

## Kwantiteit en kwaliteit, tegenstrijdigheid in de parasitologische diagnostiek

J.P. VERHAVE

Inheemse parasieten worden vaak gemist en importinfecties ziet men niet regelmatig. Laboratoria die desondanks pretenderen goede diensverlening te kunnen leveren, worden verondersteld gebruik te maken van externe kwaliteitsborging. Deze wordt geleverd door de beroepsgroep en niet door de overheid. Ongeveer 50 klinisch-chemische en 70 microbiologische laboratoria kunnen met dit systeem beoordelen wat hun kwaliteit voorstelt. Op den duur blijkt men beter te presteren als de kwaliteit aanvankelijk slecht was. Veel moeilijker is het om het product op goed peil te houden! 12,5 jaar kwaliteitsborging van parasitologische laboratoriumdiagnostiek heeft uitgewezen dat voortdurende nascholing en praktische training nodig blijven.

Niet voor alle laboratoriumspecialisten lijkt de intercollegiale drang groot genoeg om de geleverde kwaliteit waar nodig te verbeteren. Te veel laboratoria blijken onder de maat te produceren. Er moet worden gezocht naar intensivering van de aandacht. Wellicht is supervisie en training ter plaatse een weg om te gaan.

*Trefwoorden: parasitologie; diagnostiek; kwaliteit; nascholing; malaria; darmparasieten*

Inheemse parasitaire infecties zijn in Nederland niet meer zo algemeen voorkomend door onze hygiënische discipline en wetgeving, maar reizigers uit zogenaamde "low income" landen in de tweede en derde wereld voeren in toenemende mate parasieten in. De herkenning van exotische ziektebeelden en van de bijbehorende verwekkers vergt van behandelende artsen en laboratoriummedewerkers speciale aandacht, ervaring en overleg.

De noodzaak voor extra inspanning t.a.v. de diagnose van importziekten ligt enerzijds in de moeilijkheid om regelmatig ervaring op te doen. Anderzijds zijn het toenemende reizigersverkeer, de militaire vredesmissies, internationalisering van onderwijs en onderzoek, immigratie van buitenlandse werknemers en hun gezinnen, asielzoekers, vluchtelingen en adoptiekinderen bronnen van onbekende pathologie en morfologie. Enkele van deze infecties behoeven cito diagnostiek vanwege acute levensbedreiging. Andere

parasieten zijn slechts met moeite te vinden of te herkennen en als geheel vergt de parasitologische diagnostiek relatief veel tijd en specifieke expertise. Daarmee kan het een vreemde eend zijn in de meer op technologische analyseprocessen gestoelde bijt van klinisch-chemische laboratoria.

De Nederlandse Vereniging voor Parasitologie, een vereniging die open staat voor alle beroepsbeoefenaren die parasitologisch werk doen, heeft een Stichting voor Parasitologische Laboratorium Diagnostiek (SPLD) opgericht, met als doel de voortdurende educatie, training en kwaliteitsborging van de laboratoriumdiagnostiek voor parasitaire importinfecties. De beroepsgroep, geconcentreerd in enkele over het land verspreide deskundigheidscentra en de SPLD, heeft ervoor gekozen om de laboratoriumdiagnostiek zoveel mogelijk in de perifere ziekenhuizen op te bouwen. Doordat de routine in die laboratoria moeilijk op eigen kracht kan worden onderhouden, is voortdurende nascholing geboden. Daartoe zijn de volgende activiteiten ondernomen:

- Door een consortium van parasitologen is het laboratoriumboek "Medische Parasitologie" geschreven (red. Polderman & Rijpstra); de derde druk is in voorbereiding.
- Er wordt regelmatig gediscussieerd over diagnostische technieken en onderzoeksresultaten binnen het Landelijk Diagnostiek Overleg Parasitologie (LDOP).
- Er worden richtlijnen opgesteld voor laboratoriumdiagnostiek (bv. van malaria), die door de Inspectie Volksgezondheid als standaard worden erkend.
- Er worden jaarlijks een zestal basis cursussen (2 weken) en expertmodules of terugkomdagen (dag/avond) voor gevorderden aangeboden aan laboratoriumhoofden en hun personeel. Ongeveer 100 personen worden zo per jaar getraind in laboratoriumtechnische en casuïstische diagnostiek. Voor klinisch chemici en laboratoriumartsen in opleiding zijn de cursussen in Leiden (maart), Amsterdam (mei) en Nijmegen (oktober) aanbevolen door de opleidende instanties; voor assistenten microbiologie is de basis cursus verplicht.
- Daarnaast heeft de SPLD een bestand opgebouwd van 120 ziekenhuis- en artsenlaboratoria voor externe kwaliteitsborging. Die service bestaat nu al 12,5 jaar en wordt georganiseerd vanuit het Laboratorium voor Medische Parasitologie van het Academisch Ziekenhuis St. Radboud te Nijmegen.

---

*Medische Parasitologie, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, Nijmegen*

Correspondentie: Dr. J.P. Verhave, Medische Parasitologie, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
e-mail: j.verhave@mmb.azn.nl

In Nederland wordt de parasitologische diagnostiek in de periferie door twee disciplines uitgevoerd: laboratoria met klinisch-chemische en met medisch-

microbiologische signatuur; elk ziekenhuis heeft daarin een eigen traditie. De SPLD heeft zich vanaf haar begin buiten territoriumdiscussies gehouden en wil zich uitsluitend met kwaliteit bemoeien.

De klinisch-chemische laboratoria die deelnemen aan de Kwaliteitsborging omvatten 40% van het totale bestand; de medisch-microbiologische laboratoria vallen wat betreft de externe kwaliteitszorg onder de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Microbiologie. De SPLD levert aan die laboratoria hetzelfde pakket (SKMM-VI) als aan de niet-microbiologische laboratoria.

De deelnemers ontvangen 4x per jaar een set van 4 patiëntenmonsters, met eenvoudige, onherkenbaar gemaakte of gesimuleerde anamneses. Elke zending bevat bloedpreparaten van twee patiënten en gefixeerde faecespreparaten van twee (andere) patiënten. De ingezonden bevindingen (anoniem, onder nummer) worden besproken en aanvullende vragen over de patiënten, de diagnose of de behandeling worden aan de deelnemers toegestuurd, ter bespreking met collegae en laboratoriumpersoneel. Hiermee kan men als team werken aan onderhoud van kennis en wederzijds begrip tussen artsen en laboratoriummedewerkers.

Certificering van kwaliteit wordt afhankelijk gesteld van de deelname aan nascholingscursussen en aan de kwaliteitsborging. Tot nu toe nam de SPLD geen initiatief naar laboratoria die ondanks hun deelname slecht presteren, omdat zij hun eigen resultaten met die van alle anderen kunnen vergelijken en hun conclusies kunnen trekken. Eerder hebben wij al aangetoond dat deelname op den duur meestal toch tot enige verbetering van kwaliteit leidt (1), zie ook figuur 1.

### Activiteiten

Binnen het kader van de kwaliteitsborging worden diverse initiatieven genomen en onderzoeken verricht.

1. Analyse van de resultaten, om trends voor kwaliteitsverbetering zichtbaar te maken.
2. De introductie van nieuw ontwikkelde diagnostische technieken voor malaria, pneumocystose en protozoaire darminfecties in perifere laboratoria.
3. Een onderzoek naar de waarde van de laboratoria als melders van malaria, een meldingsplichtige ziekte in Nederland, ten opzichte van de dekking van malariagevallen door andere databestanden (Inspectie en Ziekenhuizen). Melding van malaria door artsen bleek tot aanzienlijke onderrapportage te leiden.
4. De kwaliteit van de malariadiagnose door Nederlandse laboratoria; onderzoek naar de betrouwbaarheid van laboratoriumrapportage van de verwekker(s) van malaria tertiana geïmporteerd uit Subsahara-Afrika.
5. Verbetering van Quality Assurance en Continuing Education in Mwanza Region, Tanzania.
6. Case management van ongecompliceerde malaria in Sumve Hospital, Tanzania. Een onderzoek naar kwaliteit van klinici en laboratorium en het voorschrijfgedrag voor kinderen met koorts.

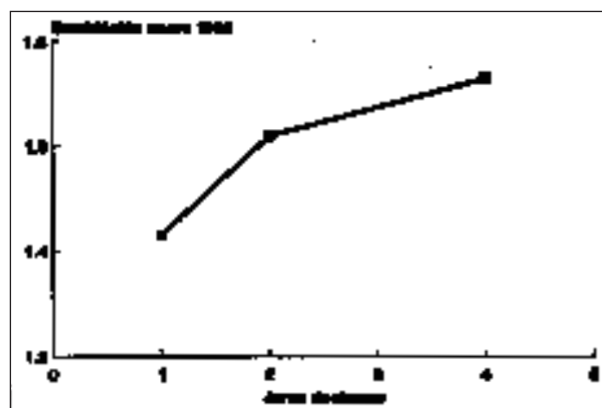
Op de onderzoeken genoemd onder 1 en 2 wordt verderop, onder "Kwaliteitsborging van de afgelopen twee jaar", resp. "Nieuwe technieken", verder ingegaan.

Uit onderzoek 3, waaraan vrijwel alle deelnemers Kwaliteitsborging hun bijdrage leverden, is gebleken dat in 1995 en 1996 samen ongeveer 1163 malaria gevallen in Nederlandse laboratoria werden vastgesteld. 622 gevallen werden door de behandelend artsen aangegeven bij de GGD's. Dat betekent voor de in beide bestanden voorkomende patiënten een onderrapportage van ongeveer 63%! Er is een nieuwe wetgeving in voorbereiding, die de aangifteplicht bij de laboratoria legt en ons onderzoek suggereert dat daarmee de onderrapportage sterk zal teruglopen.

Tegelijk is er in het RIVM een Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) in opbouw voor de verzameling, analyse en interpretatie van gegevens over het vóórkomen van infectieziekten, waarin alle GGD's en alle medisch microbiologische laboratoria participeren. Juist voor malaria geeft de uitsluitende informatie vanuit microbiologische laboratoria echter een scheef beeld, want een derde van alle gevallen van malaria worden in niet-microbiologische laboratoria gediagnostiseerd. Voor andere parasitaire infecties (zonder meldingsplicht) geldt eveneens, dat niet-microbiologische laboratoria een deel van de diagnostiek voor hun rekening nemen.

Van alle lab-gediagnostiseerde malaria in Nederland is 56% veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*, voor het merendeel uit West Afrika. Van alle ziekenhuisopnames voor malaria is 70% malaria tropica/*P. falciparum*-infectie. In 30% van alle door laboratoria als goedaardig vastgestelde malaria infecties wordt toch tot ziekenhuisopname besloten! Goed overleg tussen laboratoriumspecialist en behandelend arts zou in een aantal gevallen tot goedkopere behandeling thuis kunnen leiden.

Een andere opvallende bevinding is dat bijna een derde van de gevallen van malaria tertiana uit die gebieden van Afrika waar geen *P. vivax* zou kunnen voorkomen, toch als zodanig zijn opgegeven. Er wordt onderzocht of dit op een kwaliteitsmankement berust (onderzoek 4).



Figuur 1. Gemiddelde score bloedparasieten naar gelang het aantal jaren van deelname.

Met steun van Memisa en de Nederlandse Vereniging voor Tropische Geneeskunde wordt bijgedragen aan kwaliteit van parasitologische diagnostiek door lokale klinici en laboranten in Noord-Tanzania (onderzoeken nrs 5 en 6). In 1997 heeft een van de technicians van het centrale ziekenhuis van Mwanza een onderzoeksstage gelopen in Nijmegen (het onderzoek richtte zich op tijd- en kostenbesparing door het gebruik van acridineoranjekleuring voor malariadiagnostiek). Dit onderzoek is mogelijk gemaakt dankzij bijdragen van onze SPLD-cursisten en de deelnemers aan de parasitologische kwaliteitsborging in Nederland.

### Nieuwe technieken

De perifere laboratoria komen in aanraking met een aantal moderne technieken als aanvulling op- of alternatief voor de traditionele diagnostische microscopie. Er moeten afwegingen worden gemaakt over sensitiviteit, specificiteit en kosten- of tijdsbesparing. Binnen het LDOP worden onderzoeken besproken en aanbevelingen opgesteld. De meeste technieken zijn nog niet in de praktische Kwaliteitsborging te toetsen, maar kennis daarvan wordt in de verdiepingsvragen al verondersteld. Het propageren of invoeren vraagt om extra nascholing en kwaliteitsvoorzorgen. Daarom komt een aantal van onderstaande punten elders in dit nummer uitgebreid aan de orde.

#### *Kleurtechnieken en morfologie van gefixeerde darmprotozoa*

Er is in het LDOP een onderzoek gedaan naar de concordantie van diagnostiek met behulp van gekleurde fecesuitstrijkjes. Hoewel men tevreden was over de resultaten, werd ernstige twijfel geuit over verplichtstelling of overhaaste invoering van deze technieken voor perifere laboratoria: de parasitologen verwachten meer verwarring dan verbetering, omdat het herkennen van de morfologie van trofozoieten/cysten van veel pathogene en apathogene protozoa een heel leerproces vergt. Bovendien heeft de techniek vooral een meerwaarde als de feces direct na productie wordt gefixeerd en dat is in de praktijk moeilijk te regelen. Er is nu een eerste cursus georganiseerd met deelnemers van grotere diagnostische centra. Al enkele keren zijn gekleurde preparaten ter kennisgeving meegestuurd met een rondzending.

#### *Entamoeba-cysten*

Cysten van *Entamoeba histolytica* kunnen met microscopisch onderzoek niet meer vanzelfsprekend als producten van een pathogene parasiet worden beschouwd. De niet-pathogene *E. dispar* is alleen met PCR of monoklonale antistoffen te onderscheiden van *E. histolytica*. Daarom is de omschrijving *E. histolytica/dispar* ingevoerd, om aan te geven dat men geen uitspraak doet over de klinisch therapeutische consequenties van de laboratoriumbevinding. Deze parasiet is in de Kwaliteitsborging 1996-97 herhaaldelijk aangeboden en we zien een toenemend aantal deelnemers dat deze nieuwe nomenclatuur heeft overgenomen.

#### *Cryptosporidium*

De "nieuwe" parasiet *Cryptosporidium parvum*, die bij patienten met immunosuppressie waterige diarree kan veroorzaken, behoeft een speciale kleuring: de (gemodificeerde) Ziehl-Neelsen kleuring van de zuurvaste oöcysten in de ontlasting.

Een tweede methode is de fluorescentiekleuring met auramine.

Wij hebben nadrukkelijk op deze parasiet gewezen en ook op de noodzaak (een van) beide kleuringen ter beschikking te hebben. Dit geldt met name de klinisch-chemische laboratoria, die de Z-N kleuring meestal niet zelf uitvoeren. De indruk bestaat dat steeds meer laboratoria zorgen dat de kleuring in huis is of direct aan een naburig laboratorium kan worden uitbesteed.

Voor de diagnostiek van Cryptosporidiën zijn inmiddels ook Enzyme Immuno Assays en Immuunfluorescentie Assays beschikbaar. Deze lijken vooralsnog geen grote diagnostische winst op te leveren, maar zijn in Nederland nog niet voldoende uitgebreid getest om definitieve conclusies te kunnen trekken.

#### *Cyclospora*

De allernieuwste parasiet *Cyclospora cayetanensis* is eenmaal rondgestuurd. Een te klein deel van de deelnemers was hierop ingesteld en er zijn geen punten toegekend. Bij volgende gelegenheden zal dit wel zo zijn.

NB. Het beschikken over een fluorescentiemicroscoop met een filter voor autofluorescentie is een goede uitbreiding van het diagnostisch arsenaal!

#### *Giardia*

Voor het aantonen van *Giardia lamblia*-cysten zijn testkits met een fluorescerende monoklonale antistof in de handel gekomen. Door de fluctuerende productie van cysten kan deze test meerwaarde hebben naast de traditionele concentratie methode.

Van een tweetal voor het vaststellen van giardiasis beschikbare Enzyme Immuno Assays is inmiddels aangetoond dat ze gevoeliger zijn dan de klassieke microscopie.

#### *Malaria*

Voor de diagnostiek van malaria hebben recent diverse antigeentests hun intrede gedaan. Sommige hiervan tonen alleen het histidinerijk eiwit van *Plasmodium falciparum* aan. Andere kunnen bovendien het lactaat dehydrogenase van andere plasmodia of *P. vivax(ovale)* aantonen. Het zijn allemaal "dipstrip" tests die als resultaat een combinatie van gekleurde bandjes kunnen tonen. Deze tests kunnen goede aanvullingen betekenen op de microscopische diagnostiek, met name na werktijd en in weekends. Maar wij waarschuwen met nadruk voor het gebruik zonder microscopie, omdat zowel fout positieve als fout negatieve uitslagen mogelijk zijn.

### **Kwaliteitsborging van de afgelopen twee jaar**

In 1997 deden in totaal 119 laboratoria mee aan het kwaliteitsborgingsprogramma (in 1996 125); hiervan waren 68 laboratoria van microbiologische signatuur

en er waren 51 klinisch-chemische laboratoria. De parasitologische centra waren gelijk verdeeld over beide categorieën.

In 1997 deden 116 deelnemers mee aan het bloedonderzoek. Daarvan scoorden er 22 (19%) minder dan een 6 (= <60% van het totaal aantal te behalen punten in 1997) en 75 (65%) scoorden hoger dan een 7. Hierbij moet worden aangetekend dat bij *Plasmodium falciparum* het niet of verkeerd tellen tot puntenverlies leidt. Het aantal laboratoria dat deze parasiet herkende is beduidend hoger.

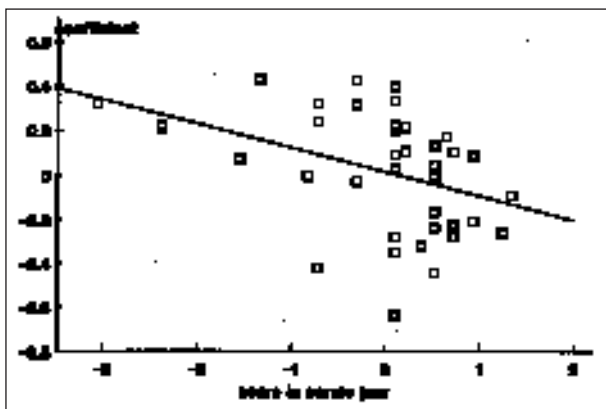
118 deelnemers deden onderzoek naar darmparasieten; 32 (27%) van hen scoorden minder dan een 6 en 62 (53%) haalden meer dan een 7.

Over beide jaren bleef het aantal deelnemers met jaarscores boven de 70% van de totaal te behalen punten voor bloedonderzoek en faecesonderzoek gelijk (37,6%-37,8%). Het aantal dubbel onvoldoende scorenden (minder dan 60% van de te behalen punten) daalde van 10,4% in 1996 naar 4,2% in 1997, terwijl (mede daardoor) het aantal met een onvoldoende resultaat voor een van beide typen diagnostiek toenam van 27,5% naar 40,3%.

Van de klinisch-chemische deelnemers scoorden 8 laboratoria over de twee afgelopen jaren goed voor beide typen van onderzoek. In totaal waren er in 1996 14 dubbelgoede klinisch-chemische laboratoria, waarvan er 6 terugvielen in 1997; in 1997 waren er 16 dubbelgoeden waarvan 8 nieuwe. Er is dus een behoorlijke fluctuatie tussen enkelgoeden en dubbelgoeden, maar dat hoeft geen verbazing te wekken als we ons realiseren hoe moeilijk het is om kwaliteit continu hoog te houden (figuur. 2).

Meer zorg baart de constatering dat het aantal laboratoria met onvoldoende resultaten voor een of beide typen werk in beide jaren hoog is. Hieronder zijn zeker ook klinisch-chemische laboratoria die serieus aandacht zouden moeten besteden aan de kwaliteit van de door hen geleverde resultaten.

Een goed initiatief was de organisatie van een malariacursus voor klinisch chemici door de VHL en de NVP in 1997. Een onmiddellijk resultaat is daarvan dit jaar nog niet te verwachten (het aantal onvoldoende scorende klinisch-chemische labs bleef voor malaria gelijk). Intussen liep het aantal onvoldoendes voor het fecesonderzoek wel terug.



Figuur 2. Regressiecoëfficiënt van resultaten in vier jaar, uitgezet tegen de score in het eerste jaar van deelname.

Tabel 1. Alle laboratoria die aan beide typen onderzoek doen, ingedeeld naar prestatie en gebruik van verdiepingsvragen (2-4 x)

bloed-feces	1996		1997	
	n=118		n=112	
g-g, g-v, v-g, v-v	52/73	(71%)	38/67	(57%)
g/v-o of o-g/v	16/32	(50%)	17/39	(44%)
o-o	1/13	(8%)	1/6	(17%)

g: jaarscore van >70% van het totaal aantal te behalen punten; v: tussen 60 en 70%; o: <60%

De verdiepingsvragen, die bij elke rondzending als "klinische enquête" ter beschikking waren, werden in 1996 door 58% van de deelnemers regelmatig (2 tot 4 x) beantwoord en teruggestuurd en in 1997 door 50%. Uit de analyse blijkt dat vrijwel geen van de dubbel negatief scorende deelnemers gebruik maakte van dit trainingsaanbod. Van degenen die voor een van beide bepalingen een jaaronvoldoende scoorden, deed (minder dan) de helft mee. De klinisch-chemische laboratoria maken hiervan veruit het grootste deel uit!

Ongeveer tweederde van de dubbelgoed of voldoende scorenden stuurde regelmatig het antwoordformulier ingevuld terug. Het gebruikmaken van deze extra kans op voortgaand en verdiepend onderwijs leidt tot verbetering van kwaliteit, maar we constateren een verminderende animo om hiervan gebruik te maken.

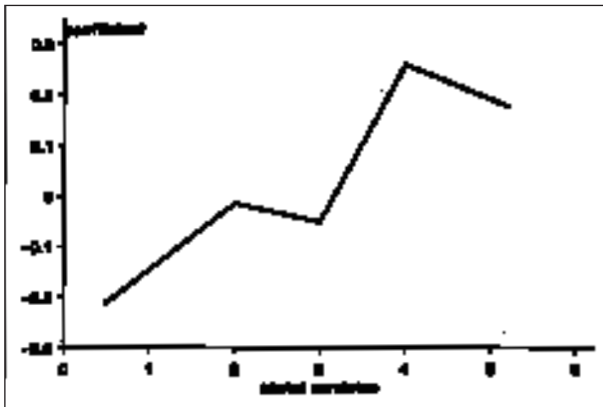
Er blijkt een lichte toename in het gebruik van de verdiepingsvragen bij de groep die voor beide typen onderzoek goed scoorde en afnames in de aantallen die voor (een van) beide onvoldoende scoorden. Maar als er al belang aan deze kleine verschillen gehecht kan worden, geven de resultaten nog geen reden tot tevredenheid! (tabel 1)

### Pijnpunten en aanbevelingen

Veel aanvragen van huisartsen zijn ongericht, dwz. er wordt niet om specifiek onderzoek gevraagd naar een verdachte parasiet. Het aankruisen van een serie bepalingen zonder de laboratoriummedewerker enig inzicht te geven in het klinische probleem, werkt demotiverend. Men heeft recht op informatie om de diagnostiek te optimaliseren. Laboratoriumspecialisten zouden regelmatig opvoedende signalen kunnen uitzenden naar de huisartsen, ter verbetering van de dienstverlening.

Dit vraagt in de organisatie van het laboratorium om mogelijkheden, voor analisten die zijn nageschoold, om voldoende tijd te kunnen besteden aan parasitologische aanvragen. Werkdruk mag geen excuus zijn voor oppervlakkige dienstverlening.

Professionele eigenwaarde van getrainde analisten en laboratoriumspecialisten, samen met een lichte drang van buiten, leidt tot een goed product. Helaas moeten we constateren dat deelname aan de externe Kwaliteitsborging alleen onvoldoende stimulans betekent voor sommige der deelnemende laboratoria om conclusies te trekken uit de eigen onvoldoende prestaties. Er zijn diverse mogelijkheden om de kwaliteit te verbeteren:



**Figuur 3.** Gemiddelde toename van de regressiecoëfficiënt naarmate meer medewerkers per lab cursus volgden.

- Deelname van meer personeel aan de geboden nascholingscursussen (figuur 3).
- Gebruik maken van de verdiepvragen binnen het team.
- Organiseren van eigen training m.b.v. het bewaarde materiaal van eigen patiënten en van rondzendingen.
- Het fotograferen van microscopische beelden van parasieten en het aanleggen van een fotoboek met beschrijving van eigen patiënten en hun gegevens.
- Supervisie en training ter plaatse, door beschikbare deskundigen.
- Het samenstellen van Standaard Operationele Procedures en bepalingsvoorschriften, met raadpleging van beschikbare deskundigen.
- Het bij diagnostische problemen inschakelen van een laboratorium met meer deskundigheid (second opinion). Er dient hiertoe een lopende afspraak te worden gemaakt met een expertisecentrum in de regio over eventueel spoedtransport van materiaal of patiënt.

Indien dergelijke pogingen tot verbetering van de diagnostische kwaliteit niet worden genomen, zal in de toekomst een visitatiecommissie aan het betreffende laboratorium certificering voor de betrokken onderzoeken moeten onthouden, of aanbevelen de parasitologische diagnostiek aan een naburig laboratorium over te dragen.

#### Literatuur

1. Velema JP, Knapen F van, Verhare JP. Kwaliteitsborging Medisch Parasitologische Laboratorium Diagnostiek in Nederland. Lustrumrapportage 1986-1990. Uitgave SPLD Nijmegen 1992.

#### Summary

*Quantity and quality, contradictions in parasitological diagnosis. Verhave JP. Ned Tijdschr Klin Chem 1999; 24: 18-22.*

Endemic parasites are often missed and imported infections are not seen too often in peripheral medical laboratories. Laboratory heads (microbiologists or clinical chemists) who pretend to deliver good service, are supposed to subscribe to the national external quality assessment scheme for parasitology. This scheme is offered by the professional parasitologists and not by the national health authorities.

About 50 chemical/hematological labs and 70 medical microbiology labs, associated with peripheral hospitals or GP-regions, are able to use this scheme for evaluation of their performance. In the long run quality improves often if the initial level was poor, but it appears less evident to keep up with good quality. 12.5 years of quality assessment of parasitological diagnosis proves that continuing education and practical training remain necessary.

Among laboratory specialists there seems to be little inter-collegial pressure to improve the service for parasitology. Too many labs, among which a significant number of clinical chemistry labs, produce below acceptable standards. Supervision and training by external professionals in the local laboratory may be a way to go.

*Key-words: parasitology; diagnosis; quality; continuing education; malaria; intestinal parasites*