

De mycobacteriële diagnostiek in Nederland in 2018

Een inventarisatie

Bas Mourik, Ed Kuijper, Jakko van Ingen, Juriaan de Steenwinkel, Gerard de Vries, Dick van Soolingen

Samenvatting

Om te onderzoeken in welke mate de NVMM-richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek* uit 2015 wordt gevolgd, verzonden we een enquête naar 48 medisch-microbiologische laboratoria in Nederland. Met een respons van 96 procent kon een helder overzicht worden verkregen. Het aantal laboratoria dat zelf mycobacteriële kweek verrichte daalde van 45 in 2001 tot 31 in 2018. Mediaan werden 1.858 (500-5454) kweken per laboratorium verricht door gemiddeld 7 (4-12) analisten. Dit resulteerde in 15 (7-218) positieve kweken voor *Mycobacterium tuberculosis* complex en 41 (8-793) positieve kweken voor non-tuberculeuze mycobacteriën per laboratorium per jaar. De conformiteit aan de huidige richtlijn was hoog.

Abstract

To determine compliance to the current NVMM guideline 'mycobacterial diagnostics' from 2015, we sent an online questionnaire to 48 medical microbiology laboratories in the Netherlands. With a response rate of 96 percent a clear overview could be obtained. The number of laboratories that cultured mycobacteria themselves dropped from 45 in 2001 to 31 in 2018. A median of 1.858 (500-5454) cultures per laboratory were processed by an average of 7 (4-12) technicians. This resulted in 15 (7-218) positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis* complex and 41 (8-793) positive cultures for nontuberculous mycobacteria per laboratory per year. Compliance to the current guideline was high.

Introductie

Met 806 gediagnosticeerde tuberculosepatiënten (4,7 per 100.000 inwoners) in 2018 is de incidentie van tuberculose (tbc) in Nederland laag in vergelijking met veel andere landen in de wereld.[1] Driekwart van deze tbc-patiënten is niet in

Nederland geboren. Bij eerdere internationale audits (2003, 2008 en 2013) zijn vragen gesteld over de waarborging van de kwaliteit van mycobacteriële diagnostiek bij deze lage incidentie.[2]

Als voorbereiding op de vierde internationale audit voor tuberculosebestrijding die in juni 2019 heeft plaatsgevonden in Nederland, is een enquête gehouden om de landelijke structuur van mycobacteriële diagnostiek in kaart te brengen en te onderzoeken in welke mate de NVMM-richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek* uit 2015 wordt gevolgd. Deze enquête is door het referentielaboratorium voor tuberculose van het RIVM geïnitieerd en uitgewerkt samen met de NVMM-richtlijnencommissie voor mycobacteriële diagnostiek en de voorzitter van de nieuwe NVMM-werkgroep 'Mycobacteriële infecties'.

In april 2019 werd een elektronische vragenlijst verstuurd naar 48 medisch-microbiologische laboratoria in Nederland met vragen over de mycobacteriële diagnostiek in het jaar 2018. Om een optimale respons te krijgen, was het niet bij alle onderdelen verplicht om vragen te beantwoorden en werden bij sommige antwoorden schattingen geaccepteerd. Hierdoor verschilt het aantal respondenten per vraag in het overzicht van de resultaten hieronder.

LUMC, Leiden, afdeling Medische Microbiologie, dr. B.C. Mourik, aios medische microbiologie, prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog;
Radboud UMC, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, dr. J. van Ingen, arts-microbioloog;
Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. J.E.M. de Steenwinkel, arts-microbioloog;
RIVM, Tuberculose Referentie Laboratorium, dr. G. de Vries, arts Maatschappij & Gezondheid, prof. (em). dr. D. van Soolingen, hoofd Tuberculose Referentie Laboratorium.
Correspondentieadres: e.j.kuijper@lumc.nl.

A. Algemene mycobacteriologie

Van de aangeschreven laboratoria heeft 96 procent (46/48) op de enquête gereageerd. Van deze laboratoria gaf 33 procent (15/46) aan zelf geen mycobacteriële kweken te verrichten. Van de 31 laboratoria die wel zelf kweken op mycobacteriën, hebben tien een exact aantal kweken in 2018 doorgegeven. Dit kwam uit op een mediaan aantal mycobacteriële kweken van 1.858 (500 tot 5454) per laboratorium per jaar. Alle laboratoria voerden een auraminekleuring uit op ingestuurde klinische materialen en 96 procent (22/23) kweekte zowel op vast als in vloeibaar medium. Van alle respondenten gebruikte 61 procent (14/23) het tuberculoselaboratorium tevens voor diagnostiek van andere micro-organismen van biologische veiligheidsklasse-3. De groep analisten die mycobacteriële diagnostiek verrichtte, bestond gemiddeld uit zeven personen per laboratorium en varieerde van vier tot twaalf. Twintig respondenten gaven aan deel te nemen aan externe kwaliteitsrondzendingen, waarbij de SKML het meest werd gebruikt, gevolgd door QCMD en NEQAS.

B. *Mycobacterium tuberculosis*-complex (MTBC)

Elf laboratoria hebben exact aangegeven hoeveel kweken er in 2018 positief waren. Dit resulteerde in een mediaan aantal van 15 (7 tot 218) positieve kweken voor MTBC per jaar per lab, hetgeen neerkomt op een percentage positieve kweken van mediaan 1,7 procent (0,5 tot 5,5 procent). De PCR voor de directe detectie van MTBC in klinisch materiaal werd door 95 procent (20/21) van de respondenten toegepast en betrof in 67 procent (14/21) van de gevallen een inhoustest, gevolgd door de commerciële GeneXpert (19 procent, 4/21). Van de respondenten had 21 procent (4/19) zeven dagen per week een diagnostische PCR operationeel. Voor moleculaire detectie van antibioticumresistentie werd 61 procent (11/18) van de gekweekte isolaten opgestuurd naar het RIVM en voerde 28 procent (5/18) van de respondenten tevens zelf een moleculaire resistentiebepaling uit tegen isoniazide en/of rifampicine. Voor fenotypische resistentiebepalingen stuurde 56 procent van de respondenten (9/16) isolaten naar het RIVM en verrichtte 25 procent (4/16) zelf een resistentiebepaling (drie keer MGIT, één keer microdilutie).

C. Non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM)

Negen laboratoria hebben exact aangegeven hoeveel mycobacteriële kweken positief waren met non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM). Dit resulteerde in een mediaan aantal van 41 (8 tot 162) positieve NTM-kweken per jaar per respondent, waarbij één respondent met 793 positieve NTM-kweken buiten beschouwing is gelaten. PCR voor de directe detectie van NTM in klinische materialen werd door 75 procent (15/20) van de respondenten toegepast, voornamelijk door verzending naar een extern laboratorium (10/20). Fenotypische gevoeligheidsbepalingen voor NTM's werd door 90 procent (18/20) van de respondenten verricht, waarbij 80 procent (16/20) de stammen verzond naar een extern laboratorium.

Discussie

De bevindingen van deze enquête kunnen in een context worden geplaatst door deze te vergelijken met de uitkomsten van een eerdere enquête over het jaar 2001.[3] Hierbij dient vermeld te worden dat de eerste richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek* pas tot stand is gekomen in 2006.[4] Het aantal laboratoria dat mycobacteriële kweken verricht in Nederland is afgenomen van 45 in 2001 tot 31 in 2018. In 2001 werden er per laboratorium 211 tot 5225 materialen onderzocht met een mycobacteriële kweek en in 2018 ging het om 500 tot 5454 materialen.

In 2001 maakte 63 procent (20/32) van de respondenten gebruik van moleculaire detectiemethoden, terwijl dit in 2018 95 procent betrof. Opvallend hierbij is dat in 2001 30 procent (6/20) van de respondenten geen kweek inzette als de moleculaire detectie negatief was. In de richtlijn van 2006 wordt deze enkelvoudige benadering niet aanbevolen.

Ten slotte voerde in 2001 38 procent (12/32) van alle laboratoria nog zelf fenotypische gevoeligheidsbepalingen uit van MTBC-isolaten. In 2018 was dit afgenomen tot 25% van de respondenten (4/16). Bij detectie van resistentie werden aanvullende bepalingen gedaan bij het referentielaboratorium.

We kunnen concluderen dat, met een respons van 96 procent, deze enquête een helder overzicht geeft van de mycobacteriële diagnostiek in Nederland anno 2018. Een positief punt uit deze

enquête is de conformiteit aan de huidig geldende richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek*. Een punt van aandacht blijft dat een gemiddeld medisch-microbiologisch laboratorium in Nederland per jaar circa vijftien positieve MTBC-kweken verwerkt uit 1858 ingezette kweken, verspreid over een groep van gemiddeld zeven analisten. Daar staat tegenover dat het aantal positieve NTM-kweken groter is met nu 41 positieve kweken per jaar per laboratorium. Het trainen van analisten om in een BSL3-laboratorium te mogen functioneren, vraagt om een aanzienlijke inspanning, maar is te rechtvaardigen als naast mycobacteriën ook andere BSL3-pathogenen worden onderworpen aan diagnostiek, zoals 61 procent van de laboratoria meldt. Daarnaast is de kwaliteit van laboratoriumdiagnostiek ingebed in de jaarlijkse nascholingsbijeenkomsten van de Nederlandse Tuberculose Diagnostiek Dagen (NTDD) en in de SKML-rondzending.

In een eerdere editie van het *NTMM* in 2014 werd een toekomstvisie gegeven op de ontwikkelingen in de laboratoriumdiagnostiek van tuberculose en andere mycobacteriosen.[5] Twee punten die destijds al werden genoemd zijn de toenemende rol van moleculaire technieken waaronder *whole genome sequencing* en de meerwaarde van centralisatie binnen de mycobacteriële diagnostiek om kwaliteit te waarborgen. Als we kijken naar de trends in diagnostiek van 2001 tot 2018 lijkt er een langzame beweging te zijn ontstaan richting regionalisering en centralisatie van MTBC en NTM. Het aantal laboratoria dat zelf mycobacteriële kweken uitvoert, is afgenomen van 45 naar 31. Daarnaast zien we dat de uitvoering van gevoeligheidsbepalingen laagdrempeliger uitbesteed wordt aan gespecialiseerde externe laboratoria. Gezien de dalende incidentie van MTBC-infecties en de complexiteit van mycobacteriële gevoeligheidsbepalingen vooral voor NTM is dit een gunstige ontwikkeling.

Om te onderstrepen dat het veld van de mycobacteriële diagnostiek bewegelijk is, verschijnt op korte termijn een bijgewerkte richtlijn op het gebied van mycobacteriële diagnostiek, waarin onder andere de ontwikkelingen op het gebied van *whole genome sequencing* verwerkt zijn. Verder is de verwachting dat *whole genome* (en *targeted*) *sequencing* ook in regionale en perifere laboratoria een steeds grotere rol gaat spelen bij

het uitvoeren van gevoeligheidsbepalingen in de eerste lijn. Zo zal de diagnostiek naar een van de oudste infectieziekten weer helemaal bij de tijd zijn.

Referenties

1. Slump E, Blijboom L, Bregman IM, et al. Tuberculose in Nederland 2017 - surveillancerapport. RIVM rapport 2018-0143, doi:10.21945.
2. Diemen-Steenvoorde, JAAM van. Veiligheid bij het kweken van *Mycobacterium tuberculosis* in medisch microbiologische laboratoria kan en moet beter. Rapport Inspectie voor de gezondheidszorg (2014). Beschikbaar via: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/blg-346089.pdf>.
3. Vlaspolder F, Gageldonk-Lafeber AB van, Kuijper EJ, Zanden AGM van der, Soolingen D van. Laboratoriumdiagnostiek van tuberculose in Nederland; inventarisatie van de situatie in 2001 getoetst aan de richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek. *Infect Bulletin*. 2007;18:45-54.
4. Buiting AGM, Duin JM van, Kuijper EJ, et al. NVMM richtlijn mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek 2006. Beschikbaar via: <https://docplayer.nl/7376842-Nvmm-richtlijn-mycobacteriële-laboratoriumdiagnostiek.html>.
5. Soolingen D van, Zanden AGM van der, Ingen J van. Toekomstvisie op ontwikkelingen in de laboratoriumdiagnostiek van tuberculose en andere mycobacteriosen. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2014;22;61-4.