



cma

Nieuws



Vierde jaargang | December 2010 | Een nieuwsbrief voor de arts

Intro

Onze tweede nieuwsbrief "nieuwe stijl" hebben we in het teken van de vrouw gezet. Enerzijds willen we de nieuwe aviditeitstest toelichten als hulpmiddel bij de diagnose van een CMV primo-infectie, hetgeen vooral zijn nut heeft tijdens de zwangerschap, anderzijds willen we verder ingaan op de nieuwe Downscreening "1^{ste} trimester" die door combinatie van laboratoriumonderzoeken met echografische metingen een hogere betrouwbaarheid haalt dan de 2^{de} trimesterscreening. Tenslotte willen we uw aandacht ook vestigen op enkele nieuwe terugbetalingsregels. Meer in het bijzonder willen we het belang van correcte klinische gegevens bij een cervixuitstrijkje onderstrepen, niet enkel voor de terugbetaling maar ook voor de interpretatie van het resultaat. Als afsluiter geven we nog even de voornaamste recente nomenclatuurwijzigingen mee. We wensen u veel leesgenot.

In deze nieuwsbrief

CMV en zwangerschap	p1
Screening syndroom van Down	p2
Cervixuitstrijkje	p3
Goed om weten	p4

CMV en zwangerschap

Het cytomegalovirus behoort zoals het Epstein-Barr en het Herpes simplex virus tot de Herpesviridae. Besmetting gebeurt meestal via seksueel contact of via contact met urine of speeksel. De incubatieduur bedraagt 3 tot 12 weken. Bij gezonde personen verloopt de infectie asymptomatisch of met een mild mononucleosis beeld. Het virus blijft **levenslang latent aanwezig** in de slijmvliezen en kan reacteren.

CMV kan **transplacentair** worden overgedragen op de foetus. Indien de moeder een primo-infectie doormaakt, bedraagt de kans op foetomaternel overdracht 40-50%, terwijl dit minder dan 1% bedraagt indien zij een reactivatie of recurrenente infectie doormaakt. Vandaar het belang om een primo-infectie te differentiëren van een reactivatie.

De **sequellen** van de intra-uteriene CMV-besmetting van de foetus zijn wisselend. Er bestaat geen duidelijk verband tussen het ogenblik van de besmetting en de aard van de afwijkingen, wel tussen het ogenblik van de besmetting en de ernst: hoe vroeger tijdens de zwangerschap, hoe ernstiger de afwijkingen. Diagnose van een primo-infectie is daarom van belang in het 1^{ste} trimester.

De **prevalentie** van een congenitale CMV-infectie in België bedraagt 0,5%. 10% van de intra-uterien besmette baby's vertonen reeds bij de geboorte duidelijke afwijkingen zoals petechiën, icterus, hepatosplenomegalie, enz. Hun prognose is ongunstig. De andere 90% worden asymptomatisch geboren, maar een deel hiervan (10%) zal op latere leeftijd toch nog symptomen vertonen.

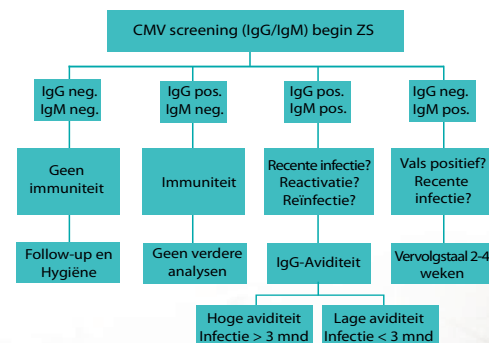


CMA wenst u een prettige kerst en een gelukkig nieuwjaar!

De **richtlijnen omtrent prenatale screening** op CMV-infectie zijn tegenstrijdig. NICE raadt aan niet te screenen, het kenniscentrum (KCE) raadt aan eenmalig te screenen in het begin van de zwangerschap met als doel bij een negatief resultaat aan te zetten tot de nodige preventieve maatregelen.

De screening is gebaseerd op de CMV-serologie. Aanwezigheid van CMV-IgM antilichamen is suggestief voor een primo-infectie, maar stelt geen zekerheidsdiagnose (restiter, vals positief, ...). Confirmatie van een primo-infectie gebeurt hetzij door aantonen van een IgG-seroconversie op een vervolgstaal 14 dagen later, hetzij door **CMV-IgG aviditeitstest**, hetzij door beide. Bij het begin van de infectie hebben de IgG-antistoffen – bij eenzelfde concentratie – een lage aviditeit, terwijl in de weken tot maanden volgend op de infectie de aviditeit progressief zal stijgen. Op basis hiervan kan nagegaan worden of de primo-infectie al dan niet in de voorgaande 3 maanden heeft plaatsgevonden.

Volgend schema verduidelijkt de serodiagnostiek tijdens de zwangerschap:



Naar D. Kieffer, K. Lagrou.; Nut van cytomegalovirus-IgG-aviditeitsbepaling bij de zwangere vrouw. Tijdschrift voor Geneeskunde volume 66 nr 14-15.

Centrum Medische Analyse
 Oud-Strijderslaan 199
 2200 Herentals
 Tel. 014 28 50 00
 Fax 014 22 56 08
www.cma.be

Centraal Laboratorium Antwerpen
 Frankrijklei 67 - 69
 2000 Antwerpen
 Tel. 03 231 36 89
 Fax 03 231 41 67

Centraal Laboratorium Hasselt
 Elfde Liniestraat 27
 3500 Hasselt
 Tel. 011 22 52 88
 Fax 011 24 32 91



Screening naar syndroom van Down

Het Downsyndroom (mongolisme) vindt zijn oorsprong in de aanwezigheid van een extra chromosoom 21. Het is de meest voorkomende chromosomale afwijking (1/700) en de voornaamste genetische oorzaak van mentale retardatie.

De prenatale diagnose van trisomie 21 gebeurt op vruchtwater. Gezien de vruchtwaterpunctie zelf niet zonder gevaar is voor de foetus, wordt deze enkel uitgevoerd indien er ernstige aanwijzingen zijn voor trisomie 21. De "Downscreening" berekent de kans op trisomie 21 op basis van eenvoudige bloedonderzoeken of op basis van bloedonderzoeken gecombineerd met echografische gegevens zoals CRL (Kruin-romp lengte), NT (Nekplooidikte) en aan- of afwezigheid van het neusbeentje. Door beide te combineren - laboratorium en echografie - verhoogt niet enkel de betrouwbaarheid van de berekening, maar wordt het bovendien mogelijk de berekening al in het eerste trimester uit te voeren waardoor sneller hetzij ingegrepen kan worden, hetzij patiënte gerust gesteld kan worden.

Eerste trimester screening (9 – 13.6 weken):

Een eerste trimester screening bestaat uit een risicoberekening gebaseerd op de bepaling van de biochemische parameters PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) en vrij β -HCG gecombineerd met echografische parameters van de foetus. Indien beschikbaar wordt dit aangevuld met een aantal klinische gegevens zoals gewicht, ras, roken, e.a. Deze combinatieberekening resulteert in een detectiegraad van $\pm 85\%$.

De eerste trimester screening kan op twee manieren gebeuren:

* Single-step screening:

Bloedafname en echografie (CRL + NT) worden gelijktijdig uitgevoerd. Het tijdstip voor een single-step berekening wordt bepaald door het optimale tijdstip voor de nekplooiemeting. Dit is wanneer de CRL-waarde tussen de 38 en 84 mm ligt, of tussen de 11^{de} en 13^{de} zwangerschapsweek.

* Sequentiële screening:

Daar waar de nekplooidikte idealiter wordt uitgevoerd tussen de 11^{de} en de 13^{de} zwangerschapsweek, is de discriminatieve waarde van de PAPP-A-bepaling het hoogst tussen de 9^{de} en de 10^{de} zwangerschapsweek.

Bij de sequentiële screening worden beide bepalingen op de optimale datum verricht:

- bloedafname: 9 – 10 weken zwangerschap
- echografie: 11 – 13 weken zwangerschap

De biochemische bepalingen worden onmiddellijk uitgevoerd doch de risicoberekening gebeurt pas een 2-tal weken later, na ontvangst van de echografische gegevens (CRL en NT).

Tweede trimester screening (14.0 – 20.0 weken):

Naast de eerste trimester screening blijft de tweede trimester Downscreening beschikbaar. Zo kunnen patiënten die zich te laat aanbieden op de consultatie of die in eerste instantie geen screening wensten maar zich bedenken, nog steeds gebruik maken van een screeningsprogramma, zij het dan wel met een lagere detectiegraad (60%).

De tweede trimester Downscreening (ook wel triple test genoemd) is gebaseerd op de biochemische bepaling van AFP, HCG en vrij oestriol, indien beschikbaar aangevuld met een aantal klinische gegevens. Indien bij deze patiënten een NT-meting gebeurt is tijdens het eerste trimester, kan deze in de risicoberekening van het tweede trimester geïncorporeerd worden waardoor de detectiekans verhoogt.

Neuraal-buis defecten (NTD; Neural Tube Defects)

Screening op neuraal-buis defecten gebeurt door meting van AFP en kan enkel uitgevoerd worden in het tweede trimester van de zwangerschap. Het dient afzonderlijk aangevraagd te worden (AFP-bepaling in kader van NTD).

Klinische gegevens en resultaat

- Klinische gegevens kunnen de betrouwbaarheid van zowel de 1^{ste} trimester als de 2^{de} trimester screening verhogen. Het **gebruik van het speciale aanvraagformulier** wordt daarom ten zeerste aanbevolen.

- Beide testen zijn geen diagnostische testen maar screeningstesten die enkel een risicoberekening aangeven. **Ingeval van een positieve screening wordt diagnostisch onderzoek** (vlokkentest of amniocentese) **aanbevolen** om een chromosoomafwijking bij de foetus uit te sluiten.

- Tijdens de opvolging van eenzelfde zwangerschap wordt er maar **één Downscreening terugbetaald**. Gelet op de snellere interventiemogelijkheid en de hogere detectiegraad verdient de eerste trimester screening de voorkeur.



De 1^{ste} trimester Downscreening verdient de voorkeur gezien de hogere detectiegraad en snellere interventiemogelijkheid.



Cervixuitstrijkje: niet gewoon een uitstrijkje!

De nieuwe nomenclatuur voor baarmoederhalsuitstrijkjes - nu ruim een jaar in voege - maakt een belangrijk onderscheid tussen preventieve screening en diagnostische follow-up met aparte terugbetalingsvoorwaarden en - wat voor de patiënte nog belangrijker is - met potentieel verschillende adviezen. We lichten dit nader toe.

1. Terugbetalingsregels:

De terugbetalingsregels zijn verschillend naargelang het gaat om een preventieve screening dan wel om een follow-up uitstrijkje. Onze facturatie volgt de door u aangekruiste indicatie (screening of follow-up). U dient zich hierbij bewust te zijn van het feit dat een foutieve indicatie een weigering van de terugbetaling tot gevolg kan hebben.

- a. Uitstrijkjes in het kader van een preventieve screening worden slechts éénmaal per twee kalenderjaren terugbetaald. Als vuistregel geldt dat men slechts een preventief uitstrijkje afneemt indien er in het voorgaande kalenderjaar geen uitstrijkje werd afgenomen. Bijvoorbeeld: een preventieve screening in januari 2011 wordt terugbetaald zo er geen screeningsonderzoek in 2010 heeft plaatsgevonden. Of het voorgaande screeningsonderzoek in 2009 in januari of december gebeurde, is van geen belang.
- b. Follow-up uitstrijkjes zijn 2x per kalenderjaar terugbetaald tot een negatief resultaat wordt bekomen. Terugbetaling kan slechts bekomen worden indien de diagnostische of therapeutische indicatie die aanleiding heeft gegeven tot het uitstrijkje, is bijgevoegd. Indien dit voorgaande onderzoek eveneens in ons laboratorium heeft plaatsgevonden, volstaat een verwijzing naar dit referentienummer.

2. Klinische informatie is onontbeerlijk voor een correcte interpretatie van een uitstrijkje.

Bij een follow-up strijkje is het dan ook altijd aan te raden het vorige resultaat mee te delen.

Een voorbeeld:

a. Voorbeeld 1:

Een patiënte met screeninguitstrijkje LSIL (Laaggradig Squameus Intraepitheliaal Letsel) krijgt een follow-up strijkje na 6 maanden, dat negatief is (NILM: Negatief voor Intraepitheliale Letsels of Maligniteit). Een tweede follow-up strijkje toont opnieuw een LSIL.

- i. Rekening houdend met de historiek, meer in het bijzonder het voorgaande negatieve resultaat, zal het advies luiden dat een nieuw follow-up strijkje dient afgenomen te worden na 6 maanden. Bij terugkerende NILM en LSIL zal tenslotte een HPV-typering aangeraden worden om na te gaan

of een high risk HPV aan de grondslag ligt.

Deze HPV-typering is helaas niet terugbetaald.

- ii. Wordt er echter géén melding gemaakt van het tussenliggende negatieve (NILM) resultaat, bijvoorbeeld omdat het in een ander labo werd uitgevoerd, en noteert u op de aanvraag "follow-up LSIL" zonder meer, dan zal geadviseerd worden, op basis van twee schijnbaar aaneensluitende LSIL-resultaten, een colposcopie uit te voeren.

b. Voorbeeld 2:

Indien een follow-up na conisatie wordt uitgevoerd, dient te worden meegedeeld of er op het voorgaande strijkje of op het biopt/resectiepreparaat al dan niet een HSIL (Hooggradig Squameus Intraepitheliaal Letsel) werd vastgesteld.

Immers, indien het strijkje na conisatie negatief is, en voordien of op het biopt/resectiemateriaal een HSIL werd vastgesteld, dan is een HPV-typering aangewezen. Aanwezigheid van high risk HPV wijst in deze omstandigheden - niettegenstaande een negatief uitstrijkje - op een mogelijk residueel HSIL-letsel, terwijl de afwezigheid van high risk HPV samen met het negatief uitstrijkje een quasi 100% negatieve predictieve waarde heeft. Het HSIL-resultaat bepaalt dus of er een HPV-typering zal worden uitgevoerd en afhankelijk daarvan, welke therapeutische houding moet aangenomen worden.

Dr. Bart Lelie en Dr. Johan Vandepitte,
Anatomopathologen

Klinische gegevens
bepalen niet enkel de
terugbetaling maar ook
in belangrijke mate het
therapeutisch advies.

Terugbetaling screening:
maximaal
1x per 2 kalenderjaren.

Terugbetaling follow-up:
maximaal
2x per kalenderjaar.



Goed om weten...

Nieuwe nomenclatuur klinische biologie

De reeds maanden aangekondigde besparingsmaatregelen in de klinische biologie zijn op 1 oktober in werking getreden.

Er zijn beperkingen in de terugbetaling via introductie van nieuwe cumul- en diagnoseregels. Anderzijds zijn bepaalde analyses uit de nomenclatuur geschrapt. Voor een groot aantal routine analyses is er een tariefvermindering doorgevoerd.

Het betreft het Koninklijk Besluit van 26 augustus 2010, gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad van 13 september 2010. De voornaamste wijzigingen zijn samengevat als volgt:

Diagnoseregels voor ASLO, cholinesterase, thyroglobuline en fibrinogeen

- **ASLO** bij patiënten jonger dan 18 jaar met klinisch vermoeden van acuut gewrichtsreuma na streptokokken faryngitis of van poststreptokokken reactieve artritis.
- **Cholinesterase** ingeval van vermoeden van intoxicatie van fosfororganische insecticiden.
- **Thyroglobuline** ingeval van opvolging van neoplastische schildklierpathologie, bij vermoeden van thyreotoxicose, bij exploratie van congenitale hypothyreoïdie of bij evaluatie van een thyreoïditis.
- **Fibrinogeen** mag gecumuleerd worden met **prothrombinetijd (PT)** in geval van oppuntstelling van een bloedingsdiathese, diffuse intravasculaire stolling, sepsis, leverinsufficiëntie, fibrinolytische therapie en postpartumbloedingen.

Cumuleregels

- **Schildklierantilichamen:** thyroïdperoxidase AI en thyroglobuline AI: maximum 1
- **Amylase en lipase:** maximum 1

Analysen geschrapt van terugbetaling

- LDH-isoënzymen
- Amylase-isoënzymen
- Cholinesterase-isoënzymen (fluoride- en dibucaïne-getal)
- Salmonella antilichamen (Widal)
- Yersinia antilichamen
- Legionella antilichamen

Pseudotrombocytopenie: een artefact

In EDTA-bloed wordt soms ten onrechte een te laag aantal trombocyten geteld, dit fenomeen wordt 'pseudotrombocytopenie' genoemd.

In het geval van pseudotrombocytopenie zijn in het serum van de patiënt antistoffen aanwezig, gericht tegen antigenen op de wand van de trombocyten. Onder normale omstandigheden zijn deze antigenen verborgen. De aanwezigheid van EDTA in het staal (als anticoagulans) wijzigt echter de antigenen

waardoor ze wel beschikbaar komen voor binding met de antistoffen. De antigeen-antistofreactie resulteert in vorming van zogenaamde trombocytenaggregaten en een onderschatting van het aantal trombocyten op de cellteller.

Om het correcte aantal trombocyten te kunnen meten wordt een bloedstaal met een ander anticoagulans gebruikt, bij voorkeur citraat of eventueel heparine. In zeer zeldzame gevallen kan ook in deze stalen agglutinatie van trombocyten optreden.

Pseudotrombocytopenie is een **zuiver in-vitro** fenomeen, dat frequent voorkomt (1 op 1000) en geen enkele klinische betekenis heeft.

ANCA

ANCA (Anti Neutrofielen Cytoplasma Antilichamen) wordt toegepast om **vasculitiden** op te sporen. Screening gebeurt met immunofluorescentie (IF). Een positief IF-beeld wordt beoordeeld als p-ANCA of c-ANCA resp. perinucleair en cytoplasmatisch ANCA. Bij pauci-immune vasculitis beperkt tot de nier, is de ANCA-test in de meerderheid der gevallen positief. De gevoeligheid van de ANCA-opsporing heeft echter grenzen voor de opsporing van andere vasculitiden: 90% voor de veralgemeende vormen van de ziekte van Wegener, 60% bij de beperkte vorm van Wegener (vnl. aantasting van de luchtwegen), 70% bij microscopische polyangiitis en 50% bij Churg-Strauss. Conclusie: **een negatieve ANCA sluit de diagnose dus niet uit.**

Een positieve c- of p-ANCA dient steeds verder uitgewerkt te worden. Met een ELISA techniek worden antilichamen tegen de specifieke targetantigenen opgespoord, m.n. **MPO** (myeloperoxidase) en **PR3** (proteïnase3) antilichamen. Dit is noodzakelijk om vals positieve ANCA's uit te sluiten. Naast de hoger vermelde vasculitiden kan ANCA namelijk positief zijn bij medicamenteus geïnduceerde vasculitis (propylthiouracil, minocycline...), inflammatoire-rheumatische aandoeningen (RA, S.L.E, Sjögren syndroom, inflammatoire myopathie...), antifosfolipiden syndroom, primaire scleroserende cholangitis, ziekte van Crohn....

Centrum Medische Analyse

Oud-Strijderslaan 199
2200 Herentals
Tel. 014 28 50 00
Fax 014 22 56 08

Centraal Laboratorium Antwerpen

Frankrijklei 67 - 69
2000 Antwerpen
Tel. 03 231 36 89
Fax 03 231 41 67

Centraal Laboratorium Hasselt

Elfde Liniestraat 27
3500 Hasselt
Tel. 011 22 52 88
Fax 011 24 32 91

www.cma.be
info@cma.be

