

## **CAT** **Critically Appraised Topic**

### *Waarde van digitale analyse met WASPLab van chromogene media (MRSA, VRE)*

**Author:** Sophie Steels

**Supervisor:** Apr. klin. biol. Stefanie Desmet – Apr. klin. biol. Karlien Vanhouteghem

**Date:** 14-5-2019

#### **CLINICAL BOTTOM LINE**

---

De voorbije jaren is er in de klinische microbiologie een grote evolutie geweest met het invoeren van geautomatiseerde systemen voor bacteriologische kweken. Deze systemen laten toe dat de voorbereiding van het staal, de enting, de incubatie en de visualisatie van bacteriële groei automatisch verlopen. Begin 2018 werd op de afdeling microbiologie van het klinisch laboratorium van het UZ Leuven het WASPLab-systeem geïnstalleerd (Copan, Brescia, Italië). Eén van de voordelen van dergelijke laboratoriumautomatisatie is de beschikbaarheid van hoge resolutie foto's van de voedingsbodems. Dit maakt het mogelijk om een digitale analyse van de foto's te doen met behulp van artificiële intelligentie waarbij de telling en de identificatie van kolonies alsook de beoordeling van voedingsbodems als positief of negatief kan gebeuren.

Begin 2019 werd een nieuwe segregatiesoftware (Chromogenic Detection Module, CDM) geïnstalleerd in het WASPLab-systeem. Deze software analyseert de digitale foto's die het WASPLab-systeem neemt en classificeert ze op basis van de groei- en kleurkarakteristieken kenmerkend voor MRSA of VRE als positief of negatief. Dagelijks worden ongeveer 200 chromogene platen geëvalueerd door de laborant, waarvan er slechts een heel laag percentage positief is voor MRSA of VRE. De introductie van de nieuwe segregatiesoftware kan daarom een meerwaarde zijn door het reduceren van de hands-on-time.

Tijdens de studie werden er 2131 eSwabs, die op hun specifieke chromogene voedingsmedia werden geënt, geanalyseerd met de CDM-software. Deze media werden twee dagen geïncubeerd bij een temperatuur van 37°C in het WASPLab-systeem. Na 20 en 40 uur incubatie werden de digitale beelden van de voedingsbodems nagekeken: op de conventionele manier met de WASPLab-software door een laborant (i.e. zoals het protocol voorschreef vóór de introductie van de segregatiesoftware) en met behulp van de nieuwe segregatiesoftware. De performantie van de software (sensitiviteit, specificiteit, accuraatheid en detectielimiet) wordt geëvalueerd door de resultaten te vergelijken met de resultaten bekomen met de conventionele interpretatie ('gouden standaard').

De digitale analyse van MRSA-platen met de CDM-software had een sensitiviteit van 100,0 % voor beide afleesmomenten. De specificiteit van de analyse bedroeg 92,5 % na 20 uur en 55,8 % na 40 uur incubatie. De accuraatheid was 92,9 % bij de eerste aflezing en 57,9 % bij de tweede aflezing. Voor de digitale analyse van de VRE-platen werd eveneens een sensitiviteit van 100,0 % bekomen voor beide afleesmomenten. De specificiteit bedroeg 64,6 % na 20 uur en 50,5 % na 40 uur. Een accuraatheid van 66,3 en 53,0 % voor respectievelijk de 20 uur- en 40 uur-aflezing werden gerapporteerd. Deze data tonen dat de geautomatiseerde digitale analyse een goede sensitiviteit heeft, maar de specificiteit en accuraatheid lager zijn. Een algoritme dat niet is aangepast op basis van de incubatieduur is hier mogelijks de verklaring. De invloed van de CDM-software op de werking van het laboratorium kon nog niet nagegaan worden omdat de software nog niet geïmplementeerd werd in routine in het labo. Wel bleek de aflezing van screeningsstalen acht keer sneller te verlopen sinds de installatie van het WASPLab-systeem. Er kan geconcludeerd worden dat de automatische digitale analyse van chromogene media negatieve en positieve platen uitsorteert, maar dat er nog ruimte is tot verbetering van de performantie van de CDM-software, met een focus op het reduceren van de vals positieve resultaten.

### 1. Inleiding

Dagelijks worden op de verschillende diensten van het UZ Leuven ongeveer 230 screeningsstalen afgenomen bij patiënten met een vermoeden of gekend dragerschap van MRSA of VRE. Het dragerschap van MRSA of VRE impliceert immers dat de dienst ziekenhuishygiëne bepaalde acties moet ondernemen om transmissie van deze kiemen binnen het ziekenhuis te vermijden. Het is belangrijk dat deze screening efficiënt verloopt en de kliniek zo snel mogelijk op de hoogte wordt gebracht van het resultaat.

Wanneer een screeningsstaal op de dienst Laboratoriumgeneeskunde in het UZ Leuven aankomt, wordt het staal automatisch geënt met behulp van de WASP op een chromogeen voedingsmedium, geïncubeerd bij een temperatuur van 37°C in het WASPLab-systeem en vervolgens afgelezen met behulp van de WASPLab-software. Tijdens deze aflezing wordt een foto van iedere plaat individueel beoordeeld door de laborant. Wanneer de karakteristieke groei van MRSA of VRE aanwezig is, wordt de plaat verder uitgewerkt volgens het specifieke werkprotocol. (11,12) De aflezing van screeningsstalen is echter een tijdrovend proces omdat iedere plaat afzonderlijk bekeken wordt door de laborant. Met de introductie van het nieuwe CDM-algoritme in de WASPLab-software kunnen negatieve screeningsstalen meteen uitgesorteerd worden, zodat de laborant alleen de positieve stalen nog 'manueel/visueel' dient te controleren op aanwezigheid van MRSA- of VRE-kiemen. De introductie van dit algoritme kan een positief effect hebben op de hands-on-time van screeningsstalen.

### 2. MRSA

*Staphylococcus aureus* is een grampositieve coccoïde bacterie die teruggevonden wordt in het neusvestibulum en op de huid van ongeveer 15% van de gezonde volwassenen. Bij verminderde immuniteit kan het een pathogeen worden en ernstige infecties veroorzaken. MRSA is *Staphylococcus aureus* die resistent is aan het antibioticum methicilline (en dus ook aan alle andere beta-lactam antibiotica). Het is een bacterie met een gewijzigd penicilline-bindend eiwit PBP2a, gecodeerd door het mecA- of mecC-gen. Deze genen laten niet toe dat penicilline-achtige antibiotica binden aan transpeptidasen. Hierdoor kan de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* gewoon repliceren in aanwezigheid van beta-lactam antibiotica. (1)

In het UZ Leuven worden de screeningsstalen afgenomen van neus en perineum met behulp van een wisser (eSwab). De stalen worden geënt op een chromogeen voedingsmedium, CHROMagar MRSA. Deze chromogene plaat bevat specifieke chromogene enzymsubstraten en een combinatie van antibiotica, waardoor de MRSA-kiemen roze tot rode kolonies vormen. Methicilline-resistentie wordt nagegaan indien *Staphylococcus aureus* groeit op de plaat. (2,3,11)

### 3. VRE

Enterokokken zijn commensalen van de gastro-intestinale tractus, maar kunnen eveneens verschillende nosocomiale infecties veroorzaken (onder andere bacteriëmie, endocarditis, ...). *Enterococcus faecalis* en vooral *Enterococcus faecium* is vaak ongevoelig voor beta-lactam antibiotica. Infecties met deze resistente kiemen worden behandeld met het glycopeptide-antibioticum vancomycine. Tegenwoordig worden meer enterokokken geïdentificeerd met resistentie aan dit antibioticum. Deze kiemen noemt men vancomycine-resistente enterokokken (VRE). (4)

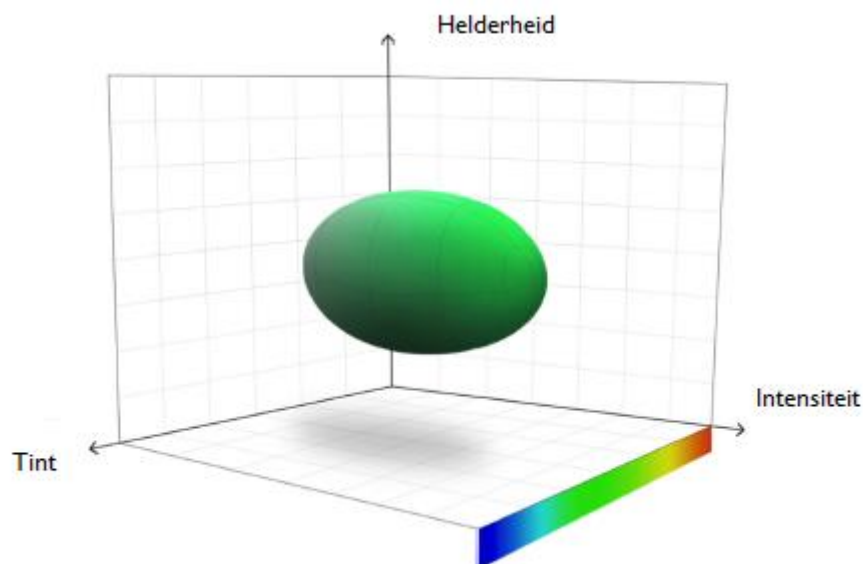
Actieve screening van patiënten die een risico hebben op VRE kolonisatie zorgt ervoor dat de patiënten sneller worden geïdentificeerd en noodzakelijke isolatiemaatregelen kunnen worden opgestart om mogelijke verspreiding naar patiënten gevoelig voor deze infecties te voorkomen. Rectale wissers (eSwab) worden afgenomen bij *at-risk* patiënten en geënt op een ChromID™ VRE agar (BioMérieux). Dit chromogene voedingsmedium bevat twee chromogene enzymsubstraten en verschillende antibiotica, waaronder 8 mg/L vancomycine. Vancomycine-resistentie wordt nagegaan indien *Enterococcus faecalis* of *Enterococcus faecium* op deze plaat groeit. (4,12,14)

#### 4. Digitale image analyse in de microbiologie

Recentelijk werd de digitale aflezing ingevoerd in de klinische microbiologie. Hierbij worden de platen nog altijd afgelezen door de laborant zoals voorheen, maar de aflezing zelf gebeurt virtueel in plaats van door het manueel aanraken van iedere plaat. Geautomatiseerde systemen, zoals het WASPLab-systeem, hebben een ingebouwde digitale camera die verbonden is met de incubator. Op vooraf vastgelegde tijdstippen worden de platen automatisch uit de incubator gehaald en gebracht naar het 'image capture station', waar de digitale camera foto's neemt van iedere plaat. Door de verschillende lichtstrategieën (verschillende illuminatie golflengtes, lichthoeken, diffusiepatronen,...) worden van iedere plaat meerdere digitale afbeeldingen genomen om de digitale aflezing te optimaliseren. Zo wordt 'back lightening' bijvoorbeeld gebruikt om hemolyse te kunnen aantonen op de plaat. Het waarnemen van groei die manueel mogelijk nog niet waarneembaar is, vormt een extra voordeel van de verschillende lichtstrategieën. (7)

Digitale aflezing van platen heeft verschillende voordelen ten opzichte van de traditionele aflezing. Zo worden platen minder lang uit de incubator gehaald, waardoor zij routinematig geanalyseerd kunnen worden terwijl zij verder kunnen groeien in de incubator. Ook is de werklust voor de laboranten minder groot (oa. minder sorteren van de platen) bij het gebruik van digitale aflezing, waardoor zij efficiënter kunnen werken. Algemeen genomen zou het gebruik van digitale aflezing dus voor een snellere turn-around time moeten zorgen. Een ander voordeel van de digitale aflezing is dat de laborant minder in contact komt met mogelijk pathogene kiemen op de plaat, wat het risico op laboratorium-acquired infecties reduceert. De digitale foto's worden eveneens bewaard in een database waardoor deze nog geconsulteerd kunnen worden indien er twijfel is over een resultaat. Daarbij kan de database dienen om het personeel op te leiden of kunnen deze foto's zelfs met de kliniek gedeeld worden. (7)

Verdere vernieuwingen in digitale aflezing ontstonden door artificiële intelligentiesoftware. De CDM-software is hiervan een voorbeeld. De CDM-software screent digitale foto's van de platen op een doelkleur, die per type plaat ingesteld kan worden. Rode, groene en blauwe digitale foto's (de kleurruimte) van de plaat worden omgezet in een driedimensionale ruimte bestaande uit tinten, intensiteit en helderheid (HIT kleurruimte) van de waargenomen kleur. Met behulp van die drie variabelen wordt een bubbelvormig tolerantielevel gecreëerd dat niet-negatieve voedingsmedia kan definiëren. Om niet-negatieve en negatieve platen te kunnen onderscheiden analyseert het algoritme iedere pixel van de digitale foto (27 miljoen pixels per foto van de plaat) en zoekt het naar het geselecteerde kleurpatroon met de gespecificeerde tolerantie. Indien de platen pixels bevatten waarbij de waarden voor de drie variabelen (tinten, saturatie en waarde) binnen de gespecificeerde levels vallen, worden ze geclassificeerd als niet-negatief. In het andere geval worden ze in de negatieve groep geplaatst. (Figuur 1) (15)



**FIGUUR 1: De HIT kleurruimte. De bubbel is een visuele representatie van de tolerantielevel in de driedimensionale ruimte.** (naar Faron et al. 2017) (15)

Uit de studies van Faron et al. betreffende digitale image analyse van chromogene bodems voor MRSA en VRE bleek dat de CDM-software 100 % sensitief is. De auteurs concludeerden eveneens dat de specificiteit voor beide voedingsmedia erg hoog lag. (Tabel 1 en 2) Dit impliceert dat na de invoering van de CDM-software gefocust kan

worden op de positieve stalen. Een ander voordeel van deze software is dat het door zijn artificiële intelligentie VRE- en MRSA-positieve stalen, die gemist zouden worden bij een manuele beoordeling wel oppikt. (4,15)

Clinical test site	No. of specimens tested	Results (no.) <sup>a</sup>				Performance (% [95% CI]) <sup>b</sup>	
		MP/AP	MN/AN	MN/AP	MP/AN	Sensitivity	Specificity
1	5,604	119	5,266	219	0	100 (96–100)	96.0 (95–96)
2	41,064	680	36,333	4,051	0	100 (99–100)	90.0 (89–90)
3	2,217	162	1,898	157	0	100 (97–100)	92.4 (91–93)
4	8,805	406	7,616	783	0	100 (99–100)	90.7 (90–91)
Total	57,690	1,367	51,113	5,210	0	100 (99–100)	90.7 (90–91)

<sup>a</sup>MP/AP, manual positive/automation positive; MN/AN, manual negative/automation negative; MN/AP, manual negative/automation positive; MP/AN, manual positive/automation negative.

<sup>b</sup>CI, confidence interval.

**TABEL 1: Performantie WASPLab digitale image analyse versus conventionele aflezing voor MRSA chromogene media. (Faron et al. 2016) (15)**

Clinical test site	No. of specimens tested	Result <sup>a</sup>				% sensitivity (95% CI) <sup>b</sup>	% specificity (95% CI) <sup>b</sup>	PPV <sup>c</sup> (%)	NPV <sup>d</sup> (%)
		MP/AP	MN/AN	MN/AP	MP/AN				
1	11,438	1,474	9,129	835	0	100 (99–100)	91.6 (91–92)	64	100
2	75,518	2,822	64,535	8,161	0	100 (99–100)	88.8 (88–89)	26	100
3	17,774	2,107	14,315	1,352	0	100 (99–100)	91.4 (91–92)	61	100
Total	104,730	6,403	87,979	10,348	0	100 (99–100)	89.5 (89–90)	38	100

<sup>a</sup>MP/AP, number of specimens with positive manual results and positive automation results; MN/AN, number of specimens with negative manual results and negative automation results; MN/AP, number of specimens with negative manual results and positive automation results; MP/AN, number of specimens with positive manual results and negative automation results.

<sup>b</sup>CI, confidence interval.

<sup>c</sup>PPV, positive predictive value.

**TABEL 2: Performantie WASPLab digitale image analyse versus conventionele aflezing voor VRE chromogene media. (Faron et al. 2016) (4)**

Naast de segregatiesoftware zijn er nog andere algoritmes beschikbaar die gebruik maken van artificiële intelligentie. Zo zullen bepaalde softwareprogramma's automatische koloniedetectie, identificatie en semi-kwantificatie toelaten. (16) Het doel van een geautomatiseerd systeem is het creëren van een zo uniform mogelijke staalvoorbereiding, - behandeling, -incubatie en –interpretatie. (3) Efficiënte automatisatiesystemen in de microbiologie, zoals het WASPLab-systeem, leiden mogelijk tot een gereduceerde turn-around time. Daarnaast is de traceerbaarheid in het analytisch proces een groot voordeel van het systeem, een element dat ook wordt aanbevolen in internationale kwaliteitsrichtlijnen (ISO 15189:2012). Automatisatie in de microbiologie is echter nog lang niet compleet maar met behulp van algoritmes zoals de CDM-software en andere artificiële intelligentieprogramma's, wordt dit proces verder geoptimaliseerd. (6)

## 5. Opzet van de CAT

In dit project zal getracht worden de waarde van de nieuwe CDM-software aan te tonen voor het UZ Leuven. Enerzijds zal dit gebeuren aan de hand van een validatie waarbij de performantie (sensitiviteit, specificiteit, accuraatheid, detectielimiet) van het algoritme onderzocht zal worden. Anderzijds zal de impact van het WASPLab-systeem en deze software op de werking van het labo nagegaan worden door de bepaling van de hands-on-time.

## QUESTION(S)

**Vraag 1:** Validatie van Chromogenic Detection Module (CDM) op WASPLab. Wat is de performantie van de software?

**Vraag 2:** Wat is de impact van WASPLab en de CDM-software op de werking van het labo (hands-on-time)?

## SEARCH TERMS

---

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "MRSA AND screening", "VRE AND screening", "automatisation AND screening", "WASPLab", "digital image analysis AND microbiology"
- 2) Kwaliteitshandboek Laboratoriumgeneeskunde UZ Leuven "MRSA", "VRE".
- 3) Algemene richtlijnen ziekenhuishygiëne "VRE", "MRSA".
- 4) Productinformatie voedingsbodems: BioMérieux.
- 5) CAT-bibliotheek (<http://www.uzleuven.be/laboratoriumgeneeskunde>).
- 6) Labogids UZ Leuven "CPE", "MRSA", "VRE"

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

### 1) Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)

- (19) Clinical and Laboratory Standards Institute. M52: Verification of commercial microbial identification and susceptibility test systems. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2016
- (20) Leber et al. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 4th Edition. ASM Press, Washington, DC. 2016
- (21) Clark et al. Cumitech 31A: Verification and validation of procedures in the clinical microbiology laboratory. ASM Press, Washington, DC. 2009

### 2) Reviews

- (7) Rhoads et al. A review of the current state of digital plate reading of cultures in clinical microbiology. J Pathol Inform. 2015; 6(23)

### 3) Original Articles

- (3) Malhotra-Kumar et al. Evaluation of chromogenic media for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1040-6
- (4) Faron et al. Digital Analysis of Chromogenic Media for Vancomycin-Resistant-Enterococcus Screens Using Copan WASPLab. J Clin Microbiol. 2016;54(10):2646-9
- (5) Alizadeh et al. Detection of carbapenem resistant Enterobacteriaceae by chromogenic screening media. J microbial Methods. 2018;153:40-44
- (6) Dauwalder et al. Does bacteriology laboratory automation reduce time to results and increase quality management? Clin Microbiol Infect. 2016;22(3):236-43
- (8) Carson et al. Interpretation of MRSASelect Screening Agar at 24 Hours of Incubation. J Clin Microbiol. 2009;47(3):566-8
- (9) Navarria et al. Validation of Optimal Sample Volume/Loop/Streaking Pattern and Flexibility to Customize Solutions for Walk Away Specimen Processor (WASP®) Users. Copan. 2000
- (10) Jorgensen et al. Comparison of Inoculation Methods for Testing Enterococci by Using Vancomycin Screening Agar. J Clin Microbiol. 1996;34(11):2841-2
- (13) Carson et al. Interpretation of MRSASelect Screening Agar at 24 Hours of Incubation. Journal of Clinical Microbiology. 2009;47(3):566-8
- (15) Faron et al. Automated Scoring of Chromogenic Media for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Use of WASPLab Image Analysis Software. J Clin Microbiol. 2016; 54(3): 620-4
- (16) Croxatto et al. Towards automated detection, semi-quantification and identification of microbial growth in clinical bacteriology: A proof of concept. Biomed J. 2017;40(6): 317-28
- (17) Yang et al. Evaluation of Commercial Selective Agars in Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Clin Lab Sci. 2010;40(3):252-6
- (18) Ledebouer et al. A new chromogenic agar medium, chromID VRE, to screen for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 59(4):477-9
- (19) Asir et al. Evaluation of chromogenic media for the isolation of vancomycin-resistant enterococci from stool samples. Lett Appl Microbiol. 2009; 48(2):230-3

### 4) Reference Works, Handbooks and Databases

- (1) Verhaegen. Medische microbiologie voor laboratoriumtechnologen. Acco, Leuven. 2016
- (2) Bijsluiter CHROMagar MRSA. Biomérieux. 2019
- (11) UZ Leuven. Specifiek analytisch werkvoorschrift MRSA-screening. 2019.
- (12) UZ Leuven. Specifiek analytisch werkvoorschrift VRE-screening. 2019.
- (14) Bijsluiter ChromID™ VRE agar. Biomérieux. 2019

### Vraag 1: Validatie van Chromogenic Detection Module (CDM) op WASPLab. Wat is de performantie van de software?

Voorafgaand aan deze validatie werd de CDM-software gepersonaliseerd voor het UZ Leuven door de firma Copan. Dit gebeurde op basis van 6235 foto's van positieve en negatieve MRSA- en VRE-kweken die in de huidige setting bekeken werden. Er werden respectievelijk 4571 MRSA-platen (waarvan 103 positief voor MRSA) en 1664 VRE-platen (waarvan 80 positief voor VRE) geanalyseerd. Deze stalen werden zowel gebruikt om het algoritme te personaliseren voor ons laboratorium als voor de validatie van de CDM-software door de firma Copan. Na 20 en 40 uur incubatie werd hetzelfde algoritme gebruikt voor de digitale analyse van de platen.

#### I. Validatieplan

De performantie van de CDM-software wordt nagegaan tijdens de validatie. Hierbij worden resultaten bekomen met de segregatiesoftware vergeleken met de resultaten bekomen met de conventionele aflezing.

##### I.1 Methodevergelijking

###### I.1.1. Conventionele WASPLab-aflezing

Bij de conventionele aflezing worden alle platen gefotografeerd en afgelezen na 20 en 40 uur incubatie. Platen waarop geen kolonies groeien die mogelijks verdacht zijn voor MRSA of VRE worden negatief geantwoord. Platen waarop verdachte kolonies aanwezig zijn worden geïdentificeerd met matrix-assisted laser desorption ionisation time of flight analyzer (MALDI-TOF). Nadien worden ze verder uitgewerkt volgens het specifieke werkvoorschrift voor MRSA of VRE. (11,12)

###### I.1.2. Aflezing met de CDM-software

Met de invoer van de CDM-software worden dezelfde foto's, die genomen werden op 20 uur en 40 uur incubatie, geanalyseerd en gegroepeerd als negatief of positief. Verschillend met de conventionele workflow is de aanwezigheid van een 'segregatieknop' die de negatieve stalen groepeerd. De foto's van de gesegregeerde stalen worden per dertig gegroepeerd en kunnen zo in een routine setting via een 'snelle' visuele screening door de laborant gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vals negatieve platen (i.e. groei van kolonies verdacht voor MRSA of VRE die door de segregatie als negatief werden aanzien). Indien er geen verdachte groei gedetecteerd wordt, kunnen alle stalen dan tegelijk 'negatief' geantwoord worden. Op deze manier moeten alleen de stalen die als positief aanzien worden door de CDM-software, nog staal per staal gecontroleerd worden door de laborant, zoals met de conventionele WASPLab-aflezing.

###### I.1.3. Praktische aanpak van de validatie

Tijdens de maanden april en mei 2019 worden platen van klinische stalen zowel met de nieuwe CDM-software als met de conventionele aflezing geanalyseerd gedurende twaalf dagen. Om een groter aantal positieve stalen te krijgen worden ook 48 gekende positieve MRSA-stalen en 20 gekende positieve VRE-stalen geanalyseerd. Tijdens de validatie zullen eerst de platen die door de segregatie als 'negatief' werden aangeduid één voor één bekeken worden door een laborant door in te zoomen op iedere voedingsbodem afzonderlijk. De platen die groei vertonen verdacht voor MRSA of VRE worden afgezonderd. De platen die na deze segregatie overblijven, worden door de nieuwe software als mogelijk positief aanzien. Deze kweken worden ook één voor één beoordeeld door dezelfde laborant. Kolonies verdacht voor MRSA en VRE zullen verder uitgewerkt worden volgens het werkvoorschrift voor MRSA en VRE. (11,12) Niet-verdachte kolonies zullen geïdentificeerd worden met behulp van MALDI-TOF. Op basis van de identificatie zullen deze vals positieve stalen ingedeeld worden volgens de criteria die beschreven worden in punt '1.2 Analyse van de discordanties'.

##### I.2 Analyse van de discordanties

Discordanties, zoals stalen die positief blijken via de CDM-software maar negatief geantwoord worden met de conventionele aflezing (MN/SP) kunnen te wijten zijn aan verschillende oorzaken. Zo kan de aanwezigheid van MRSA-of VRE-kiemen gemist zijn bij een eerste manuele aflezing, maar wel gedetecteerd worden bij een tweede

aflezing. Ook is het mogelijk dat de segregatiesoftware platen positief maakt omdat de gedetecteerde kleur vergelijkbaar is met de doelkleur ingesteld door het algoritme (i.e. binnen het tolerantielevel van de HIT-kleurruimte valt). Verdere uitwerking van de groei op deze platen (met MALDI-TOF) kan aantonen dat het staal bij de manuele aflezing toch correct werd geïnterpreteerd. Een derde mogelijkheid is de aanwezigheid van achtergrondkleur. (Tabel 3)

**TABEL 3: Indeling van de concordante en discordante resultaten.**

<b>Concordante resultaten</b>	MP/SP
	MN/SN
<b>Discordante resultaten</b>	MP/SN (vals negatieven bij de segregatie)
	MN/SP <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conventionele aflezing negatief, positief door segregatie en bij tweede controle door conventionele aflezing eveneens positief bevonden.</li> <li>2. Kolonies met een vergelijkbare kleur en morfologie als de doelkiem.</li> <li>3. Verkleuring van de chromogene plaat (door residuele matrix).</li> </ol>
<i>MP = positief met de conventionele WASPLab-aflezing, MN = negatief met de conventionele WASPLab-aflezing          SP = positief met de aflezing met de CDM-software, SN = negatief met de aflezing met de CDM-software</i>	

### 1.3 Detectielimiet

Zowel voor VRE als voor MRSA wordt een verdunningsreeks gemaakt worden op basis van het aantal colony forming units per milliliter (CFU/mL). Dit gebeurt om de gevoeligheid van de CDM-software na te gaan wanneer een lager kiemgetal aanwezig is in het screeningsstaal.

Voor MRSA wordt een verdunningsreeks gemaakt uitgaande van  $10^4$  CFU/mL-oplossing. Vanuit deze oplossing worden vervolgens  $1/2$ -,  $1/10$ - en  $1/50$ -verduunningen gemaakt. Voor VRE gebeurde dezelfde verdunningsreeks. Beide verdunningsreeksen gebeuren in drievoud.

#### 1.3.1 Criteria

Specifieke criteria voor validatie van het aflezen van (screenings)stalen met behulp van digitale analyse software zijn voorlopig nog niet voor handen. Noch het Clinical and Laboratory Standards Institute (19), noch Leber (20), noch Cumitech (21) beschrijven mogelijke criteria voor de verificatie van het geautomatiseerd aflezen van screeningsplaten. De gebruikte criteria werden opgesteld op basis van de validatiegegevens van de firma Copan (tabel 4 en 5) door de gevonden performantiewaarden van de firma te verminderen met 5,0 %, met uitzondering van de sensitiviteit die op 100,0 % wordt vastgelegd. Deze criteria verschillen voor de twee staalsoorten en veranderen in functie van de incubatietijd.

**TABEL 4: Performantie van de CDM-software voor MRSA-platen zoals getest door de firma Copan (n=4571).**

	<b>Sensitiviteit</b>	<b>Specificiteit</b>	<b>Accuraatheid</b>
<b>Na 20 uur incubatie</b>	100,0 %	97,8 %	94,9 %
<b>Na 40 uur incubatie</b>	100,0 %	62,7 %	63,5 %

**TABEL 5: Validatiegegevens van de CDM-software voor VRE-platen getest door de firma Copan (n=1664).**

	<b>Sensitiviteit</b>	<b>Specificiteit</b>	<b>Accuraatheid</b>
<b>Na 20 uur incubatie</b>	100,0 %	60,1 %	60,8 %
<b>Na 40 uur incubatie</b>	100,0 %	47,5 %	50,0 %

### 1.3.1.1 MRSA-screeningsstalen

Criterium 1: Er mogen geen manueel positieve stalen als negatief geïdentificeerd worden met behulp van de CDM-software.

Criterium 2: Minimum 92,8 % (20u aflezing) en minimum 57,7 % (40u aflezing) van de stalen die als negatief geïdentificeerd worden met de conventionele WASPLab-aflezing, moeten ook als negatief geïdentificeerd worden met de CDM-software.

Criterium 3: Een accuraatheid van 89,9 % (20u aflezing) en 58,5 % (40u aflezing) wordt verwacht.

### 1.3.1.2 VRE-screeningsstalen

Criterium 1: Er mogen geen manueel positieve stalen als negatief geïdentificeerd worden met behulp van de CDM-software.

Criterium 2: Minimum 55,1 % (20u aflezing) en minimum 42,5 % (40u aflezing) van de stalen die als negatief geïdentificeerd worden met de conventionele WASPLab-aflezing, moeten als negatief geïdentificeerd worden met de CDM-software.

Criterium 3: Een accuraatheid van 55,8 % (20 u aflezing) en 45,0 % (40 u aflezing) wordt verwacht.

### 1.3.2 Detectielimiet van de CDM-software

De detectielimiet van de CDM-software mag niet lager zijn dan de detectielimiet van de conventionele aflezing.

## 2. Resultaten van de validatie

### 2.1. Resultaten validatie MRSA-screeningsstalen

#### 2.1.1. Methodevergelijking

Tijdens de validatie werden 1680 MRSA-screeningsstalen afgelezen, zowel met de conventionele WASPLab-aflezing als met de CDM-software. Er werden geen vals negatieve resultaten gevonden op beide afleestijdspunten. De segregatiesoftware klasseerde 120 van de 1680 platen (7,1 %) foutief als positief na 20 uur. Na 40 uur waren dit 707 platen (42,1 %). De software identificeerde alle positieve platen correct na 20 uur (n=74) en na 40 uur (n=79). Het aantal correct geïdentificeerde negatieve platen bedroeg 1486 van de 1606 negatieve platen en 894 van de 1606 negatieve platen na respectievelijk 20 en 40 uur incubatie. (Tabel 6 en 7)

**TABEL 6: Resultaten met de conventionele en CDM-software-gebaseerde aflezing van de MRSA-screeningsstalen na 20 uur (n=1680).**

20 uur (aantal stalen)	Aflezing met de CDM-software			TOTAAL
		Positief	Negatief	
Conventionele	Positief	74	0	74
WASPLab-aflezing	Negatief	120	1486	1606
	TOTAAL	194	1486	1680

**TABEL 7: Resultaten met de conventionele en CDM-software-gebaseerde aflezing van de MRSA-screeningsstalen na 40 uur (n=1680).**

40 uur (aantal stalen)	Aflezing met de CDM-software			TOTAAL
		Positief	Negatief	
Conventionele	Positief	79	0	79
WASPLab-aflezing	Negatief	707	894	1601
	TOTAAL	786	894	1680

Na 20 uur incubatie vertoonde de segregatiesoftware een sensitiviteit van 100,0 %, een specificiteit van 92,5 % en een accuraatheid van 92,9 %. Bij de tweede aflezing na 40 uur was de sensitiviteit 100,0 %, de specificiteit 55,8



% en de accuraatheid 57,9 %. (Tabel 8)

**TABEL 8: Sensitiviteit, specificiteit en accuraatheid van de CDM-software voor de aflezing van MRSA-screeningstalen na 20 en 40 uur incubatie in vergelijking met de vooropgestelde criteria.**

	Sensitiviteit	Criterium	Voldaan?	Specificiteit	Criterium	Voldaan?	Accuraatheid	Criterium	Voldaan?
<b>Na 20 uur incubatie</b>	100,0 %	100,0 %	✓	92,5 %	92,8 %	X	92,9 %	89,9 %	✓
<b>Na 40 uur incubatie</b>	100,0 %	100,0 %	✓	55,8 %	57,7 %	X	57,9 %	58,5 %	X

Na de eerste aflezing voldoen de resultaten van de validatie aan twee van de drie vooropgestelde criteria: er waren geen vals negatieve screeningsstalen en de software was minstens 89,9 % accuraat. De specificiteit voldoet echter net niet aan het vooropgestelde criterium. Bij volledige incubatieduur werden er opnieuw geen vals negatieve stalen uitgesorteerd door de segregatiesoftware. De accuraatheid voldeed niet aan de vooropgestelde eis van 58,5 %. Ook de specificiteit was net te laag. (Tabel 8)

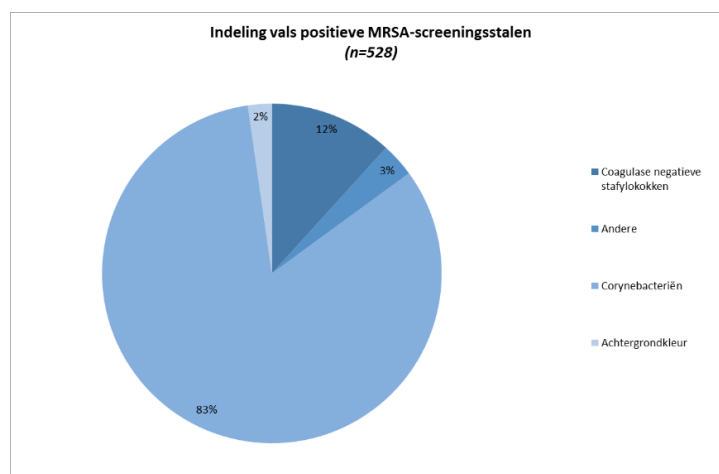
## 2.1.2. Analyse van de discordanties

### 2.1.2.1. Vals negatieve resultaten

Er waren geen vals negatieve resultaten.

### 2.1.2.2. Vals positieve resultaten

Voor een subgroep van 528 van de 707 vals positieve stalen (MN/SP) werd de mogelijke oorzaak van vals positiviteit onderzocht. Er werden alvast geen positieve stalen gemist door de laborant. Op 97,9 % van de stalen waren kolonies zichtbaar waarbij de doelkleur vergelijkbaar was met de kleur van MRSA. Deze kolonies werden verder geïdentificeerd met MALDI-TOF om uit te sluiten dat het alsnog om een *Staphylococcus aureus* zou gaan die resistent is aan methicilline. Na massaspectrometrische analyse bevatten de vals positieve MRSA-screeningsstalen 11,7 % coagulase negatieve stafylokokken, 82,8 % *Corynebacterium species* en 3,2 % andere kiemen (zoals *Brevibacterium species*). 2,1 % van de stalen werd geclassificeerd als positief door de CDM-software omdat er verkleuring was van de chromogene plaat. (Figuur 2 en bijlage I)



**FIGUUR 2 : Oorzaak van de vals positieve MRSA-screeningsresultaten (n=528).**

### 2.1.3. Detectielimiet

De detectielimiet van de CDM-software, 200 CFU/mL (i.e. de laagst geteste verdunning), was niet lager dan de detectielimiet bekomen voor de conventionele aflezing.

## 2.2. Resultaten validatie VRE-screeningsstalen

### 2.2.1. Methodevergelijking

Er werden 451 VRE-screeningsstalen afgelezen, zowel met de conventionele WASPLab-aflezing als met de CDM-software. Er waren geen vals negatieve platen op beide afleestijdstoppen. De segregatiesoftware klasseerde 152 van de 451 platen (33,7 %) foutief als positief na 20 uur. Na 40 uur waren dit 212 platen (47,0 %). De software identificeerde alle positieve platen correct na 20 uur (n=22) en na 40 uur (n=23). Het aantal correct geclassificeerde negatieve platen bedroeg 277 van de 429 negatieve platen na 20 uur en 216 van de 429 negatieve platen na 40 uur incubatie. (Tabel 9 en 10)

**TABEL 9: Resultaten met de conventionele en CDM-software-gebaseerde aflezing van de VRE-screeningsstalen na 20 uur (n=451).**

20 uur (aantal stalen)	Aflezing met de CDM-software			TOTAAL
		Positief	Negatief	
Conventionele WASPLab-aflezing	Positief	22	0	22
	Negatief	152	277	429
	<b>TOTAAL</b>	174	277	451

**TABEL 10: Resultaten met de conventionele en CDM-software-gebaseerde aflezing van de VRE-screeningsstalen na 40 uur (n=451).**

40 uur (aantal stalen)	Aflezing met de CDM-software			TOTAAL
		Positief	Negatief	
Conventionele WASPLab-aflezing	Positief	23	0	23
	Negatief	212	216	428
	<b>TOTAAL</b>	235	216	451

Na 20 uur incubatie vertoonde de segregatiesoftware een sensitiviteit van 100,0 %, een specificiteit van 64,6 % en een accuraatheid van 66,3 %. Bij de tweede aflezing na 40 uur was de sensitiviteit 100,0 %, de specificiteit 50,5 % en de accuraatheid 53,0 %. (Tabel 11)

**TABEL 11 : Sensitiviteit, specificiteit en accuraatheid van de CDM-software voor de aflezing van VRE-screeningsstalen na 20 en 40 uur incubatie in vergelijking met de vooropgestelde criteria.**

	Sensitiviteit	Criterium	Voldaan?	Specificiteit	Criterium	Voldaan?	Accuraatheid	Criterium	Voldaan?
<b>Na 20 uur incubatie</b>	100,0 %	100,0 %	✓	64,6 %	55,1 %	✓	66,3 %	55,8 %	✓
<b>Na 40 uur incubatie</b>	100,0 %	100,0 %	✓	50,5 %	42,5 %	✓	53,0 %	45,0 %	✓

Na de eerste aflezing voldoen de resultaten van de validatie aan alle vooropgestelde criteria: er waren geen vals negatieve screeningsstalen, de specificiteit was groter dan 55,1 % en de software was minstens 55,8 % accuraat. Bij volledige incubatieduur werden er opnieuw geen vals negatieve stalen uitgesorteerd door de segregatiesoftware. Ook de accuraatheid en specificiteit voldeden aan de vooropgestelde eisen van respectievelijk 45,0 en 42,5%. (Tabel 11)

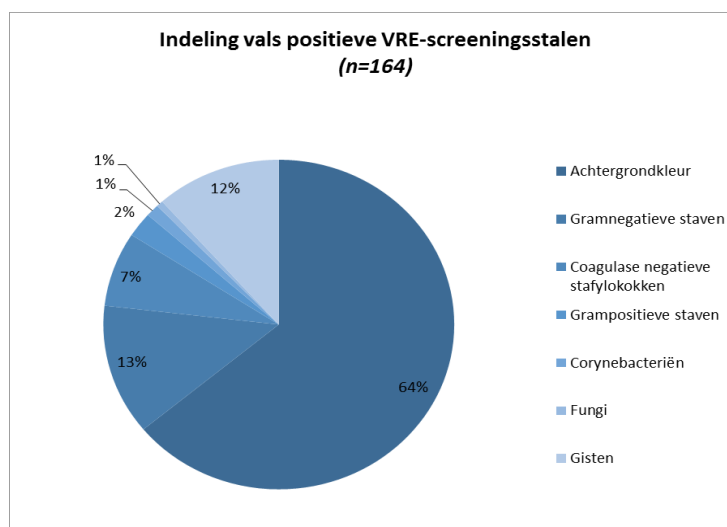
## 2.2.2. Analyse van de discordanties

### 2.2.2.1. Vals negatieve platen

Er waren geen vals negatieve resultaten.

### 2.2.2.2. Vals positieve platen

Voor een subgroep van 164 van de 212 vals positieve stalen (MN/SP) werd de mogelijke oorzaak van vals positiviteit onderzocht. Op 36,0 % van deze vals positieve stalen waren kolonies aanwezig die verder geïdentificeerd werden. Na identificatie met MALDI-TOF werd duidelijk dat 12,8 % van de kolonies gramnegatieve kiemen waren, 7,3% coagulase negatieve stafylokokken, 2,4 % grampositieve staven, 1,2 % *Corynebacterium species*, 0,6 % fungi en 11,6 % gisten waren. De meeste vals positieve VRE-screeningsresultaten werden veroorzaakt door de aanwezigheid van achtergrondkleur: dit was het geval bij 64,0 % van de platen. (Figuur 3 en bijlage II)



**FIGUUR 3 : Oorzaak van de vals positieve VRE-screeningsstalen (n=164).**

### 2.2.3. Detectielimiet

De detectielimiet van de CDM-software was niet lager dan de detectielimiet van de conventionele aflezing. Er werd een detectielimiet van 200 CFU/mL (i.e. de laagst geteste verdunning) gevonden.

## 3. Discussie

Tijdens deze validatie werden in totaal 2131 screeningsstalen afgelezen, zowel via de conventionele methode als met de segregatiesoftware. Er kan geconcludeerd worden dat de MRSA-screeningsstalen de meeste vooropgestelde eisen na 20 uur incubatie behaalde. Na 40 uur incubatie was dit niet het geval. De resultaten voor de VRE-screeningsstalen voldoen wel aan alle vooropgestelde criteria op beide controletijdstippen.

In de studie van *Faron et al.* uit 2016 gebeurde een analyse van de CDM-software voor drie verschillende chromogene MRSA-platen: MRSA select (Bio-Rad Laboratories), chromID MRSA (Biomérieux) en BD CHROMagar MRSA (BD Diagnostics). In deze studie werd een sensitiviteit van 100,0 % en specificiteit tussen 90,0% en 96,0% behaald. (15) De specificiteit is hoger in vergelijking met de resultaten van onze validatiestudie. Een verklaring hiervoor kan gevonden worden in het feit dat bij *Faron et al.* de MRSA-platen alleen werden afgelezen na 16 tot 24 uur incubatie en nadien niet meer terug werden geïncubeerd. Wanneer er bij onze validatie alleen naar de resultaten van de eerste aflezing gekeken wordt, behalen we een specificiteit van 92,5 %. Dit resultaat ligt zelfs hoger dan de resultaten van klinische testsite vier uit de studie van *Faron et al.*, die dezelfde CHROMagar MRSA platen gebruikte. (Tabel 1) (15)

In onze studie wordt aangetoond dat de specificiteit en accuraatheid na 40 uur incubatie laag zijn. Bij langere incubatieduur groeien micro-organismen op het chromogeen voedingsmedium, die bij de indeling van de vals positieve resultaten vooral *Corynebacterium species* bleken te zijn. De groei van corynebacteriën op de chromogene platen is morfologisch nauw verwant met de groei van *Staphylococcus aureus* waardoor de CDM-software deze kiemen sneller zal herkennen als mogelijke MRSA-groei en bijgevolg zal indelen bij de niet-negatieve platen. (13) De groei van *Corynebacterium species*, coagulase negatieve staphylococcus of *Enterobacteriales* is ook vermeld als een limitatie van het CHROMagar MRSA voedingsmedium. (2) Een studie van Yang et al. uit 2010 waarbij de performantie van verschillende chromogene voedingsmedia voor MRSA vergeleken werd, stelde dat deze voedingsbodem de hoogste specificiteit heeft ten opzichte van andere chromogene media na 18 en 48 uur incubatie. Het lijkt dus geen probleem te zijn gerelateerd aan de bodem, maar een probleem betreffende het gebruik van de software voor de aflezing. De bijsluiter van de CHROMagar MRSA raadt aan om chromogene media alleen na 16 tot 24 uur af te lezen. (2) In UZ Leuven worden de platen geïncubeerd tot 40 uur, aangezien interne validatie aantoonde dat er additionele detectie was van MRSA na 40 uur incubatie ten opzichte van 16 uur. Ook tijdens deze studie werden nog vijf extra MRSA-positieve stalen gevonden bij incubatieduur van 40 uur ten opzichte van 16 uur.

In de studie van Faron et al. uit 2016 waarbij een analyse van de CDM-software voor Colorex VRE (BioMed Diagnostics) en Oxoid VRE (Thermo Fisher Scientific) chromogene platen gebeurde, werd een sensitiviteit van 100,00 % en een specificiteit tussen 88,80 en 91,60 % behaald. (Tabel 2) (4). De performantiewaarden in deze studie zijn veel hoger dan de resultaten behaald tijdens onze validatiestudie. Dit kan verklaard worden door het gebruik van andere chromogene voedingsmedia. Het laboratorium van het UZ Leuven maakt immers gebruik van de ChromID™ VRE agars (Biomérieux) en niet van de Oxoid VRE of Colorex VRE agars. Wanneer VRE-screeningsstalen geënt worden op de ChromID™ VRE chromogene media, verschijnt er veelal een paarse achtergrondkleur. Deze verkleuring zorgt ervoor dat de CDM-software de stalen als niet-negatief klasseert. Met het blote oog is echter snel duidelijk dat dit geen groei betreft. Mogelijks vertonen platen gebruikt in de studie van Faron et al. minder achtergrondkleur. Een vergelijkende studie van Asir et al. tussen chromID™ VRE en Oxoid VRE agars vertoonde echter dezelfde performantiekarakteristieken voor beide chromogene VRE-platen. In deze studie werd zelfs melding gemaakt van de zwarte diffusiekleur die de Oxoid VRE agars vertoonde en was er geen vermelding van de paarse halo. (19)

VRE-screeningsstalen hebben zowel na 20 uur als na 40 uur incubatie een lage specificiteit en accuraatheid. Deze lage waarden kunnen verklaard worden door het grote aantal vals positieve platen, voornamelijk zo geclassificeerd door de aanwezigheid van enerzijds een blauwe of paarse halo en anderzijds een achtergrondkleur die ontstond na het enten van de rectale wissers. Dit fenomeen kan veroorzaakt worden door de interactie van het vloeibaar transportmedium met de mix van chromogene substraten, maar wordt niet vermeld in de bijsluiter van de ChromID™ VRE agar. Bepaalde gramnegatieve bacteriën of gisten werden ook soms door de CDM-software verward met de groei van *Enterococcus faecium* of *Enterococcus faecalis*. De mogelijke groei van dergelijke kiemen wordt wel aangehaald in de bijsluiter als limitatie van het voedingsmedium. (14,18)

De resultaten van deze validatie waren vergelijkbaar met de validatiegegevens van de firma zelf. Dit komt omdat de firma het algoritme opgesteld heeft op basis van 6235 foto's uit de routinescreening van het UZ Leuven en dezelfde foto's vervolgens analyseerde voor de validatie van het algoritme. Een betere manier van initiële validatie zou geweest zijn wanneer nieuwe foto's gebruikt werden tijdens de effectieve validatie. De performantie na 40 uur incubatie was erg laag, zowel bij de validatie door de firma als bij onze validatie. Een mogelijke verklaring hiervoor is het gebruik van hetzelfde algoritme op de twee afleestijdstoppen. Verdere optimalisatie van het algoritme zodat een grote groep vals positieve stalen na 40 uur wordt uitgefilterd als negatief door de segregatie, zou de performantie mogelijks kunnen verbeteren. Deze optimalisatiepunten zullen besproken worden met de firma Copan.

## Vraag 2: Wat is de impact van WASPLab en de CDM-software op de werking van het labo (hands-on-time)?

### 1. Doel

De impact van het gebruik van het WASPLab-systeem en de nieuwe CDM-software op het laboratorium zal nagegaan worden door het bepalen van de hands-on-time. Op deze manier wordt duidelijk of automatisatie en artificiële intelligente softwaresystemen zorgen voor een lagere hands-on-time de verschillende screeningsstalen.

### 2. Methode

Voor de introductie van WASPLab in het laboratorium, toen alle screeningsstalen manueel werden afgelezen, werd de start- en eindtijd voor de screeningsfase bijgehouden door de laborant. Deze tijden werden opnieuw bijgehouden nu het WASPLab routinematig wordt gebruikt. Na de implementatie van de CDM-software worden opnieuw tijdsdata bijgehouden door de laborant.

### 3. Resultaten en discussie

Aangezien de CDM-software nog geoptimaliseerd moet worden en niet in routine gebruikt wordt, is een vergelijking tussen het werken met en zonder deze software nog niet mogelijk. Vermoedelijk zal de implementatie van de segregatiesoftware een positieve invloed hebben op de werklust in het laboratorium. Er zullen minder stalen via de conventionele methode beoordeeld moeten worden, waardoor de tijd om te analyseren vermoedelijk evenredig zal afnemen. Daarnaast bleek tijdens de validatie al dat de software gemakkelijk in gebruik is en resultaten correct worden doorgestuurd naar de kliniek.

Er werd wel een vergelijking uitgevoerd van de gemiddelde hands-on-time per 100 stalen vóór het gebruik van het WASPLab-systeem met de huidige routine (i.e. conventionele WASPLab-aflezing). Hierbij zien we dat de gemiddelde tijd per 100 stalen met een factor acht daalde sinds de ingebruikname van het WASPLab-systeem. (Tabel 12) Stalen die momenteel in de routine geanalyseerd worden, zullen bijgevolg een kortere hands-on-time en (mogelijk ook) turn-around-time hebben in vergelijking met de conventionele manuele aflezing voor de invoer van het WASPLab-systeem.

**TABEL 12 : Vergelijking hands-on-time voor MRSA-en VRE-stalen vóór en na installatie van het WASPLab-systeem in het UZ Leuven.**

	Totale screeningstijd (u)	Totaal aantal gescreende stalen	Gemiddelde tijd per 100 stalen (u)
Voor WASPLab	07:26:00	1110	0:40:11
Na WASPLab	13:14:00	16144	0:04:55

### Actiepunten en conclusies

Tijdens de validatie van de nieuwe segregatiesoftware werd duidelijk dat de sensitiviteit en accuraatheid voldoen aan de vooropgestelde criteria, maar de specificiteit en accuraatheid van MRSA-schermingsstalen niet. Deze resultaten zullen besproken worden met de firma Copan. Er zal nagegaan worden of het mogelijk is om de specifieke criteria van het algoritme, gebruikt door de CDM-software, aan te passen zodat er minder vals positieve stalen geantwoord worden. Voor de VRE-schermingsstalen zal de mogelijkheid besproken worden om platen met een lichte achtergrondkleur en geen groei niet te aanzien als positief. Voor de MRSA-schermingsstalen zal getracht worden om de morfologische verschillen tussen *Staphylococcus aureus* en *Corynebacterium species* duidelijker te maken zodat de laatste als MRSA negatief wordt gecatalogeerd. Indien dit mogelijk blijkt zal de segregatiesoftware een tweede keer gevalideerd worden vooraleer het in routine gebruikt zal worden. Indien dit niet mogelijk blijkt, zal de software alsnog in de routine gebruikt worden. Bij invoering van de software in de routine wordt verwacht dat het aantal stalen dat beoordeeld moet worden met de conventionele WASPLab-aflezing immers zal dalen met meer dan 50 percent.

Eénmaal de segregatiesoftware enkele weken in het laboratorium geïmplementeerd zal zijn, kan de hands-on-time nagegaan worden en kunnen de ervaringen van de laboranten in het gebruik van de software verder besproken worden met de betrokken stafleden.



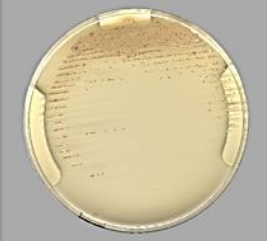


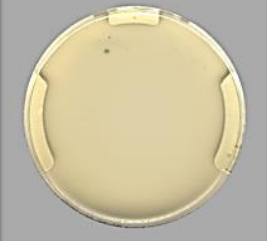
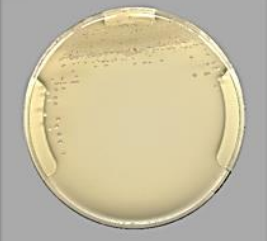
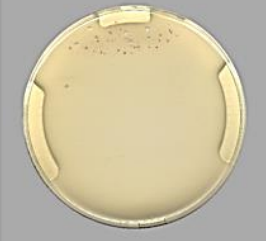
#### **To do/ACTIONS**

---

- 1) Er zal contact opgenomen worden met de firma Copan voor verdere optimalisatie van de CDM-software.
- 2) Indien er een update van de software gebeurt, zal deze opnieuw gevalideerd worden.
- 3) Het validatiedossier zal afgewerkt worden.
- 4) Na de invoering van de nieuwe CDM-software zullen de specifieke SOP's (SOP 39\_BLG 15 en SOP 39\_BLG 6) aangepast worden.
- 5) Na de invoering van de nieuwe CDM-software in het laboratorium zal de impact van de software op het laboratorium nagegaan worden door o.a. bepaling van de hands-on-time.

**ATTACHMENTS**

**BIJLAGE I: Voorbeelden vals positieve MRSA-screeningsstalen met segregatiesoftware**

Achtergrondkleur	Coagulase-negatieve staphylococcus	<i>Corynebacterium species</i>	<i>Brevibacterium species</i>
			
			

**BIJLAGE II: Voorbeelden vals positieve VRE-screeningsstalen met segregatiesoftware**

Achtergrondkleur	Gramnegatieven	Gisten
