdurige ziekte
  - Recente hospitalisatie en/of blootstelling aan antibiotica

# Inhoud

1. Plaats van syndroom gerelateerde gastro-intestinale panels in de diagnostiek van gastro-enteritis
2. Performantiekarakteristieken van het FilmArray Gastro-Intestinaal panel
3. Implementatie van een gastro-intestinaal panel in het ZOL Genk

# Inhoud

1. Plaats van syndroom gerelateerde gastro-intestinale panels in de diagnostiek van gastro-enteritis
2. Performantiekarakteristieken van het FilmArray Gastro-Intestinaal panel
3. Implementatie van een gastro-intestinaal panel in het ZOL Genk

# Conventionele diagnostiek

- Klassiek worden er verschillende testen gebruikt voor detectie van bacteriën, virussen en parasieten in stoelgang:
  - Cultuur
  - Antigeen-testen
  - Microscopie
  - Individuele PCR
- De aanvragende arts bepaalt welke test(en) hij aanvraagt en daarmee welke organismen zullen worden opgespoord.

# Conventionele diagnostiek in het ZOL Genk

## A. Bacteriën

| Cultuur                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>C. difficile</i>                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- MacConkey agar (McC)</li><li>- XLD agar</li><li>- Yersiniaplaat</li><li>- Campylobacterplaat</li><li>- BGA agar</li><li>- Seleniet en Rappaport Salmonella aanrijkingsbodem</li><li>- (Sorbitol McC)</li><li>- (Latex agglutinatie test EHEC 0157)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- GDH antigeentest</li><li>- GeneXpert (Toxine B)</li></ul> |

# Conventionele diagnostiek in het ZOL Genk

## B. Virussen:

- Rotavirus en adenovirus:
  - Gecombineerde immuunchromatografische test (SD BIOLINE Rota/Adeno ag rapid kit)
- Norovirus:
  - RIDA®QUICK Norovirus
  - Cave: enkel te gebruiken in kader van outbreaks (CDC)

## C. Parasieten

- Microscopie
- (Antigeentest *G. Lamblia* en/of *Cryptosporidium*)

# Conventionele diagnostiek: beperkingen

- Combinatie van verschillende testen noodzakelijk
- Uitdaging voor de behandelende arts om correcte testen aan te vragen.
- Bacteriële kweek
  - Verschillende kweekbodems, aanrijingsstappen en overnacht incubatie nodig
  - Heeft een lange TAT
  - Lage opbrengst
- Virussen
  - Lage sensitiviteit van antigeen-testen voor norovirus: Wordt enkel aangeraden bij outbreaks.



# Conventionele diagnostiek: beperkingen

- Microscopisch onderzoek parasieten:
    - Lage sensitiviteit
    - Ervaren personeel nodig
    - Arbeidsintensief
    - Geen differentiatie tussen *E. histolytica* en *E. dispar*
  - Vaak geen diagnostische testen aanwezig voor bepaalde pathogenen zoals oa. enteropathogene *E. coli* stammen, sapovirus en astrovirus
- => Omwille van deze beperkingen is er meer en meer interesse in het gebruik van multiplex gastro-intestinale panels.

# Syndroom gerelateerde multiplex PCR panels

- Detecteren verschillende pathogenen gelijktijdig afhankelijk van het ziektebeeld.
- Bestaat reeds voor:
  - Respiratoire infecties
  - Gastro-enteritis
  - Meningitis
  - Sepsis
  - Seksueel-overdraagbare-aandoeningen

# Gastro-intestinale panels: Voordelen

- Geautomatiseerde en gelijktijdige detectie van een brede waaier aan pathogenen (tot 22 pathogenen met FilmArray)
- Gemakkelijk aanvragen voor de arts:
  - Aanvraag per syndroom
- Eenvoudige workflow
- Verbeterde TAT

# Gastro-intestinale panels: Voordelen

- Hogere opbrengst:
  - Khare et al.
    - 28,3% positieve stalen met FilmArray en 20% met Luminex xTag GPP
    - Versus 8,3 % met de conventionele testen
  - Spina et al.
    - 54,2% positieve stalen met FilmArray
    - Versus 18,1% met de conventionele testen
- Mogelijkheid tot detectie van oa. enteropathogene *E. coli* stammen, sapovirus en astrovirus.

# Gastro-intestinale panels: Beperkingen

- Panel beperkt tot detectie van de aanwezige targets.
- Interpretatie positieve resultaten
  - Dragerschap
  - Verlengde uitscheiding na infectie
  - Co-infecties
    - Literatuur: meerdere pathogenen aanwezig in
      - 27% van de stalen in de studie van Khare et al.
      - 31,2% van de stalen in de studie van Buss et al.
    - Methodevergelijking ZOL: 24/48 stalen (50%) met co-infecties
    - Betekenis? Impact op behandeling van patiënt?

# Gastro-intestinale panels: Beperkingen

- *C. difficile*
  - Cave interpretatie bij kinderen < 1 jaar
    - Asymptotisch dragerschap
  - Bij het inzetten van een GI panel bij kinderen < 1 jaar zal men geconfronteerd worden met positieve resultaten voor *C. difficile*:
    - Wat doen met een positief resultaat? Blinderen? Commentaar bijvoegen?.
- Kostprijs
  - Dure testen, geen terugbetaling
  - Besparingen mogelijks op ziekenhuisbreed niveau?
    - Stopzetten onnodige antibiotica?
    - Kortere hospitalisatieduur?
    - (Correcter isolatiebeleid?)

# Gastro-intestinale panels: plaats in de diagnostiek

- Nog geen duidelijke richtlijnen voor gebruik van gastro-intestinale panels.
- Mogelijke strategieën:
  1. Gebruik van het panel in de routine voor alle stalen
  2. Gebruik van het panel in geselecteerde gevallen

# Gastro-intestinale panels: plaats in de diagnostiek

## 1. Gebruik van het panel in de routine voor alle stalen

- Indicaties voor stoelgangsonderzoek: Ernstige ziekte, immuungecompromitteerd, langdurige ziekte (> 7 dagen)
- Inzetten panel voor alle stalen
  - Uitgezonderd *C. difficile* (en outbreak met gekende pathogeen)
    - Individuele test
- Algoritme:
  - Positief bacterieel resultaat: Inzetten kweek voor antibiogram
  - Negatief resultaat: Eventueel bijkomende klassieke testen
    - Bijvoorbeeld:
      - *Aeromonas* species niet aanwezig in het FilmArray GI panel
      - Parasieten: intermittente shedding, terugkeer uit tropen
- Voorbeelden: Mayo Clinic, Nhg standaard 'acute diarree'



# Gastro-intestinale panels: plaats in de diagnostiek

## 1. Gebruik van het panel in de routine voor alle stalen

- Voordelen:
  - Eenvoudige workflow
  - Snelle diagnose
  - Gemakkelijk aanvraag voor arts: aanvraag per syndroom
- Nadelen:
  - Overshooting?
  - Wat bij negatief resultaat? Overleg met artsen? Commentaar bijvoegen?
  - Kostprijs

# Gastro-intestinale panels: plaats in de diagnostiek

## 2. Gebruik van het panel in geselecteerde gevallen

- Behoud van klassieke methode
- Geselecteerde indicaties: bv. Ernstig ziektebeeld
- Voordelen:
  - Overshooting en kostprijs blijft gelimiteerd
- Nadelen:
  - Workflow wordt niet vereenvoudigd
  - Arts moet nog selectie te maken uit combinatie aan testen
  - Beperkingen conventionele methoden blijven bestaan

# Inhoud

1. Plaats van syndroom gerelateerde gastro-intestinale panels in de diagnostiek van gastro-enteritis
2. Performantiekarakteristieken van het FilmArray Gastro-Intestinaal panel
3. Implementatie van een gastro-intestinaal panel in het ZOL Genk

## FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire)

- Nested multiplex PCR panel
- FDA approved in 2014 voor 22 pathogenen
- Voorbereidingstijd 2 min en runtime ongeveer 1 uur
- Mogelijkheid tot 8 modules per computer
- 200 microliter staal in Cairy-Blair medium
- Reactie verloopt in gesloten pouch en volledig automatisch
- Resultaten worden automatisch gegenereerd



# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire)

Detecteert 22 enteropathogenen

| Bacteriën                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Virussen                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Campylobacter</i> species (<i>C. jejuni</i>, <i>C. coli</i>, <i>C. upsaliensis</i>)</li><li>- <i>C. difficile</i> toxine A/B</li><li>- <i>Plesiomonas Shigelloides</i></li><li>- <i>Salmonella</i> species</li><li>- <i>Vibrio</i> species (<i>V. parahaemolyticus</i>, <i>V. vulnificus</i>, <i>V. cholerae</i>)</li><li>- <i>Yersinia enterocolitica</i></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Adenovirus F40/41</li><li>- Astrovirus</li><li>- Norovirus GI/II</li><li>- Rotavirus A</li><li>- Sapovirus</li></ul>                                      |
| Enteropathogene <i>E. coli</i> /Shigella                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Parasieten                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Enteroaggregatieve <i>E. coli</i> (EAEC)</li><li>- Enteropathogene <i>E. coli</i> (EPEC)</li><li>- Enterotoxigene <i>E. coli</i> (ETEC)</li><li>- Enteroinvasieve <i>E. coli</i>/Shigella (EIEC)</li><li>- Shiga-like toxine-producerende <i>E. coli</i> (STEC)</li></ul> <p>met specifieke detectie van <i>E. coli</i> O157</p>                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Cryptosporidium</i> species</li><li>- <i>Giardia lamblia</i></li><li>- <i>Entamoeba histolytica</i></li><li>- <i>Cyclospora cayetanensis</i></li></ul> |

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire)

Pouch



Pouch loading systeem



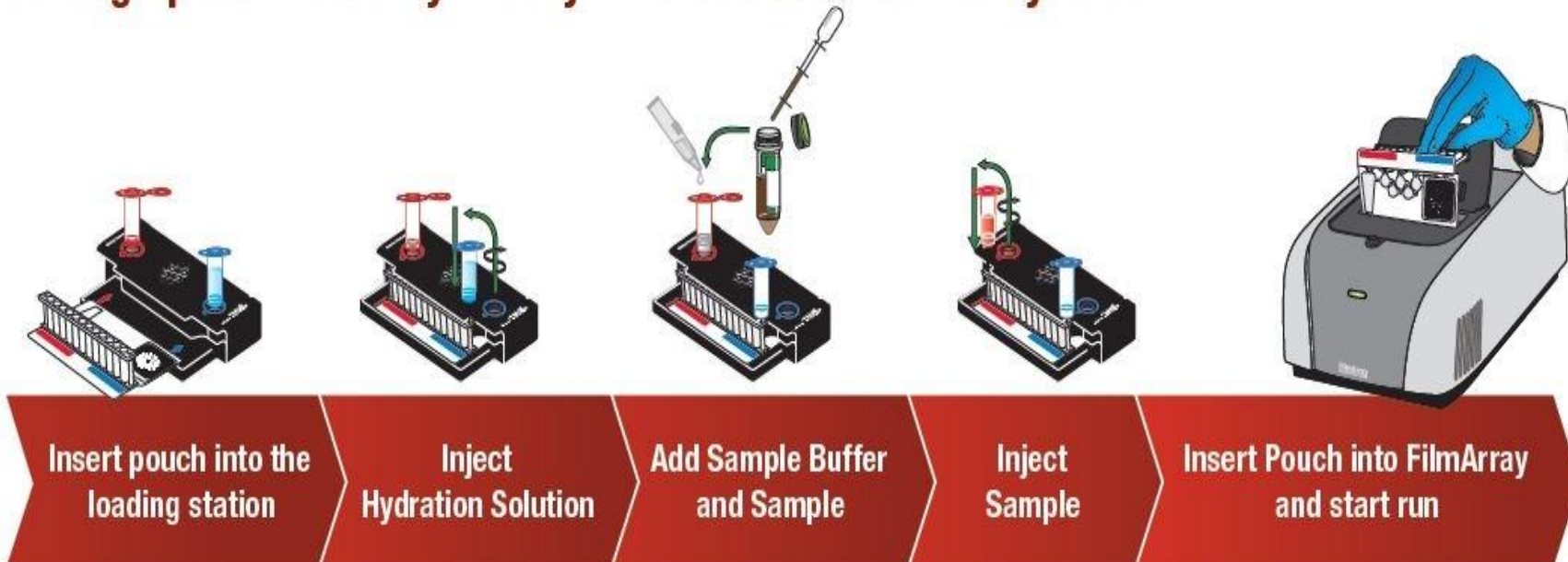
FilmArray



# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire)

## Werkwijze: Staalvoorbereiding

Setting up the FilmArray is easy — a true Load and Go system.





# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Analytische performantie

## 1. Reproduceerbaarheid/staalbewaring: Validatie ZOL Genk

| Reproduceerbaarheid/staalbewaring (2-8° C) |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tijdstip                                   | Dag 1                                                                                                                                                                                             | Dag 3                                                                                                                                                                                             | Dag 5                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zwak + staal</b>                        | <i>Campylobacter jejuni</i><br><i>Salmonella typhimurium</i><br><i>Yersinia enterocolitica</i><br>EPEC<br><i>Shigella flexnerii</i><br><i>Cryptosporidium sp.</i><br><i>Entamoeba histolytica</i> | <i>Campylobacter jejuni</i><br><i>Salmonella typhimurium</i><br><i>Yersinia enterocolitica</i><br>EPEC<br><i>Shigella flexnerii</i><br><i>Cryptosporidium sp.</i><br><i>Entamoeba histolytica</i> | <i>Campylobacter jejuni</i><br><i>Salmonella typhimurium</i><br><i>Yersinia enterocolitica</i><br>EPEC<br><i>Shigella flexnerii</i><br><i>Cryptosporidium sp.</i><br><i>Entamoeba histolytica</i> |
| <b>Sterk + staal</b>                       | <i>Campylobacter jejuni</i><br><i>Salmonella typhimurium</i><br><i>Yersinia enterocolitica</i><br>EPEC<br><i>Shigella flexnerii</i><br><i>Cryptosporidium sp.</i><br><i>Entamoeba histolytica</i> | <i>Campylobacter jejuni</i><br><i>Salmonella typhimurium</i><br><i>Yersinia enterocolitica</i><br>EPEC<br><i>Shigella flexnerii</i><br><i>Cryptosporidium sp.</i><br><i>Entamoeba histolytica</i> | <i>Campylobacter jejuni</i><br><i>Salmonella typhimurium</i><br><i>Yersinia enterocolitica</i><br>EPEC<br><i>Shigella flexnerii</i><br><i>Cryptosporidium sp.</i><br>/                            |

Bijsluiter: Stalen kunnen 4 dagen bewaard worden bij 2-8° C



# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Analytische performantie

## 2. Limit of detection (LoD): Validatie ZOL Genk

| Detectielimiet bacteriën   |                  |                       |                          |                     |
|----------------------------|------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|
| Pathogeen                  | <i>C. jejuni</i> | <i>S. typhimurium</i> | <i>Y. enterocolitica</i> | <i>S. flexnerii</i> |
| Gedetecteerde concentratie | 40 000 CFU/ml    | 10 000 CFU/ml         | 50 000 CFU/ml            | 100 CFU/ ml         |
| LoD volgens bijsluiter     | 40 000 CFU/ml    | 10 000 CFU/ml         | 50 000 CFU/ml            | 100 CFU/ml          |

| Detectielimiet Parasieten  |                            |                   |                       |                        |
|----------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
| Pathogeen                  | <i>Cryptosporidium</i> sp. | <i>G. lamblia</i> | <i>E. histolytica</i> | <i>C. cayetanensis</i> |
| Gedetecteerde concentratie | 5000 oocysten/ml           | 5000 kopieën/ml   | 50 kopieën/ml         | 6000 ge/ml             |
| LoD volgens bijsluiter     | 5000 oocysten/ml           | 2000 kopieën/ml   | 50 kopieën/ml         | 180 ge/ml              |

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Analytische performantie

## 2. Limit of detection (LoD): Validatie ZOL Genk

*De LoD van de virussen (adenovirus, rotavirus, norovirus) kon niet worden gevalideerd omdat de LoD's in de bijsluiter zijn weergegeven in andere eenheden die niet konden worden geconverteerd naar RNA copies/mL en/of omdat er tot nu toe geen juiste stammen van controlemateriaal aanwezig waren.*

| Detectielimiet Virussen volgens bijsluiter |                            |                                                                  |                                               |                                     |            |
|--------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Pathogeen                                  | Rotavirus                  | Adenovirus                                                       | Norovirus                                     | Sapovirus                           | Astrovirus |
| LoD volgens bijsluiter                     | 1 x 10 <sup>5</sup> FFU/mL | F40: 1 TCID <sub>50</sub> /mL<br>F41: 100 TCID <sub>50</sub> /mL | 1 x 10 <sup>4</sup> RNA copies/mL (GI en GII) | 1.1 x 10 <sup>7</sup> RNA copies/mL | 50 FFU/mL  |

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Analytische performantie

## 3. Kruisreactiviteit: Bijsluiter

Organismen met mogelijke kruisreactiviteit volgens de bijsluiter:

| FilmArray GI Panel Test Result                                                                 | Cross-Reactive Organism(s)                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Entamoeba histolytica</i>                                                                   | <i>Entamoeba dispar</i>                                                                                                                                                 |
| <i>Giardia lamblia</i>                                                                         | <i>Bifidobacterium spp.</i> <sup>a</sup><br><i>Ruminococcus spp.</i> <sup>a</sup>                                                                                       |
| Enterotoxigenic <i>E.coli</i> (ETEC) It/st<br>[ETEC 2 assay]                                   | <i>Citrobacter koseri</i><br><i>Citrobacter sedlakii</i><br><i>Hafnia alvei</i> <sup>a</sup><br><i>Cedeceae davisiae</i> <sup>a</sup>                                   |
| <i>Salmonella</i> <sup>b</sup>                                                                 | <i>E. coli</i> with variant type III secretion protein <sup>b</sup>                                                                                                     |
| <i>Vibrio</i><br>( <i>V. parahaemolyticus</i> / <i>V. vulnificus</i> /<br><i>V. cholerae</i> ) | <i>Vibrio alginolyticus</i><br><i>Vibrio fluvialis</i> <sup>c</sup><br><i>Vibrio mimicus</i> <sup>c</sup><br><i>Grimontia</i> (formerly <i>Vibrio</i> ) <i>hollisae</i> |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>                                                                 | <i>Yersinia frederiksenii</i> <sup>a,d</sup><br><i>Yersinia kristensenii</i> <sup>d</sup>                                                                               |

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Analytische performantie

## 3. Kruisreactiviteit: Validatie ZOL Genk

| Getest organisme                  | Aantal stalen getest | Resultaat              |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------|
| <i>Entamoeba coli</i>             | 5                    | Geen kruisreactiviteit |
| <i>Entamoeba dispar</i>           | 3                    | Geen kruisreactiviteit |
| <i>Bifidobacterium</i><br>species | 1                    | Geen kruisreactiviteit |

## 4. Interferentie: bijsluiter

- Geen interferenties aangetoond
- Cave: Rotavirus vaccinatie

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

## Multicentrische studie (Buss et al.)

- 1556 prospectieve patientenstalen
- 4 verschillende geografische gelegen laboratoria VS.
- Ambulante en gehospitaliseerde patiënten, kinderen en volwassenen
- Comparator method
  - Bacteriële kweek
    - *Campylobacter* species, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* species, *Vibrio* species, *Vibrio cholera*, *Yersinia enterocolitica* en *E. coli* O157
  - Andere: PCR
- Discrepanties:
  - Inzetten extra/andere PCR
  - Bij afwezigheid alternatieve PCR:
    - Dezelfde PCR met 10 extra cycli en 10 herhalingen

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

## Resultaten: Positieve opbrengst

- FilmArray (FA): 1180 pathogenen gedetecteerd
- Comparator method: 943 pathogenen gedetecteerd
- Verschil: 237 pathogenen meer gedetecteerd met FA
  - Bijkomende discrepantie-analyse bevestigde 199/237 pathogenen
  - In totaal 38 vals positieve resultaten (3,2% van alle gedetecteerde pathogenen):
    - 5 door kruisreactiviteit
    - 33 zonder verklaring

## Resultaten: Co-infecties

- 31,5% van de positieve stalen
- Geen significante associaties

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

## Resultaten: Sensitiviteit/PPA en specificiteit/NPA

TABLE 5 Performance summary and characteristics of the FilmArray GI Panel versus those of comparator assays (stool culture or PCR and sequencing)

| Analyte                                          | No. of detections <sup>a</sup> |     | Sensitivity/PPA <sup>b</sup> |      |                 | Specificity/NPA <sup>b</sup> |      |            |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|-----|------------------------------|------|-----------------|------------------------------|------|------------|
|                                                  | C                              | FA  | TP/(TP+FN)                   | %    | 95% CI (%)      | TN/(TN+FP)                   | %    | 95% CI (%) |
| <i>Campylobacter</i> spp.                        | 35                             | 58  | 34/35                        | 97.1 | 85.1–99.9       | 1,497/1,521                  | 98.4 | 97.7–99.0  |
| <i>C. difficile</i>                              | 165                            | 204 | 163/165                      | 98.8 | 95.7–99.9       | 1,350/1,391                  | 97.1 | 96.0–97.9  |
| <i>P. shigelloides</i>                           | 3                              | 18  | 3/3                          | 100  | 29.2–100        | 1,538/1,553                  | 99.0 | 98.4–99.5  |
| <i>Salmonella</i> spp.                           | 31                             | 37  | 31/31                        | 100  | 88.8–100        | 1,519/1,525                  | 99.6 | 99.1–99.9  |
| <i>Vibrio</i> spp.                               | 0                              | 2   | 0/0                          |      |                 | 1,554/1,556                  | 99.9 | 99.5–100   |
| <i>V. cholerae</i>                               | 0                              | 1   | 0/0                          |      |                 | 1,555/1,556                  | 99.9 | 99.6–100   |
| <i>Y. enterocolitica</i>                         | 1                              | 1   | 1/1                          | 100  | NA <sup>c</sup> | 1,555/1,555                  | 100  | 99.8–100   |
| EAEC                                             | 83                             | 109 | 82/83                        | 98.8 | 93.5–100        | 1,446/1,473                  | 98.2 | 97.3–98.8  |
| EPEC                                             | 317                            | 348 | 314/317                      | 99.1 | 97.3–99.8       | 1,167/1,201                  | 97.2 | 96.1–98.0  |
| ETEC                                             | 22                             | 31  | 22/22                        | 100  | 84.6–100        | 1,525/1,534                  | 99.4 | 98.9–99.7  |
| STEC                                             | 33                             | 38  | 33/33                        | 100  | 89.4–100        | 1,518/1,523                  | 99.7 | 99.2–99.9  |
| <i>E. coli</i> O157                              | 3                              | 4   | 3/3                          | 100  | 29.2–100        | 34/35                        | 97.1 | 85.1–99.9  |
| <i>Shigella</i> spp./EIEC (culture) <sup>d</sup> | 49 (31)                        | 49  | 47/49                        | 95.9 | 86.0–99.5       | 1,505/1,507                  | 99.9 | 99.5–100   |
| <i>Cryptosporidium</i> spp.                      | 18                             | 24  | 18/18                        | 100  | 81.5–100        | 1,532/1,538                  | 99.6 | 99.2–99.9  |
| <i>C. cayetanensis</i>                           | 19                             | 19  | 19/19                        | 100  | 82.4–100        | 1,537/1,537                  | 100  | 99.8–100   |
| <i>E. histolytica</i>                            | 0                              | 0   | 0/0                          |      |                 | 1,556/1,556                  | 100  | 99.8–100   |
| <i>G. lamblia</i>                                | 20                             | 27  | 20/20                        | 100  | 83.2–100        | 1,529/1,536                  | 99.5 | 99.1–99.8  |
| Adenovirus F 40/41                               | 44                             | 55  | 42/44                        | 95.5 | 84.5–99.4       | 1,499/1,512                  | 99.1 | 98.5–99.5  |
| Astrovirus                                       | 7                              | 8   | 7/7                          | 100  | 59.0–100        | 1,548/1,549                  | 99.9 | 99.6–100   |
| Norovirus GI/GII                                 | 55                             | 70  | 52/55                        | 94.5 | 84.9–98.9       | 1,483/1,501                  | 98.8 | 98.1–99.3  |
| Rotavirus A                                      | 6                              | 18  | 6/6                          | 100  | 54.1–100        | 1,538/1,550                  | 99.2 | 98.7–99.6  |
| Sapovirus                                        | 46                             | 59  | 46/46                        | 100  | 92.3–100        | 1,497/1,510                  | 99.1 | 98.5–99.5  |

<sup>a</sup> C, comparator method as defined in Table 1; FA, FilmArray GI Panel.

<sup>b</sup> Targets that utilized clinical reference standard comparator methods (i.e., stool culture) are reported in terms of sensitivity and specificity. However, the terms positive and negative percent agreement (PPA and NPA, respectively) are typically used to describe performances for analytes that used PCR as a reference. As detailed in Materials and Methods, sensitivity is calculated in the same manner as is PPA, and specificity is calculated in the same manner as is NPA. CI, confidence interval.

<sup>c</sup> NA, not applicable.

<sup>d</sup> Molecular methods targeting both *Shigella* spp. and EIEC were utilized for comparator testing and calculation of FilmArray GI Panel performance characteristics. However, culture was used by the clinical study sites to identify *Shigella* spp. for informational purposes, and the culture results are noted in parentheses.



# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

## Resultaten: Sensitiviteit/PPA

| Sensitiviteit/PPA<br>100% (12/22)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Sensitiviteit/PPA ≥<br>94,5% (7/12)                                                                                                                                                                                                               | Overige 3/12                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>P. shigelloides</i></li> <li>- <i>Salmonella</i> species</li> <li>- <i>Y. enterocolitica</i>,</li> <li>- ETEC</li> <li>- STEC, <i>E. coli</i> O157,</li> <li>- <i>Cryptosporidium</i> species</li> <li>- <i>C. cayetanensis</i></li> <li>- <i>G. lamblia</i></li> <li>- Astrovirus</li> <li>- Rotavirus</li> <li>- Sapovirus</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Campylobacter</i> species,</li> <li>- <i>C. difficile</i></li> <li>- EAEC</li> <li>- EPEC</li> <li>- <i>Shigella</i> species/EIEC</li> <li>- Adenovirus F40/41</li> <li>- Norovirus GI/GII</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Vibrio</i> species</li> <li>- <i>Vibrio cholerae</i></li> <li>- <i>E. histolytica</i></li> </ul> <p>Geen positieve stalen in deze studie.</p> |



# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

## Resultaten: Sensitiviteit/PPA

- *Vibrio* species, *Vibrio cholerae*, *E. histolytica*
    - Geen positieve stalen in deze multicentrische studie
  - *Y. enterocolitica*, *P. Shigelloides*, *E. coli* 0157, astrovirus en rotavirus
    - Weinig positieve stalen in deze multicentrische studie
- => Bijkomend werden retrospectieve stalen en stalen gespiked met controlemateriaal getest door de firma om de sensitiviteit te berekenen.

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

Resultaten: Sensitiviteit/PPA en specificiteit/NPA

Resultaten retrospectieve stalen (bijsluiter)

| Analyte                                      | Positive Percent Agreement (PPA) |      |           | Negative Percent Agreement (NPA) |     |          |
|----------------------------------------------|----------------------------------|------|-----------|----------------------------------|-----|----------|
|                                              | TP/(TP + FN)                     | %    | 95% CI    | TN/(TN + FP)                     | %   | 95% CI   |
| <b>Bacteria</b>                              |                                  |      |           |                                  |     |          |
| <i>Plesiomonas shigelloides</i>              | 12/12                            | 100  | 73.5-100  | 107/107                          | 100 | 96.6-100 |
| <i>Vibrio</i>                                | 1/1                              | 100  | N/A       | 127/127                          | 100 | 97.1-100 |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>               | 8/8                              | 100  | 63.1-100  | 117/117                          | 100 | 96.9-100 |
| <b>Diarrheagenic <i>E. coli</i>/Shigella</b> |                                  |      |           |                                  |     |          |
| (STEC) <i>E. coli</i> O157 <sup>a</sup>      | 19/19                            | 100  | 82.4-100  | 0/0                              | -   | -        |
| <b>Parasites</b>                             |                                  |      |           |                                  |     |          |
| <i>Cryptosporidium</i>                       | 29/30                            | 96.7 | 82.8-99.9 | 66/66                            | 100 | 94.6-100 |
| <i>Entamoeba histolytica</i>                 | 2/2                              | 100  | 15.8-100  | 123/123                          | 100 | 97.0-100 |
| <i>Giardia lamblia</i>                       | 26/26                            | 100  | 86.8-100  | 66/66                            | 100 | 94.6-100 |
| <b>Viruses</b>                               |                                  |      |           |                                  |     |          |
| Astrovirus                                   | 31/32                            | 96.9 | 83.8-99.9 | 91/91                            | 100 | 96.0-100 |
| Rotavirus A                                  | 29/29                            | 100  | 88.1-100  | 65/65                            | 100 | 94.5-100 |



# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

Resultaten: Sensitiviteit/PPA en specificiteit/NPA

Resultaten stalen gespiked met controlemateriaal (bijsluiter)

| Analyte                         | Positive Percent Agreement (PPA) |      |           | Negative Percent Agreement (NPA) |     |          |
|---------------------------------|----------------------------------|------|-----------|----------------------------------|-----|----------|
|                                 | TP/(TP + FN)                     | %    | 95% CI    | TN/(TN + FP)                     | %   | 95% CI   |
| <i>Entamoeba histolytica</i>    | 44/50                            | 88.0 | 75.7-95.5 | 75/75                            | 100 | 95.2-100 |
| <i>Plesiomonas shigelloides</i> | 70/70                            | 100  | 94.9-100  | 105/105                          | 100 | 96.5-100 |
| <i>Vibrio</i> <sup>a</sup>      | 112/115                          | 97.4 | 92.6-99.5 | 60/60                            | 100 | 94.0-100 |
| <i>V. cholerae</i> <sup>b</sup> | 55/65                            | 84.6 | 73.5-92.4 | 110/110                          | 100 | 96.7-100 |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>  | 65/65                            | 100  | 94.5-100  | 110/110                          | 100 | 96.7-100 |

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Klinische performantie

## Resultaten: Sensitiviteit/PPA en specificiteit/NPA

- Besluit sensitiviteit/PPA:
  - Alle targets hebben een sensitiviteit/PPA (inclusief *Vibrio* species) van  $\geq 94,5\%$  (Buss et al.)
  - Uitgezonderd *E. histolytica* 88% en *Vibrio cholerae* 84,6% (Bijsluiter)
- Besluit specificiteit/NPA:
  - Alle targets hebben een specificiteit van  $\geq 97,1\%$
- Cave: *Aeromonas* species
  - Buss et al.: Sens/PPA 80%
  - Khare et al.: 23,8%
  - Niet FDA-approved omwille van lage sensitiviteit

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Methodevergelijking ZOL Genk

Werkwijze:

- 48 positieve stalen getest op de FilmArray:
  - 22 positieve stalen voor parasieten
  - 17 positieve stalen voor bacteriën
  - 9 positieve stalen voor virussen

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Methodevergelijking ZOL Genk

Resultaten positieve stalen:

| Methodevergelijking bacteriën |                       |                          |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Getest organisme              | Aantal geteste stalen | % concordante resultaten |
| <i>Campylobacter</i> species  | 5                     | 5/5 (100%)               |
| <i>Y. enterocolitica</i>      | 5                     | 5/5 (100%)               |
| <i>Salmonella</i> species     | 5                     | 4/5 (80%)                |
| <i>Shigella</i> species       | 2                     | 2/2 (100%)               |
| Methodevergelijking virussen  |                       |                          |
| Getest organisme              | Aantal geteste stalen | % concordante resultaten |
| Adenovirus                    | 3                     | 3/3 (100%)               |
| Rotavirus                     | 3                     | 3/3 (100%)               |
| Norovirus                     | 3                     | 3/3 (100%)               |

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Methodevergelijking ZOL Genk

Resultaten positieve stalen:

| Methodevergelijking parasieten |                       |                          |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Getest organisme               | Aantal geteste stalen | % concordante resultaten |
| <i>Giardia lamblia</i>         | 9                     | 9/9 (100%)               |
| <i>Cryptosporidium</i> species | 8                     | 8/8 (100%)               |
| <i>Entamoeba histolytica</i>   | 5                     | 5/5 (100%)               |

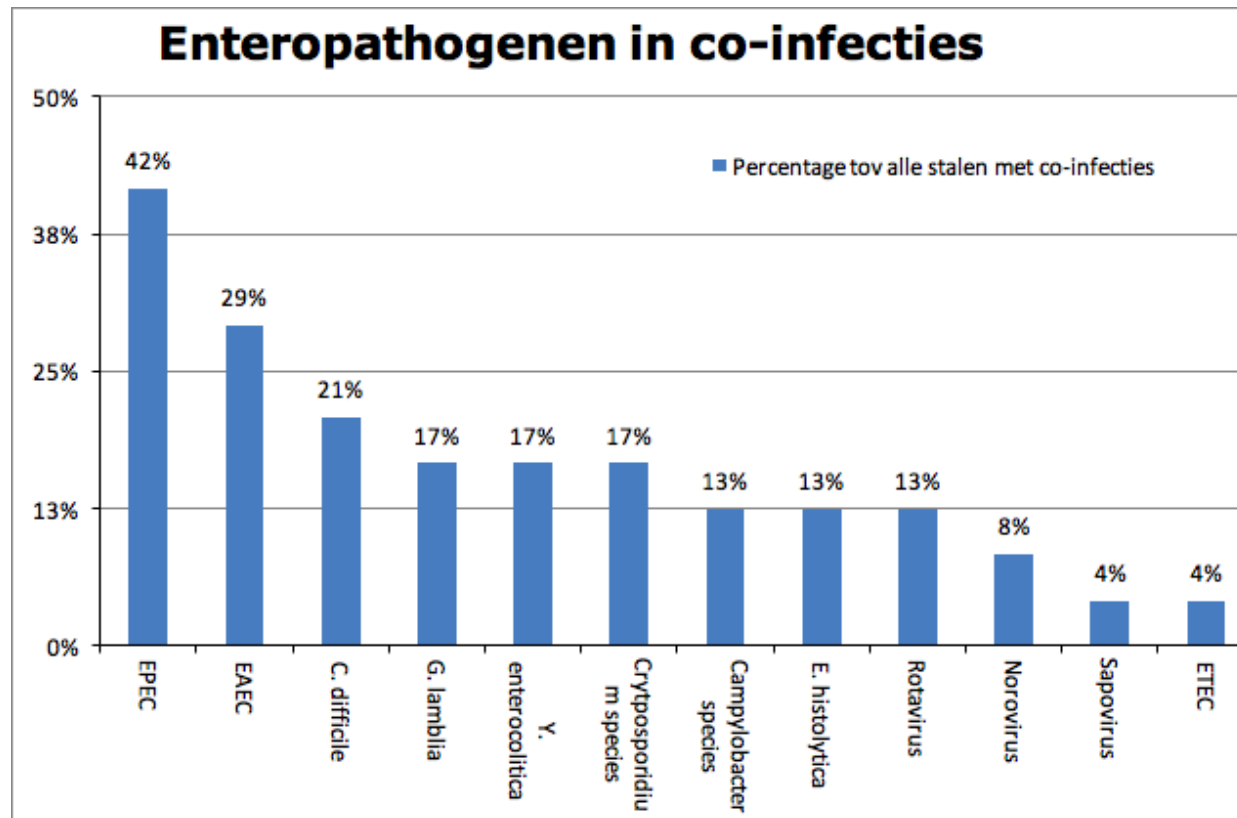
Besluit:

- Overall agreement van 97,9% (47/48 stalen correct).
- In 1 staal werd geen *Salmonella* gedetecteerd door FilmArray
  - Werd opnieuw in kweek gebracht zonder groei
  - Ten gevolge van langdurige bewaring? Initiële identificatie correct?

# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Methodevergelijking ZOL Genk

Resultaten co-infecties:

In 24/48 stalen (50%) werden meerdere pathogenen gedetecteerd





# FilmArray Gastro-Intestinaal panel (BioFire): Besluit

- Goede performantie
- Eenvoudig in gebruik
  - Minimale voorbereidingstijd (2 minuten)
  - Volledig automatische analyse in 1 uur tijd
  - Automatisch gegenereerde resultaten 'positief' of 'negatief'
- Eerder lage capaciteit
  - 8 modules per computer mogelijk waardoor capaciteit kan vergroten
- Hoge kostprijs

# Inhoud

1. Plaats van syndroom gerelateerde gastro-intestinale panels in de diagnostiek van gastro-enteritis
2. Performantiekenmerken van het FilmArray Gastro-Intestinaal panel
3. Implementatie van een gastro-intestinaal panel in het ZOL Genk

# Implementatie van een gastro-intestinaal panel in het ZOL Genk

Het FilmArray Gastro-Intestinaal panel wordt aangeboden in geselecteerde gevallen: Ernstige gastro-enteritis

## Gastro-intestinaal panel (\*)



### Faeces

Panel omvat: *Campylobacter species*, *Clostridium difficile*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella species*, *Vibrio species*, *Yersinia enterocolitica*, *Enteraggregative E.coli*, *Enteropathogenic E.coli*, *Enterotoxigenic E.coli*, *Shigella-like toxin-producing E.coli*, *E.coli O157*, *Shigella/Enteroinvasive E.coli*, *Adenovirus F40/41*, *Astrovirus*, *Norovirus GI/GII*, *Rotavirus A*, *Sapovirus*, *Cryptosporidium species*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*.

85061 ☐ Ernstige gastro-enteritis \*

(\*) Klinische inlichtingen vereist

## To do/actions

- Het algoritme van stoelgangsonderzoek in het ZOL Genk herevalueren en nakijken welke plaats een syndroom gerelateerd panel kan hebben.
- Evalueren welk panel, naast de FilmArray, mogelijks in aanmerking zou komen.
- De literatuur opvolgen met betrekking tot enkele openstaande vragen: Totale impact op het patiëntenbeleid en kosten, klinische relevantie van de resultaten.

**Bedankt voor uw aandacht**

**Vragen?**

