

CAT: De plaats van de Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urine antigen sneltest in de diagnostiek van pneumokokken infecties, in het bijzonder community-acquired pneumonie

Author	Dr. Michaël Boudewijns
Supervisor	Prof. Dr. J. Verhaegen
Search verified by	Dr. Johan Frans
Date	05/10/2004
Expiry date	05/10/2006

Clinical bottom line

De Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urine antigen test is een eenvoudige en snelle uit te voeren en interpreteren test.

Bij kinderen is het gebruik van de test af te raden omwille van het gebrek aan specificiteit t.g.v. de frequente kolonisatie met pneumokokken. Over het gebruik bij groepen van volwassenen met een hoge prevalentie van kolonisatie met pneumokokken (vb. COPD) bestaan geen goede data.

Over het effect van antibioticatherapie op de opbrengst van de test bestaan geen goede data.

Na een doorgemaakte pneumokokken pneumonie blijft de antigenexcretie minstens 4 tot 6 weken persistenten bij een aanzienlijk deel van de patiënten. Het gebruik van de test bij een recidief op korte termijn is af te raden.

Enkel bij patiënten met community-acquired pneumonie zijn meerdere grote prospectieve studies uitgevoerd. Over het nut van de antigen test bij ander pneumokokken infecties bestaan onvoldoende data. De studies bij immunocompetente volwassenen met community-acquired pneumonie suggereren dat de antigen test gevoeliger is dan elk van de klassieke onderzoeken afzonderlijk. De specificiteit lijkt redelijk, doch de lage prevalentie waarmee m.b.v referentietesten de etiologie van een pneumokokken pneumonie bevestigd kan worden, resulteert in een lage positieve predictiviteit (35% à 67%).

Alhoewel richtlijnen van de Infectious Diseases Society of America het gebruik van de test aanbevelen om een specifieke diagnose van pneumokokken pneumonie te bevestigen, lijken de gepubliceerde positieve predictieve waarden waarschijnlijk te laag om dit te rechtvaardigen.

Clinical / Diagnostic scenario

S. pneumoniae is de frequentste oorzaak van community-acquired pneumonie (CAP), bacteriële meningitis, bacteriële sinusitis en otitis media. CAP is de frequentste ernstige infectie waarvan *S. pneumoniae* een belangrijke verwekker is. De jaarlijkse incidentie van CAP wordt geschat op 5 à 11 per 1000 volwassenen, waarvan 22 tot 42% gehospitaliseerd wordt. Van de gehospitaliseerde patiënten vereist 5% tot 10% een behandeling op een intensieve zorgen eenheid (ICU). CAP heeft een gerapporteerde hospitaal mortaliteit van 4 à 14%, en hoger voor patiënten met CAP op ICU. De mortaliteit van bacteriële pneumonie CAP is 6% à 20%. *S. pneumoniae* is de frequentste geïdentificeerde pathogeen bij CAP. Europese studies tonen *S. pneumoniae* gemiddeld aan bij 19,4% van gehospitaliseerde patiënten met CAP en bij 21,8% bij patiënten met CAP op ICU. Risicofactoren voor pneumokokken CAP zijn: leeftijd, chronische ziekten, waaronder chronisch obstructief longlijden (COPD), cardiovasculair lijden, alcoholisme, immuunglobuline deficiënties en HIV, en overcrowding.

De waarschijnlijke etiologische kiem kan niet op betrouwbare wijze voorspeld worden a.h.v. de kliniek. Er kunnen meerdere argumenten geformuleerd worden waarom etiologisch microbiologisch onderzoek nuttig is bij CAP. Drie redenen worden frequent aangehaald. Ten eerste, laat identificatie van de kiem met bepaling van de antimicrobiële gevoeligheid een optimale keuze toe wat betreft antimicrobiële therapie. Ten tweede, door de keuze voor een nauwere therapie, vermindert enerzijds de selectiedruk en de kans op ontwikkeling van antibioticaresistentie en anderzijds de kans op nevenwerkingen. Tenslotte, heeft het een epidemiologisch belang (volksgezondheid, monitoren trends resistentie en etiologie). Er zijn echter ook belangrijke beperkingen wat betreft het microbiologisch onderzoek. Ten eerste is de opbrengst laag: bij 25% tot 60% van de patiënten met CAP wordt geen etiologie gevonden ondanks een uitgebreide etiologische investigatie. Ten tweede, draagt het microbiologisch onderzoek vaak niet bij tot de initiële empirische therapie. Tenslotte zijn er geen prospectieve studies uitgevoerd die de impact van het microbiologisch onderzoek op prognose of kosten hebben geëvalueerd.

De "gouden standaard" voor de etiologische diagnostiek van CAP is de cultuur van geïnfecteerd longweefsel. De invasieve procedures, o.a. open longbiopsie, voor het bekomen van dit materiaal worden echter niet routinematig uitgevoerd. Richtlijnen voor de aanpak van CAP zijn het erover eens invasieve procedures, m.i.v. transtracheale aspiratie, bronchoscope met protected specimen brush en

broncho-alveolaire lavage, voor te behouden voor ernstige gevallen van CAP die opname vereisen op intensieve zorgen eenheden of die niet beantwoorden aan initiële therapie. Microbiologische onderzoeken die routinematig mogelijk zijn, houden in: 1) cultuur van bloed, 2) cultuur van pleuravocht, 3) Gramkleuring en cultuur van sputum, 4) serologie, 5) moleculair biologisch onderzoek en 6) antigendetectie. De verschillende richtlijnen verschillen echter sterk in hun aanbevelingen omtrent het routine microbiologisch onderzoek, deels omwille van de beperkingen van de verschillende onderzoeken.

- Culturen van steriele vochten hebben een zeer hoge specificiteit, doch een lage sensitiviteit. Slechts bij 6% tot 10% van gevallen van CAP is bacteriëmie detecteerbaar. *S. pneumoniae* is de meest frequente oorzaak van bacteriële CAP. Tot 60% van de aldus geïsoleerde kiemen is *S. pneumoniae*. De sensitiviteit van hemoculturen bij pneumokokken CAP is maximaal 25%. Alle richtlijnen raden het afnemen van hemoculturen aan.
- Het onderzoek van sputum m.b.v. Gramkleuring en cultuur is zeer controversieel. De sensitiviteit en specificiteit van deze onderzoeken wordt bediscussieerd. Een meta-analyse over Gramkleuring van sputum kwam tot de conclusie dat er geen eenduidig cijfer omtrent sensitiviteit en specificiteit gegeven kan worden, omwille van de grote invloed van de lokale testkarakteristieken. Beperkingen van het sputumonderzoek zijn: 1) frequent kan de patiënt geen adequaat sputumstaal leveren, 2) voorafgaandelijk antibioticatherapie beïnvloedt de sensitiviteit op negatieve wijze 3) het probleem van contaminatie met flora van de bovenste luchtwegen en 4) het bestaan van verschillende interpretatiecriteria 5) de invloed van de ervaring van diegene die het onderzoek uitvoert. De controverse wordt geïllustreerd door de verschillende aanbevelingen van de American Thoracic Society (ATS) en de Infectious Disease Society of America (IDSA). In tegenstelling tot de IDSA, raadt de ATS het uitvoeren van Gramkleuring en cultuur op sputum niet routinematig aan. Daarenboven beveelt de ATS aan om alle bacteriële morfologieën te rapporteren zodanig dat de therapie potentieel uitgebreid kan worden, terwijl de IDSA de nadruk legt op de detectie van de dominante aanwezigheid van *S. pneumoniae* zodanig dat de therapie potentieel verengd kan worden.
- Serologie voor pneumokokken wordt in de richtlijnen niet aanbevolen.
- PCR voor pneumokokken wordt in de richtlijnen vooral als een research tool beschouwd.
- Verschillende technieken voor pneumokokken antigendetectie zijn beschreven: counterimmunoelectroforese, latexagglutinatie en enzyme immunoassays. Deze technieken detecteren ofwel kapsel polysachariden, ofwel celwand polysachariden. Antigendetectie heeft als voordeel dat het niet beïnvloedt wordt door voorafgaandelijk antibioticagebruik in tegenstelling tot de klassiek cultuurmethoden. Deze testen bleken redelijk specifiek, doch minder gevoelig op bloed en urine. Op sputum stelde zich het probleem van kruisreactiviteit met commensale viridansstreptokokken. Deze antigen testen zijn omwille van deze beperkingen en hun kostprijs nooit routinematig op grote schaal gebruikt. De IDSA richtlijnen beval het gebruik enkel aan bij ernstige CAP, de IDSA richtlijnen enkel bij geselecteerde patiënten.

Merk op dat alle richtlijnen benadrukken dat stalen voor microbiologisch onderzoek het best afgenomen worden voordat de patiënt antibiotica toegediend krijgt of bevelen het afnemen van stalen enkel aan indien nog geen antibiotica opgestart zijn, wat in de praktijk het nut of gebruik van microbiologische onderzoeken kan beperken.

Gelet het rationale voor de etiologische diagnostiek bij CAP en pneumokokken CAP in het bijzonder, krijgen snelle diagnostische onderzoeken de voorkeur. In deze context benadrukt de ATS dat onderzoeken naar de etiologie niet mogen leiden tot een vertraging in het starten van therapie, omdat studies suggereren dat vertraging de prognose negatief kan beïnvloeden. Sneltesten hebben als groot potentieel voordeel dat ze de initiële empirische therapie kunnen beïnvloeden. Mogelijke sneltesten zijn de Gramkleuring op sputum, PCR op sputum of steriele vochten en antigen testen op sputum, bloed of urine. Doch, omwille van de hierboven geschetste beperkingen, hebben deze onderzoeken vooralsnog geen ingang gevonden als sneltest in de routine diagnostiek van CAP. In 1999 keurde het FDA een nieuwe immuunchromatografische sneltest op urine goed voor de diagnostiek van pneumokokken CAP (cfr. bijlage). De mogelijke plaats van deze sneltest in de diagnostiek van pneumokokken infecties in het algemeen en pneumokokken CAP in het bijzonder, is het onderwerp van deze CAT.

Questions

Is er een plaats voor de Bifax NOW *Streptococcus pneumoniae* urine antigen sneltest in de etiologische diagnostiek van pneumokokken infecties, in het bijzonder community-acquired pneumonie?

Search terms

Zoektermen: 'Streptococcus pneumoniae (MESH)', 'pneumococcal infections (MESH)', 'pneumococcal pneumonia (MESH)', 'pneumonia (MESH)', 'community-acquired pneumonia (MESH)', 'lower respiratory tract infection', 'upper respiratory tract infection', 'otitis media (MESH)', 'meningitis (MESH)', 'pneumococcal meningitis (MESH)', 'urine antigen testing', 'urinary antigen test', 'urinary antigen assay', 'S. pneumoniae antigen', 'Binax NOW S. pneumoniae', 'Binax'.

Databases: Pubmed, Pubmed Clinical Queries, Pubmed Systematic Reviews, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse, Institute for Clinical Systems Improvement, ACP Journal Club, Centre for Reviews and Dissemination, Sumsearch.

Beroepsorganisaties: Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society, American Society of Internal Medicine, American College of Physicians, American College of Emergency Physicians, British Thoracic Society, British Infection Society, Canadian Infectious Diseases Society, Canadian Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Advisory Board.

Relevant Article(s) / References

GUIDELINE:

- 1) Infectious Diseases Society of America. Mandell AL, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405-1433.
- 2) British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. www.brit-thoracic.org/guidelines
- 3) British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children. Thorax 2002; 57: i1-i24.
- 4) American Thoracic Society. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Crit Care Med 2001; 163: 1730-1754.
- 5) British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56: i1-i64.
- 6) American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the management and risk stratification of community-acquired pneumonia in adults in the emergency department. Ann Emerg Med 2001; 38: 107-113.
- 7) Canadian Infectious Diseases Society and Canadian Thoracic Society. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31: 383-421.
- 8) Infectious Diseases Society of America. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-382.
- 9) European Respiratory Society. ERS task force report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir J 1998;11: 986-991.
- 10) The Infectious Diseases Advisory Board. Consensus-tekst: Initiële diagnostische en therapeutische benadering van CAP bij de immunocompetente volwassene. 2002-2003.
- 11) British Infection Society. Begg N, Cartwright KA, Kaczmarski JC. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. J Infect 1999; 39: 1-15.

REVIEW:

- 12) Reed WW, Byrd GS, Gates CR, Howard RS and Weaver MJ. Sputum Gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. West J Med 1996; 165: 197-204.
- 13) Plouffe JF, McNally C, File TM. Value of noninvasive studies in community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin 1998; 12: 689-699.
- 14) Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20: 531-548.
- 15) Saubolle MA and McKellar PP. Laboratory diagnosis of community-acquired lower respiratory tract infection. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 1025-1045.
- 16) Carroll KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. J Clin Microbiol 2002; 40: 3115-3120.
- 17) Pimentel L, McPherson SJ. Community-acquired pneumonia in the emergency department: a practical approach to diagnosis and management. Emerg Med Clin N Am 2003; 21: 395-420.
- 18) Murdoch DR. Nucleic acid amplification test for diagnosis of pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36: 1162-1170.
- 19) File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991-2001.
- 20) Andrews J, Nadjm B, Gant V and Shetty N. Community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 175-180.

21) Alves DW and Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and clinical management (or a look at the "new" in the pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 166-170.

ORIGINAL:

22) Adegbola RA, Obaro SK, Biney EM and Greenwood BM. Evaluation of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 718-719.

23) Burel E, Dufour P, Gauduchon V, Jarraud S and Etienne J. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001.

24) Butler JC, Bosshardt C, Phelan M, Moroney SM, Tondella ML, Farley MM, Schuchat A and Fields BS. *J Infect Dis* 2003; 187: 1416-1423.

25) Cima-Cabal MD, Mendez FJ, Vazquez F, Aranez C, Rodriguez-Alvarez J, Garcia-Garcia JM, Fleites A, Gonzelas-Rio, Molinos L, de Miguel D and de los Toyos JR. Immunodetection of pneumolysin in human urine by ELISA. *Journal of Microbiological Methods* 2003; 54: 47-55.

26) Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L and Ausina V. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243-249.

27) Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS and Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 824-825.

28) Faden H, Heimerl M, Varma C, Goodman G and Winkelstein P. Urinary excretion of pneumococcal cell wall polysaccharide in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 791-793.

29) Faden H, Heimerl M, Goodman G, Winkelstein P and Varma C. New technique (the NOW test) for rapid detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4748-4749.

30) Farina C, Arosio M, Vailati F, Muioli F and Goglio A. Urinary detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen for diagnosis of pneumonia. *New Microbiol* 2002; 25: 259-263.

31) Gutierrez F, Masia M, Rodriguez C, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, Mirete G, Royo G and Hidalgo AM. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 286-292.

32) Hamer DH, Egas J, Estrella B, MacLeod WB, Griffiths JK and Sempertegui F. Assessment of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1025-1028.

33) Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TCJ, Harrison TG, Rose D, Leinonen M and Saikku P. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296-301.

34) Magentie H, Decoster A, Bongo R, Dehecq E, Kalach N, Kremp O, Darras A, Mulliez P and Saint Georges F. Rapid identification of pneumococcal antigens in urines by the Now *Streptococcus pneumoniae* Binax test. *Ann Biol Clin* 2003; 61: 106-109.

35) Malfroot A, Verhaegen J, Dubru JM, Van Kerschaver E and Leyman S. A cross-sectional survey of the prevalence of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in Belgian infants attending day care centres. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 797-803.

36) Marcos MA, Martinez E, Almela M, Mensa J and Jimenez de Anta MT. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001; 357: 1499-1500.

37) Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, Mensa J, de Roux A and Torres A. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003, 21: 209-214.

38) Michelow IC, Lozano J, Olsen K, Goto C, Rollins NK, Ghaffar F, Rodriguez-Cerrato V, Leinonen M and McCracken GH. *Clin Infect Dis* 2002; 34: e1-11.

39) Murdoch DR, Laing RTR, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S and Reller LB. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3495-3498.

40) Neuman MI and Harper MB. Rapid antigen assay for the diagnosis of pneumococcal bacteremia in children: a preliminary study. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 399-404.

41) Oosterheert JJ, Bonten MJM, Buskens E, Schneider MME, Hoepelman IM. Algorithm to determine cost savings of targeting antimicrobial therapy based on results of rapid diagnostic testing. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4708-4713.

42) Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F and Gudiol F. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 222-226.

- 43) Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D and Ben-Ari J. Use of the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 237-240.
- 44) Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DAB and Cartwright K. rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2810-2813.
- 45) Stralin K, Staum Kaltoft M, Bossen Konradsen H, Olcen P and Holmberg H. Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3620-3625.

LETTER/EDITORIAL:

- 46) Bartlett JG. Decline in microbial studies for patients with pulmonary infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 170-172.
- 47) Murdoch DR and Reller LB. Immunochromographic test for rapid detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2271.
- 48) Maki DG. Pneumococcal bacteremia: lessons learned, yet more to learn. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 599-603.
- 49) Murdoch DR. The NOW *S. pneumoniae* urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 153-154.
- 50) Pesola GR. The urinary antigen test for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest* 2001; 119: 9-11.
- 51) Veziris N and Jarlier V. Good interpretation of the results of a diagnostic test. *CID* 2003; 37: 1143 / Gutierrez Fand Masia M. Reply. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1143-1144.
- 52) Henney JE. Quick test for pneumonia. *JAMA* 1999; 282: 1218.

POSTER:

- 53) Yu VL, Kellog JA, Plouff JF, Coladonato JA, Manzella J, Alves Dos Santos W, Kohler RB, Torres A, File TM and Rihs JD. Evaluation of the Binax urinary, Gram stain and sputum culture for *Streptococcus pneumoniae* in patients community-acquired pneumonia. Abstracts of the IDSA 38th Annual Meeting poster No 262.

TEXTBOOK:

- 54) Uptodate (online). Diagnostic approach to the patient with community-acquired pneumonia. Pneumococcal pneumonia.
- 55) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. 2003. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed. ASM Press, Washington, D.C.
- 56)

Critical Appraisal

1. Is er een plaats voor de Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urine antigen sneltest in de etiologische diagnostiek van pneumokokken infecties, in het bijzonder community-acquired pneumonie?

a) Wat is de technische performantie van de Binax urine antigen test?

De Binax urine antigen test is een immuunchromatografische test die het pneumokokken C-polysaccharide uit de celwand detecteert dat geëxcreteerd wordt in de urine. Het is een eenvoudige en snelle uit te voeren en interpreteren test. Gegevens aangaande de technische performantie zijn enkel van de fabrikant afkomstig. In 1 studie werd de Binax urine antigen test vergeleken met een andere pneumokokken urine antigen test m.b.v. een historische collectie van stammen. Het betrof een ander type test, ELISA, die een ander pneumokokken antigen, pneumolysine detecteert. Aangaande het meetbereik, vond men op bacteriële lysaten die in urine in suspensie werden gebracht een vergelijkbare analytische sensitiviteit in termen van het minimum aantal pneumokokken (colony forming units) (CFU/ml) die opgelost dienen te worden om een meetbaar signaal te verkrijgen. Voor de Binax urine antigen test betrof het, afhankelijk van de stam, 1×10^4 CFU/ml à 3×10^7 CFU/ml. De fabrikant vermeldt één analytische detectielimiet van 1×10^5 CFU/ml voor de 23 *S. pneumoniae* serotypes. Dominguez et al konden in een prospectieve studie bij patiënten met een radiologisch bewezen community-acquired pneumonie geen correlatie aantonen tussen de frequentie en intensiteit van positiviteit en het serotype. Er zijn geen studies gepubliceerd die reproduceerbaarheid, accuraatheid, met in het bijzonder kruisreactiviteit, en interferentie getest hebben, buiten de resultaten van de fabrikant. Er zijn geen gegevens over de invloed van biologische variatie in antigenexcretie, staaltype (geconcentreerde versus ongeconcentreerde urine, bloed, serum,...), en staalstabiliteit op de Binax urine antigen test.

De Binax urine antigenest kan theoretisch ook uitgevoerd worden op andere lichaamsvochten. Enkel over cerebrospinaal vocht zijn gegevens aangaande de technische performantie voorhanden. Dezelfde opmerkingen gelden als voor urine.

Een opmerking aangaande het uitvoeren van de test en het aflezen van het testresultaat. In meerdere studies werd de bijsluiting niet gevolgd, zonder de aangebrachte modificaties echter te valideren. Deze modificaties betroffen het concentreren van de urine, het aflezen van de test na 1 uur, het als negatief aflezen van zwak positieve resultaten. De modificaties in de testprocedure bemoeilijken de vergelijking van de verschillende studies wat betreft de klinische performantie van de Binax urine antigenest.

b) Wat is de klinische performantie van de Binax urine antigenest?

Van bepaalde factoren is geweten dat zij de klinische performantie van microbiologisch onderzoek naar *S. pneumoniae* negatief kunnen beïnvloeden. In het bijzonder wordt de vraag gesteld naar de invloed van kolonisatie, antibioticagebruik en persisteren van antigenexcretie op de performantie van de Binax urine antigenest.

- Wat is het effect van kolonisatie met *S. pneumoniae* op de Binax urine antigenest?

S. pneumoniae koloniseert de nasofarynx bij een deel van de populatie. Groepen met een hoge kolonisatiegraad zijn o.a. kinderen, in het bijzonder onder de twee jaar, en volwassenen met COPD. Vanuit een theoretisch oogpunt is er bezorgdheid dat kolonisatie gepaard kan gaan met een dusdanige excretie van antigen in de urine dat de Binax urine antigenest bij pneumokokken dragers positief wordt. Bijgevolg zou de klinische performantie (specificiteit) van de Binax urine antigenest bij dragers negatief beïnvloed kunnen worden.

Vier prospectieve studies evalueerden de invloed van kolonisatie bij kinderen zonder luchtweginfecties. Het betrof populaties in Gambia, China, USA en Ecuador met een hoge prevalentie van kolonisatie. Telkens werd een nasofaryngeale cultuur als referentiestandaard gebruikt.

- Adegbola et al bestudeerden 102 gezonde kinderen met een gemiddelde leeftijd van 46 maanden, die minstens 3 maanden ziektevrij waren geweest en geen antibiotica hadden gebruikt. 87% dragers werden geïdentificeerd met cultuur. 55% van de dragers hadden een positieve Binax urine antigenest, in tegenstelling tot 15% van niet-dragers. Er werd geen verband aangetoond tussen de intensiteit van positiviteit van de nasofaryngeale cultuur en Binax urine antigenest.
- Dowell et al bestudeerden een controlegroep van 198 kinderen, van 2 tot 60 maanden, met diarree of dermatitis. Kinderen met recente infecties met mogelijks *S. pneumoniae* of met recent antibioticagebruik werden niet expliciet uitgesloten. 40% waren dragers. 54% van de dragers reageerden positief met de Binax urine antigenest, in tegenstelling tot 23,1% van niet-dragers ($p < 0,01$).
- Faden et al bestuurden een controlegroep van 36 gezonde kinderen jonger dan 6 jaar, die de laatste maand geen antibiotica hadden gekregen. 34% waren dragers. 67% van de dragers testten positief met de Binax urine antigenest, in tegenstelling tot 3% van de niet-carriers.
- Hamer et al bestudeerden 210 kinderen tussen de 2 tot 60 maand, die op het moment van studie geen antibiotica gebruikten of symptomen van de bovenste luchtweg infectie vertoonden. Echter, kinderen met recent doorgemaakte infecties met mogelijks *S. pneumoniae* of met recent antibioticagebruik waren niet uitgesloten. 66% waren dragers. 22% van de dragers waren positief voor de Binax urine antigenest, in tegenstelling tot 4% van niet-dragers ($p < 0,001$).

Ondanks de mogelijke bias, in het bijzonder bij de studie van Dowell et al en Hamer et al, suggereren deze studies dat bij jonge kinderen (< 3 jaar) met een hoge prevalentie van pneumokokken kolonisatie (34% – 87%) veelvuldig positieve resultaten bekomen worden met de Binax urine antigenest t.g.v. kolonisatie door pneumokokken (22% - 67%) (gepoolde data: 40,5%). De Binax urine antigenest lijkt dan ook onvoldoende specifiek voor gebruik in de etiologische diagnostiek bij kinderen.

Prevalentiecijfers van pneumokokken kolonisatie bij jonge kinderen in België ontbreken grotendeels. Een recente epidemiologische studie tijdens de winter bij kinderen jonger dan 3 jaar in dagopvang bekomt een prevalentie van 21%. De studie beschrijft echter een grote variatie in prevalentie tussen de

kinderdagverblijven met een range van 0% tot 76%. De enige andere epidemiologische studie in België, die zich beperkte tot 1 kinderdagverblijf, bekwam een prevalentie van 63%. De conclusie van de 4 prospectieve studies lijkt bijgevolg ook van toepassing op de Belgische populatie.

Faden et al hebben tevens de Binax antigenest op gemodificeerde wijze uitgevoerd met een nasofaryngeale wisser bij 138 kinderen jonger dan 15 jaar (mediaan 22,5 maanden), die recent geen antibiotica hadden gekregen. De prevalentie kolonisatie bedroeg 37%. Ze vonden een excellente correlatie met de nasofaryngeale cultuur; sensitiviteit, specificiteit, positieve predictieve waarde (PPV) en negatieve predictieve waarde (NPV) zijn respectievelijk: 92,2%, 97,7%, 95,9%, 95,5%.

Merk op dat een variabel percentage (3% à 21%) (gepoolde data: 15,5%) van nasofaryngeale cultuur negatieve kinderen toch een positieve Binax urine antigenest vertonen. De verklaring is niet duidelijk: onvoldoende sensitiviteit nasofaryngeale cultuur, kruisreactiviteit met viridans-streptokokken?

Er is slechts 1 studie uitgevoerd die specifiek het effect van kolonisatie heeft nagegaan bij een groep van volwassenen waarbij een hoge prevalentie van kolonisatie wordt verwacht, i.e. patiënten met COPD.

- Murdoch et al bestudeerden 97 patiënten met COPD zonder klinische en radiologische tekens van pneumonie. Echter, nasofaryngeale en sputum culturen konden slechts bij 4% kolonisatie aantonen. Van de 4 patiënten met een positieve Binax urine antigenest was er slechts 1 met kolonisatie.
- Butler et al. vonden een hoge prevalentie van kolonisatie (29%) bij een cohort van 108 patiënten met CAP, waar m.b.v hemocultuur en Gramkleuring van sputum geen *S. pneumoniae* als oorzakelijke kiem kon aangetoond worden. Er was echter geen verschil in de proportie patiënten met een positieve Binax urine antigenest tussen gekoloniseerde en niet-gekoloniseerde patiënten (45% vs 36%, niet significant).
- Roson et al. vonden dat in een klein cohort van 20 COPD patiënten met een exacerbatie, doch zonder pneumonie, alle patiënten negatief testten. Er gebeurde evenwel geen correlatie met culturen ter detectie van kolonisatie.

Omwille van het gebrek aan goede studies is het niet mogelijk het effect van kolonisatie op de specificiteit van de Binax urine antigenest bij patiënten met COPD te beschrijven.

- Wat is het effect van het gebruik van antibiotica op de performantie van de Binax urine antigenest?

Op het moment van aanvragen van diagnostisch onderzoek bij een patiënt met een potentiële pneumokokken infectie, kan deze reeds onder therapie staan met antibiotica. Antibioticatherapie heeft een bewezen negatief effect op de opbrengst van culturen, zowel hemoculturen, als sputumculturen. In 1 prospectieve studie werd specifiek het effect van antibioticagebruik op de Binax urine antigenest geëvalueerd op verschillende tijdstippen. Enkele studies bij patiënten met CAP bekeken retrospectief of er een correlatie was tussen voorafgaandelijk antibioticagebruik en het resultaat van de Binax urine antigenest.

- Smith et al herhaalden in een klein cohort van 45 patiënten met een bewezen pneumokokken bacteriëmie en een positieve Binax urine antigen test de antigen test na 3 en 7 dagen. 86% testten positief op dag 3 en 73% op dag 7 na opname.
- Gutiérrez et al vonden dat de Binax urine antigenest frequenter positief was bij patiënten zonder voorafgaandelijk antibioticagebruik (26,6% versus 12,1%, $p < 0,002$).
- Lim et al vonden geen significant verschil in voorafgaandelijk antibioticagebruik tussen patiënten met een negatieve en een positieve Binax urine antigenest.
- Marcos et al vonden een significant lagere opbrengst van culturen, maar geen verschil in positiviteit van Binax urine antigenest na voorafgaandelijk antibioticagebruik.
- Michelow et al vonden een positieve associatie tussen antibioticagebruik en een positieve Binax urine antigenest (OR 6,3 (1,9 – 2,4)).
- Roson et al vonden geen significant verschil in positiviteit van de Binax urine antigenest i.f.v. voorafgaandelijk antibioticagebruik.
- Strålin et al vonden dat positieve Binax urine antigenesten meer frequent waren bij patiënten zonder voorafgaandelijk antibioticagebruik (28% versus 12%, $p < 0,016$).

Hoewel wordt aangenomen dat voorafgaandelijk antibioticagebruik geen effect heeft op de sensitiviteit van de Binax urine antigenest, is dit vooralsnog niet bewezen.

- Wat is de duur van positiviteit van de Binax urine antigenetest na een genezen verklaarde pneumokokken infectie?

In 2 prospectieve studies werd bij een subgroep van gunstig geëvolueerde patiënten met een bewezen *S. pneumoniae* etiologie en een positieve Binax urine antigenetest de duur van positiviteit van de Binax urine antigenetest geëvalueerd.

- Murdoch et al volgden 80 van dergelijke patiënten op na een episode van community-acquired pneumonie. Zes weken na de ziekenhuisopname was de Binax urine antigenetest nog positief bij 48%.
- Marcos et al volgden 23 van dergelijke patiënten op na een episode van community-acquired pneumonie. Na 1 maand was 69,5% nog positief.

Deze 2 studies suggereren dat excretie van antigenen meerdere weken kunnen persisteren na genezing. Bijgevolg kan de specificiteit van de Binax urine antigenetest negatief beïnvloed worden na een recent doorgemaakte pneumokokken infectie (pneumonie).

- Bij welke pneumokokken infecties werd de Binax urine antigenetest reeds geëvalueerd?

Tot op heden zijn er enkel studies verschenen die de Binax urine antigenetest hebben geëvalueerd bij kinderen of volwassenen met otitis media, community-acquired pneumonie of meningitis. Twee studies zijn gepubliceerd die de Binax urine antigenetest hebben geëvalueerd bij kinderen met otitis media. Drie studies zijn gepubliceerd die de Binax urine antigenetest hebben geëvalueerd bij patiënten met meningitis, waarvan 1 studie die ook kinderen includeerde. Negentien studies hebben de Binax urine antigenetest geëvalueerd bij patiënten met community-acquired pneumonie, waarvan 14 studies bij volwassenen en vijf studies bij kinderen. Drie studies hebben de Binax urine antigenetest geëvalueerd bij patiënten met *S. pneumoniae* bacteriëmie, waarvan 1 studie bij kinderen.

De meeste data aangaande de Binax urine antigenetest zijn verzameld bij volwassenen met community-acquired pneumonie.

Dit wordt weerspiegeld in het gegeven dat tot op heden in slechts 2 richtlijnen het gebruik van de Binax urine antigenetest wordt vermeld, met name de richtlijnen aangaande de aanpak van community-acquired pneumonie bij de Infectious Diseases Society of America en de British Thoracic Society.

- De klinische performantie van de Binax urine antigenetest in case-control studies met bewezen pneumokokken infecties met bacteriëmie:
 - In de bijsluiter vermeldt de fabrikant een ongepubliceerde retrospectieve studie met 35 gevallen van CAP met bewezen *S. pneumoniae* bacteriëmie en 338 controle patiënten, zonder verdere specificaties. De bekomen sensitiviteit, specificiteit, positieve predictieve waarde (PPV) en negatieve predictieve waarde (NPV) zijn respectievelijk: 86%, 94%, 58,8% en 98,5%.
 - Neuman et al voerden een prospectieve studie uit bij kinderen tot 5 jaar. Twee groepen werden bestudeerd: 24 gevallen met *S. pneumoniae* bacteriëmie en 72 controle patiënten zonder infectie. Kinderen met recente infecties werden geëxcludeerd. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk: 95,8%, 93%, 83,1% en 98,5%. Beperkingen van deze studie zijn de kleine sample size en de keuze van een afebrile controlegroep. Opvallend genoeg testte slechts 7% van de controle patiënten positief. Nasofaryngeale kolonisatie werd niet geëvalueerd.
 - Smith et al voerden een prospectieve studie uit bij volwassenen en onderscheidde enerzijds 107 gevallen met *S. pneumoniae* bacteriëmie, al dan niet met pneumonie, en anderzijds een controlegroep van 106 patiënten met andere infecties. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk: 82%, 97,2%, 96,7% en 84,4%. Bij gevallen met CAP was de antigenetest frequenter positief dan bij andere oorzaken van bacteriëmie (87% versus 70%, $p < 0,04$). De auteurs voerden ook een modificatie uit van de testprocedure en lazen de Binax urine antigenetest bijkomend af na 1 uur. Slechts 1 antigenetest werd bijkomend positief (niet significant).

Deze preliminaire case-control studies suggereren een potentieel goede klinische performantie voor de Binax urine antigenetest, maar dienen aangevuld te worden met prospectieve studies in meer aan de realiteit beantwoordende klinische settings.

- Wat is de klinische performantie van de Binax urine antigenetest in de etiologische diagnostiek van otitis media?
 - Faden et al. vergeleken in een kleine prospectieve studie de resultaten van de Binax urine antigenetest bij 56 kinderen met otitis media met een controlegroep van 36 gezonde kinderen. Bij alle kinderen werd een nasofaryngeale cultuur uitgevoerd. In kinderen die niet gekoloniseerd waren vertoonden 3,3% van de gezonde kinderen en 16,1% van de kinderen met otitis media een positieve antigenetest. Er was geen significant verschil tussen zieke en gezonde kinderen die gekoloniseerd waren m.b.t. positiviteit van de antigenetest (64,5% versus 66,7%).

Deze studie suggereert dat de Binax urine antigenetest geen plaats heeft in de etiologische diagnostiek van otitis media bij kinderen, gelet de vele vals positieve resultaten t.g.v. de nasofaryngeale kolonisatie. Er werd geen referentiekweken uitgevoerd met stalen van het middenoor. Niettemin sluit het resultaat aan bij de hierboven geciteerde studies bij gezonde kinderen.

- Wat is de klinische performantie van de Binax urine antigenetest in de etiologische diagnostiek van community-acquired pneumonie?

Twee studies werden uitgevoerd bij kinderen met CAP.

- Michelow et al voerden een prospectieve studie uit bij 154 gehospitaliseerde kinderen met CAP, doch bij slechts 54 werd de Binax urine antigenetest uitgevoerd. Er werd niet gespecificeerd hoe de selectie verlopen was. In vergelijking met de resultaten van cultuur op bloed en pleuravocht en PCR, vertoonde de antigenetest een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van minstens 75%. Er kon geen verband aangetoond worden met nasofaryngeale kolonisatie.
- Dowell et al. voerden een prospectieve studie uit bij 88 kinderen met gedocumenteerde CAP en een controlegroep van 75 kinderen. Beide groepen waren even frequent gekoloniseerd (46% versus 40%). Er was geen significant verschil in de proportie kinderen met een positieve antigenetest (35,5% versus 39,4%). Bij beide groepen was een positieve antigenetest significant geassocieerd met kolonisatie. De auteurs besluiten dat de Binax urine antigenetest niet bruikbaar is bij kinderen omwille van de lage specificiteit die een gevolg is van de hoge prevalentie van kolonisatie. De auteurs voerden tevens een gemodificeerd protocol uit waarbij de antigenetest na 5 minuten werd afgelezen; dit beïnvloedde de resultaten niet.

De studie van Michelow et al bij een kleine groep kinderen en gevoelig aan selectiebias, suggereert een potentieel nut voor de Binax urine antigenetest. De studie van Dowell et al daarentegen ligt in de lijn van de hierboven vermeldde studies die suggereren dat de hoge graad van kolonisatie bij kinderen van de Binax urine antigenen een onvoldoende specifieke test maken voor klinisch gebruik.

Tien studies werden uitgevoerd bij volwassenen met CAP.

- In de bijsluiter vermeldt de fabrikant een ongepubliceerde prospectieve studie bij 215 patiënten met een vermoeden van CAP of sepsis., waarvan 36% werd gehospitaliseerd. 14,5% had een positieve hemocultuur met *S. pneumoniae*. T.o.v. deze referentiestandaard met gekende lage sensitiviteit, werden sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV berekend; bij de gehospitaliseerde patiënten: 90%, 71%, 31% en 98%, bij de ambulante patiënten: 90%, 78%, 43,2% en 97,8%.
- Burel et al. voerden een kleine, prospectieve studie uit bij 91 volwassenen bij opname in het hospitaal met een gedocumenteerde CAP. De referentiestandaard was cultuur van bloed, pleuravocht, sputum, bronchusaspiaat of BAL-vocht. 30% vertoonde een positieve cultuur. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk: 82%, 77%, 62% en 92%. Concentreren van urine had geen effect op de resultaten.

- Butler et al. voerden een prospectieve studie uit bij 149 volwassenen bij opname in het ziekenhuis met een gedocumenteerde CAP. De referentiestandaard was cultuur van bloed en Gramkleuring en cultuur van sputum. Drie groepen werden onderscheiden: 1) zekere pneumokokken CAP, bij positieve hemocultuur, 2) waarschijnlijke pneumokokken CAP, bij positieve Gramkleuring en lobaire pneumonie en 3) overige situaties. Groep 1 en 2 werden als positief beschouwd wat betreft pneumokokken etiologie. De analyse werd uitgevoerd op klassieke wijze en via een statistisch model (latent class analysis). Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk voor de klassieke analyse (latent class analysis): 62,5% (77%), 60,7% (71%), 37,3% en 81,3%. De latent class analysis toonde aan dat de urine antigenest significant gevoeliger is dan de Gramkleuring op sputum. De specificiteit was niet verschillend. De hogere specificiteit bij latent class analysis in vergelijking met de klassieke analyse is een argument dat een deel van de vals-positieve antigenesten in feite ongediagnosticeerde gevallen van pneumokokken CAP zijn. Gelet de hogere sensitiviteit en NPV zien de auteurs vooral nut van de test in het uitsluiten van pneumokokken pneumonie.
- Dominguez et al. voerden een retrospectieve studie uit bij 4 groepen van gehospitaliseerde patiënten: 1) 51 patiënten met pneumokokken pneumonie, op basis van een positieve hemocultuur of kapsel polysachariden antigenest, 2) 16 patiënten met waarschijnlijke pneumokokken pneumonie, op basis van een positieve Gramkleuring, cultuur of kapsel polysachariden antigenest op sputum, 3) 71 patiënten met niet-pneumokokken infecties en 4) 16 patiënten met pneumonie van ongekende etiologie. De Binax antigenest was positief (sensitiviteit) in 80,4%, 43,7%, 2,8% en 6,3% van de verschillende groepen. Er is geen verschil in sensitiviteit tussen de bacteriële en niet-bacteriële pneumokokken pneumoniën (82,1% versus 78,3%). De specificiteit kon niet uit de beschreven data berekend worden. De auteurs vermeldden dat het als negatief aflezen van zwak positieve resultaten de specificiteit verhoogt in groep 4 tot 100%, zonder de sensitiviteit negatief te beïnvloeden. Doch, dit is in tegenspraak met de getoonde resultaten voor groep 2 waarvan de sensitiviteit zakt tot 12,5%.
- Gutiérrez et al. voerden een prospectieve studie uit bij 452 volwassenen met CAP, waarvan 72,5% werden gehospitaliseerd. Een uitgebreide investigatie naar de etiologie gebeurde m.b.v. cultuur en serologie, tevens voor atypische en virale pathogenen. Er werd besloten tot een pneumokokken CAP op basis van een positieve cultuur van bloed, pleuravocht of predominant uit sputum. De Binax urine antigenest werd uitgevoerd na concentratie van de urine en zwak positieve resultaten werden als negatief afgelezen. Een etiologische diagnose werd gesteld bij 39,1% met 14% pneumokokken CAP. Bij de evaluatie van antigenest werd geen rekening gehouden met de resultaten bij patiënten met een CAP van ongekende etiologie. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk: 70,4% (74,1% als zwak positieve resultaten effectief als positief worden afgelezen), 89,7% (87,2%), 54,3% en 94,6%. De auteurs concluderen dat omwille van de hoge specificiteit de antigenest geschikt is om de etiologie van CAP te bevestigen. De PPV is echter laag, doch de auteurs weerleggen dit door te wijzen op de lage sensitiviteit van de referentiestandaard en, aangezien de karakteristieken van de groep met CAP van ongekende etiologie en een positieve antigenest niet verschillen van patiënten met cultuur bewezen pneumokokken CAP, vinden ze dat ze deze groep als echt positieven mogen beschouwen, waardoor ze een PPV van 84,6% bekomen.
- Marcos et al. voerden een prospectieve studie uit bij 398 volwassenen met CAP. Er gebeurde een uitgebreide investigatie naar de etiologie m.b.v. cultuur en serologie, tevens voor atypische en virale pathogenen. Er werd besloten tot een zekere pneumokokken CAP op basis van een positieve cultuur van bloed, pleuravocht of een kwantitatieve kweek op BAL-vocht. Een waarschijnlijke pneumokokken CAP werd gedefinieerd op basis van de dominante groei van *S. pneumoniae* uit sputum. De Binax urine antigenest werd uitgevoerd na concentratie van de urine en zwak positieve resultaten werden als negatief afgelezen. Een etiologische diagnose werd gesteld bij 57% van de patiënten. De diagnose van een zekere pneumokokken CAP werd gesteld bij 17% van de patiënten, de diagnose van een waarschijnlijke pneumokokken CAP bij 13%. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk (voor ongeconcentreerde urine): 86,7% (62,5%), 82% (87,7%), 67,5% (68,8%) en 93,4% (84,4%). Deze studie toont een opvallende toename in opbrengst (van 38% naar 53%) en sensitiviteit door concentreren van de urine .
- Murdoch et al voerden een prospectieve studie uit bij 420 volwassenen met CAP. Als referentiestandaard werd cultuur van sputum en bloed gebruikt. Bij 17,6% van de patiënten werd een pneumokokken CAP bevestigd. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk: 59,5%, 78%, 36,7%, 90%. De auteurs concludeerden dat concentreren van de urine geen significant hogere opbrengst opleverde (van 28,6% naar 30,5%).

- Roson et al. voerden een prospectieve studie uit bij 220 volwassenen met CAP, waarvan 77% werd gehospitaliseerd. Een uitgebreid etiologisch onderzoek gebeurde m.b.v. Gramkleuring, cultuur en serologie, m.i.v. atypische pathogenen. Een diagnose van pneumokokken CAP werd gesteld op basis van positieve culturen uit normaliter steriele vochten of een Gramkleuring en cultuur van sputum. Bij 30% werd een etiologische diagnose gesteld, met 19% pneumokokken CAP. De sensitiviteit en specificiteit, berekend t.a.v. de patiënten met gekende etiologie, zijn respectievelijk 65,9% en 100%. De auteurs vermeldden dat de antigenetest gevoeliger lijkt bij ernstige CAP (Fine klasse IV en V) (95% versus 65%). De auteurs vermeldden dat de antigenetest een snelle diagnose van pneumokokken pneumonie toeliet bij 26% meer patiënten dan Gramkleuring van sputum. Uit deze studie kan geconcludeerd worden dat de performantie van de antigenetest het best is bij patiënten met ernstige CAP.
- Strålin et al. voerden een prospectieve studie uit bij 215 volwassenen met CAP. Er gebeurde een uitgebreid etiologische investigatie m.b.v. culturen, antigenetectie en serologie, m.i.v. atypische en virale pathogenen. Op basis van een referentiestandaard met cultuur van bloed en sputum werd bij 27% de etiologische diagnose van pneumokokken pneumonie gesteld. In vergelijking met deze referentiestandaard vertoonde de Binax urine antigenetest een sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van respectievelijk: 60%, 82,8%, 67% en 84,9%. Indien zwak positieve resultaten als negatief werden afgelezen werden sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV respectievelijk: 37,9%, 96,7%, 78,5% en 80,7%. De sensitiviteit en specificiteit waren niet significant verschillend i.f.v. de ernst van de CAP. De auteurs concludeerden dat de antigenetest omwille van de goede specificiteit gebruikt kan worden om de diagnose van pneumokokken CAP te bevestigen.
- Yu et al. voerden een prospectieve studie uit bij 133 volwassenen met CAP en berekenden de sensitiviteit van Binax urine antigenetest t.o.v. cultuur van bloed en/of pleuravocht, Gramkleuring van sputum en sputumcultuur als respectievelijk 87,5%, 77,6%, 73,7%. De specificiteit kon niet berekend worden met de data uit de publicatie.

Vergelijking van deze studies wordt bemoeilijkt door de modificaties die aangebracht worden in het protocol van de urinetest, het gebruik van andere (combinaties van) testen als 'gouden standaard' en het gebruik van andere inclusiecriteria voor de studiepopulatie (o.a. het al dan niet includeren van patiënten met CAP van ongekende etiologie). De grote prospectieve studies met een uitgebreid etiologisch onderzoek naar pathogenen in het algemeen en naar *S. pneumoniae* in het bijzonder suggereren dat de antigenetest gevoeliger is dan elk van de klassieke onderzoeken afzonderlijk en een redelijke specificiteit heeft, doch omwille van de lage prevalentie vertaalt zich dit over het algemeen in een lage PPV. Er zijn echter argumenten om aan te nemen dat de in de studies gevonden prevalentie een onderschatting zijn van de ware prevalentie van pneumokokken CAP. Het nut van het concentreren van urine is onduidelijk.

De IDSA richtlijnen beschrijven de Binax urine antigenetest als een aanvaardbare test ter versterking van het standaard diagnostisch onderzoek van bloed en sputum. De snelheid van uitvoering (+/- 15 minuten) en de eenduidige interpretatie worden omschreven als het grote voordeel van de test. Aangeraden wordt de antigenetest enkel te verrichten bij volwassenen en niet bij kinderen. De antigenetest zou de opbrengst aan geïdentificeerde pathogenen moeten verhogen en leiden tot een nauwere therapie bij een positief testresultaat. Bijkomende studies zijn nodig om de volle klinische impact van de test te evalueren. De BTS richtlijnen raden het gebruik van de Binax urine antigenetest aan bij patiënten met ernstige CAP.

De Manual of Clinical Microbiology vermeldt enkel dat de antigenetest in combinatie met het klassiek diagnostisch onderzoek dient te gebeuren.

- Wat is de klinische performantie van de Binax urine antigenetest in de etiologische diagnostiek van meningitis?
 - In de bijsluiters vermeldt de fabrikant een ongepubliceerde prospectieve studie met 590 patiënten waarbij een lumbale punctie werd verricht omwille van en vermoeden van meningitis of een andere reden. De referentiestandaard was een kweek van cerebrospinaal vocht (CSV). De proportie patiënten met een vermoeden van meningitis, voorafgaand antibioticagebruik en resultaten van de Gramkleuring worden echter niet vermeld. De Binax antigenetest werd uitgevoerd op CSF. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk: 97%, 99%, 90,6% en 99,8%.
 - Marcos et al voerden een kleine prospectieve studie uit bij volwassenen met enerzijds 25

gevallen met klinische tekens van bacteriële meningitis en een pleocytose van minstens 100 neutrofielen/ μ l CSV, en anderzijds 32 neurochirurgische controlepatiënten. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV zijn respectievelijk: 100%, 80,9%, 66,7% en 100%. Van de 4 gevallen met een positieve antigenetest vermeldden de auteurs dat 3 reeds antibiotica toegediend hadden gekregen. Alle controlepatiënten testten negatief.

- Samra et al. voerden een prospectieve studie uit bij 519 kinderen en volwassenen met een vermoeden van meningitis. De Binax antigenetest werd uitgevoerd op urine en CSV en vergeleken met het resultaat van CSV cultuur. Een etiologische diagnose werd gesteld bij 13,4%, *S. pneumoniae* werd gekweekt bij 4,2%. Sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de antigenetest op CSV zijn respectievelijk: 95,5%, 100%, 100% en 99%; op urine: 57,1%, 86,3%, 17,6% en 97,9%. De proportie patiënten die reeds antibiotica kregen en de resultaten van de Gramkleuring werden niet vermeld. Er werden geen resultaten van hemoculturen of andere culturen weergegeven.

De ene grote, prospectieve studie van Samra et al. suggereert een goede klinische performantie van de Binax antigenetest bij patiënten met een vermoeden van meningitis, indien deze wordt uitgevoerd op CSV, en niet urine, maar vraagt bevestiging.

- c) Wat is de impact van de Binax urine antigenetest op het therapeutisch beleid en de prognose van de patiënt?

Er zijn geen studies uitgevoerd die de impact van de Binax antigenetest op het beleid bij pneumokokken infecties en de prognose hebben geëvalueerd. In het algemeen zijn er echter geen prospectieve data beschikbaar die het effect van een etiologische diagnose van een pneumokokken infectie op beleid en prognose documenteren.

- d) Is het gebruik van de Binax urine antigenetest kosteneffectief?

Een nadeel van de Binax urine antigenetest is zijn hoge kostprijs (140 Euro voor 12 testen). Er is 1 prospectieve studie uitgevoerd over de kosteneffectiviteit van de Binax urine antigenetest bij patiënten met een gedocumenteerde CAP. Het rationale is dat bij een positieve testuitslag de initiële empirische therapie vernauwd kan worden omwille van de hoge specificiteit van de test. Deze nauwere therapie kan potentieel een kostenbesparing opleveren. Oosterheert et al. stelden een algoritme op dat rekening houdt met de totaal kost van antibiotische therapie en van microbiologische diagnostiek. Ze berekenden dat een overschakeling van een combinatietherapie met ceftriaxone en een neomacrolide naar penicilline G, amoxicilline of amoxicilline-clavulaanzuur (doch niet van amoxicilline-clavulaanzuur naar penicilline G) kostenbesparend kan zijn. Maar in hun studiepopulatie was er geen besparing in de praktijk. Als reden gaf men de lage proportie aan positieve antigenestesten en het lage prijsverschil tussen de in de praktijk toegepaste initiële empirische therapie en de vernauwde therapie. In het algoritme geen rekening gehouden met de impact op de kosten van vals-positieve testuitslagen en het geen gevolg geven aan een positieve testuitslag. Er werd ook geen rekening gehouden met de impact op de ontwikkeling van resistentie en geassocieerde kosten op langere termijn.

De kosteneffectiviteit van het gebruik van de Binax urine antigenetest is nog niet bewezen, doch is een moeilijke oefening, zeker wanneer men de effecten op lange termijn wil includeren.

To do/ Actions

Vooraleer verdere acties gepland kunnen worden, dient de problematiek met de clinici besproken te worden.

Modified from: Sackett DL., *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*, Churchill Livingstone, 2000

Addendum1:

Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urine antigenetest

Immuunchromatografische test ter detectie van C-polysacharide in urine of CSV.

Principe:

De drager is een nitrocellulose membraan. Konijn anti-C-polysacharide antistoffen zijn geadsorbeerd op de membraan o.v.v. een lijn (sample line). Geit anti-konijn IgG antistoffen zijn geadsorbeerd t.h.v. een tweede lijn (control line). Een tweede set konijn anti-C-polysacharide antistoffen, geconjugeerd op colloïdaal goud partikels zijn aangebracht op een stuk inerte fibreuse membraan.

Een wisser wordt ondergedompeld in ongeconcentreerde urine (1 tot 5 ml) en aangebracht op het sample pad. Toevoegen van citraatbuffer bevordert het vloeien van de urine over de membraan. De geconjugeerde konijn anti-C-polysacharide antistoffen binden op de C-polysacharide antigenen aanwezig in de urine. Deze antigen-antistof complexen worden gebonden door de geïmmobiliseerde konijn anti-C-polysacharide antistoffen en vormen de sample line. Het exces aan konijn anti-C-polysacharide antistoffen wordt gebonden op de geïmmobiliseerde geit anti-konijn IgG antistoffen op de control line.

Het testresultaat wordt afgelezen na 15 minuten. De interpretatie van de test houdt de aan- of afwezigheid in van met het blote oog zichtbare roos tot violette lijnen. Een positieve test vertoont twee zichtbare lijnen t.h.v. respectievelijk sample line en control line. Een negatieve test vertoont slechts één lijn t.h.v. control line.

Uitvoering en interpretatie van de test op CSV verlopen identiek.