

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

**Anti-Streptolysine O antistoffen anno 2009: nog nuttig?**

Auteur: Inge Geerts  
Supervisor: Dr. J. Frans  
Datum: 01/06/2009

**SAMENVATTING**

---

Niet-suppuratieve complicaties van streptokokken faryngitis zijn acut gewrichtsreuma (ARF) en acute poststreptokokken glomerulonefritis (AGN). Deze laatste kan ook een gevolg zijn van een cutane groep A streptokokken (GAS) infectie.

ARF en reumatisch hartfalen (RHD) hebben een mortaliteit vergelijkbaar met rotavirus en ongeveer de helft van die van malaria [19]. Onbehandeld zijn de complicaties van ARF/RHD potentieel lethaal, echter deze complicaties zijn volledig te voorkomen door antibioticumprofylaxe. Dit is zeker kosteneffectief bij patiënten met voorafgaande GAS infectie [15]. De jaarlijkse incidentie van ARF van de geïndustrialiseerde rijke landen (zoals o.a. België) is laag ( $< 0,5/100\ 000$  schoolkinderen). Om de diagnose van ARF te stellen moet een voorafgaande streptokokkeninfectie bewezen worden (Jones-criteria). In België wordt hiervoor doorgaans de anti-streptolysine O (ASLO) antistofbepaling gebruikt. De sensitiviteit van ASLO antistoffen voor ARF is 80-85%. Het diagnostisch belang van ASLO antistoffen is gelimiteerd, echter ze hebben een goede negatief predictieve waarde. Ook bij poststreptokokken reactieve artritis zijn de ASLO titers gestegen. Een enkelvoudige bepaling van ASLO antistoffen heeft meestal geen prognostische waarde. Alleen het titerverloop kan maatgevend zijn voor de beoordeling van een ziekteproces. Het titerverloop kan meer bepaald een succesvolle antibiotica behandeling of een persisterende antigen stimulus aantonen, zelfs wanneer de klinische tekens van de infectie al verdwenen zijn. Een correcte diagnose van ARF is essentieel om optimale therapie en profylaxe (recurrente aanvallen en endocarditis) te kunnen opstarten.

Het nut van de ASLO-antistofbepaling in het kader van AGN blijft beperkt tot de diagnosestelling van een post-faryngitis AGN. Dit heeft echter geen meerwaarde voor de zorg en de therapie van de patiënt.

De indicatie van ASLO antistoffen is dus beperkt, voornamelijk dan tot het in België zeldzaam voorkomend ARF. Echter de RIZIV uitgave die met de ASLO test gepaard gaan zijn aanzienlijk en staan lijnrecht tegenover de incidentie van de ziekte. Deze test is ook enkel nuttig voor kinderen en adolescenten, omdat in deze groep GAS faryngitis het meest voorkomt. Het is uiterst belangrijk om deze test gericht aan te vragen enerzijds om misinterpretatie in te

ASLO-antistoffen  
dijken en anderzijds om onnodige kosten te drukken. Mogelijks is een aanvraagmotivatie voor deze analyse nuttig om gericht aanvragen te stimuleren, inzicht te krijgen van de misvattingen van ASLO-antistoffen en de kosten te verminderen. Op het vlak van laboratoriumorganisatie is het centraliseren van de ASLO antistofbepaling te overwegen, omdat in vele ziekenhuizen de aanvraagfrequentie beperkt is/zal zijn én omdat ASLO antistofbepaling nooit een urgente analyse is. Deze centralisatie zou tevens kunnen zorgen voor standaardisatie en hogere efficiëntie.

#### **KLINISCH / DIAGNOSTISCH SCENARIO**

---

Het opsporen van ASLO-antistoffen wordt frequent aangevraagd, voornamelijk in de ambulante praktijk. Zo, werd in 2008 de titerbepaling van deze antistoffen 15408 en 234839 keren aangevraagd voor gehospitaliseerde en ambulante patiënten, respectievelijk. De uitgaven van het RIZIV, die met deze test gepaard gaan, zijn dan ook niet onaanzienlijk. In 2008 bedroeg de RIZIV uitgave voor de test in totaal ongeveer 147352 euro (= 9062 voor gehospitaliseerde patiënten en 138289 in de ambulante zorg).

Negatieve opmerkingen en kritische vragen over het gebruik van ASLO-antistoffen circuleren momenteel frequent. De bepaling van deze antistoffen zou slechts een beperkt/afwezig belang hebben bij de diagnostiek van *S. pyogenes* infectie. De ASLO bepaling zou een weinig specifieke test zijn waarvan de indicaties eerder beperkt zijn tot de diagnostiek van laattijdige niet-suppuratieve complicaties zoals ARF en AGN ten gevolge van GAS infectie.

Via literatuurstudie zal het al dan niet klinische nut van deze antistoffen worden uitgeklaard. Naargelang het antwoord, kan men zich afvragen of deze test dient ontmoedigd te worden. Wanneer deze antistoffen minder/niet relevant blijken voor de diagnostiek van een *S. pyogenes* infectie zal de eventuele kostenbesparing, die hiermee gepaard gaat, worden nagegaan.

#### **VRAGEN**

---

- 1) Wat is het toepassingsgebied van ASLO antistoffen?
- 2) Wat is de klinische meerwaarde van ASLO antistoffen bij acuut gewrichtsreuma?
- 3) Wat is de klinische meerwaarde van ASLO antistoffen bij acute glomerulonefritis?
- 4) Welke testen zijn er momenteel op de markt in België? Wat is de meest performante analyse?
- 5) Wat is het aanvraaggedrag en het kostenplaatje van deze analyse in het Imeldaziekenhuis (Bonheiden) en in België?

**ZOEKTERMEN**

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Rheumatic fever", "Glomerulonephritis", "Rheumatic fever and anti-streptolysin O", "Glomerulonephritis and anti-streptolysin O", "Streptococcus group A".
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters
- 3) Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>)
- 4) UpToDate Online version 17.1 (2009)

**RELEVANTE EVIDENTIE/REFERENTIES***1) Guidelines and Recommendations*

[1] Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Gerber et al. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.

[2] Consensus guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Working group on pediatric acute rheumatic fever and cardiology chapter of Indian academy of pediatrics. *Indian pediatrics* 2008; 45:565-573.

[3] Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Merle A, Eliopoulos GM. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2008-2009, 21<sup>st</sup> editie.

[4] Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Acute keelpijn, 2007 (<http://nhg.artsennet.nl>).

[5] Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005; 35: 113-125.

[6] IDSA guideline. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *CID* 2005; 41: 1373-1830.

[7] IDSA guideline. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *CID* 2002; 35: 113-125.

[8] Ressel G. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Practice guidelines: principles of appropriate antibiotic use: part IV. Acute pharyngitis. *Am Fam Physician* 2001.

[9] Belgian Antibiotic policy Coordination Committee (BAPCOC), Guidelines Acute Keelpijn, 2001 (<https://portal.health.fgov.be>).

[10] Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. Special Writing Group of the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Association. *JAMA* 1992; 268: 2069.

*2) Systematic Reviews and Meta-analyses*

[11] Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner, Pusic MV, Al Othman MA. Short versus Standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004872. DOI: 10.1002/14654858. CD004872.pub2.

[12] Critically appraised economic evaluation. NHS Economic Evaluation Database. 2009 (2). Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR, Ricarte MC, Glied S. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from group A streptococcal pharyngitis in pediatric population. *Preventive Medicine* 2002; 35: 250-257.

[13] Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. The Incidence of Acute Rheumatic Fever in the World: A Systematic Review of Population-based Studies. *Heart* 2008.

[14] Del Mar C, Glasziou PP, Spinks A. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858. CD000023. pub3.

[15] Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovas Disord* 2005; 5: 11.

[16] World Health Organisation (WHO), Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO expert Consultation Geneva. WHO technical report series. Geneva: World Health Organ, Tech Rep Ser 2004; 923: 1-122.

[17] Spaun J, Bentzon M, Larsen S en Hewitt L. International standard for antistreptolysin-O. Bull. Wld Hlth Org 1961; 24: 271-279.

### 3) *Reviews*

[18] Stollerman GH. Rheumatic fever. Lancet 1997; 349: 935-942.

[19] Carapetis JR, Steer , Mulholland EK et al. The global burden of Group A streptococcal disease. Lancet Infect Dis 2005; 5: 685-694.

[20] Cimolai N. Streptococcus pyogenes is alive and well. BC Medical Journal 2009; 51: 122-127.

[21] Worrall G. There's a lot of it about: acute respiratory infection in primary care. Canadian Family Physician 2007; 53: 1961-1962.

[22] Jansen TLTA, Jansen M, Jong AJL, Jeurissen MEC. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. J Intern Med 1999; 245: 261-7.

[23] Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory Tests the diagnosis and Follow-up of Pediatric Rheumatic Diseases: an update. Article in press Elsevier 2009.

[24] Steer AC, Danchin MH, Carapetis JR. Group A Streptococcal infections in Children. J. Paediatr Child Health 2007; 43: 203-113.

[25] Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of Poststreptococcal illness. Am Fam Physian 2005; 71: 1949-1954.

[26] Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis of pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? J Infect Dis 1971; 124: 229-31.

[27] Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the paediatrician or primary care physician. Pediatr Infect Dis 2002; 21: 420-430.

[28] Van Bommel SWHM, Van Megen HJGM, Westenberg HGM. De streptokok in de psychiatrie, Tijdschrift voor psychiatrie 2000; 42: 157-166.

### 4) *Original Articles*

[29] Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. Factors related to the attack rate of rheumatic fever. N Eng J Med 1961; 265: 559-566.

[30] Wieringa JW, Ramaker C, Wolf BHM. Acute reuma bij kinderen: een diagnostisch probleem. Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 1101-1140.

[31] Carpetis JR, Currie JB. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child 2001; 85: 223-7.

[32] Bitar FF, Hayek P, Obeid M et al. Rheumatic fever in children: a 15 year experience in a developing country. Pediatr Cardiol 2000; 21: 119-22.

[33] Moothy LN et al. Poststreptococcal Reactive Arthritis in Children: a retrospective study. Clin Pediatr 2009; 48: 174-182.

[34] Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS, Wannamaker LW. Epidemic acute glomerulonephritis associated with type 49 pyoderma. Am J Med 1970; 48: 9-27.

[35] Dodge WF, Spargo BH, Travis LB. Occurrence acute glomerulonephritis in sibling contacts of children with sporadic acute glomerulonephritis. Pediatrics 1967; 40: 1029-1030.

[36] Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS et al. The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci. J Clin Invest 1970; 49:1405-14.

- [37] Bisno AL, Nelson KE, Waytz P et al. Factors influencing serum antibody response in streptococcal pyoderma. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 410-420.
- [38] Kaplan EL, Wannamaker LW. Suppression of the anti-streptolysin O response by cholesterol and by lipid extracts of rabbit skin. *J Exp Med* 1976; 144: 754-67.
- [39] Stollerman GH, Lewis AJ, Schultz I, Taranta A. Relationship of immune response to Group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever. *Am J Med* 1956; 20: 163-169.
- [40] Ayoub E, Wannamaker L. Evaluation of the streptococcal desoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. *Pediatrics* 1962; 29: 527-538.
- [41] Blyth CC en Robertson PW. Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and poststreptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and desoxyribonuclease B. *Pathology* 2006; 38: 152-156.

5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

- [42] *Clinical Microbiology Procedures handbook*. Isenberg HD, ASM press. 3<sup>de</sup> editie 2007.
- [43] Bisno AL. Nonsuppurative Poststreptococcal Sequelae: Rheumatic Fever and Glomerulonephritis. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Elsevier Churchill Livingstone (6<sup>de</sup> editie), 2000: 2380-2392.
- [44] Van Leusden HAIM. *Diagnostisch Kompas*. 3de editie 2003. College voor zorgverzekeringen.
- [45] Wallach J, MD. *Interpretation of Diagnostic tests*. 8<sup>ste</sup> editie 2007. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins.

6) *“grey literature”*

- [46] Bijsluiters: Antistreptolysine O, Cobas Integra 400/800, Roche Diagnostics, Indianapolis, USA.
- [47] Verdwenen is acuut reuma. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151.
- [48] ARUP Laboratories, nationaal klinisch en anatomisch-pathologisch referentielabo, Universiteit Utah en departement pathologie.

## 1. WAT IS HET TOEPASSINGSGEBIED VAN ASLO ANTISTOFFEN?

ASLO is de best gekende en meest gebruikte serologische marker voor het volgen van infecties veroorzaakt door  $\beta$ -hemolytische streptokokken van de Lancefieldgroep A (*S. pyogenes*) en eveneens van de Lancefield groepen C en G. Streptolysine O behoort tot de familie van de zuurstof labiele, thiol geactiveerde cytolysines en lyseert rode bloedcellen. ASLO antistoffen reflecteren een in het verleden doorgemaakte GAS infectie. Andere streptokokken-antistoffen kunnen eveneens bepaald worden: antihyaluronidase, antistreptokinase (ASK), anti-desoxyribonuclease B (anti-DNase B), antidiphosphopyridine nucleotidase. Deze testen zijn minder ingeburgerd in ons land omdat het RIZIV slechts de terugbetaling voorziet van één parameter en omdat er slechts voor ASLO, ASK en anti-DNase B commerciële kits beschikbaar zijn.

Wat de kinetiek van deze antistoffen betreft blijkt dat de ASLO antistoffen ongeveer beginnen te stijgen 1 week na een GAS infectie en dat een piek wordt bereikt na 3-6 weken. De anti-DNase B antistoffen stijgen na 1 à 2 weken en pieken op 6-8 weken na de infectie. Gestegen titers met beide testen kunnen meerdere maanden persisteren, zelfs na een niet gecompliceerde GAS infectie [1]. Deze testen kunnen dus niet gebruikt worden om een huidige GAS infectie aan te tonen.

Niet-suppuratieve complicaties van streptokokken faryngitis zijn ARF en AGN. Deze laatste kan ook een gevolg zijn van een cutane GAS infectie. Sterk verhoogde of stijgende antistreptokok antistoftiters kunnen een voorafgaande GAS infectie bevestigen en kunnen dus nuttig zijn bij een patiënt met ARF of een vermoeden hiervan om de etiologie te achterhalen. Ook stijgen de titers (sterk) bij AGN.

### **SAMENVATTING**

Anti-streptokokken antistoftiters reflecteren immunologische gebeurtenissen van het verleden, maar niet van het heden en zijn dus van **geen belang** voor de diagnose van Groep A Streptokokken (GAS) **faryngitis** of een cutane GAS infectie.

Het toepassingsgebied van deze antistoffen blijft beperkt tot twee entiteiten: acuut gewrichtsreuma en acute poststreptokokken glomerulonefritis. Deze antistoffen zijn enkel nuttig voor de confirmatie van een **voorafgaande** GAS infectie.

Om het nut van de ASLO antistofbepaling correct te kunnen beoordelen is het essentieel om de epidemiologie (prevalentie/incidentie/geografische verdeling), de ernst van de aandoeningen (morbiditeit/mortaliteit) en de impact van de ASLO antistofbepaling op de diagnosestelling en het therapeutisch verloop van deze aandoeningen te schetsen. In onderstaande tekst wordt deze antistofbepaling kritisch bekeken.

## 2. WAT IS DE KLINISCHE MEERWAARDE VAN ASLO-ANTISTOFFEN BIJ ACUUT GEWRICHTSREUMA ('acute rheumatic fever', ARF)?

### 2.1. Epidemiologie

ARF komt het meest voor bij kinderen tussen de 5 en 15 jaar, waar acute faryngitis in 15-30% van de gevallen veroorzaakt wordt door GAS. GAS is bij volwassenen slechts in 5-10% de verwekker van faryngitis. Het risico op een eerste aanval van ARF is extreem laag bij volwassenen, zelfs wanneer deze een ongediagnostiseerde en onbehandelde episode van GAS faryngitis hebben doorgemaakt [1, 7]. Ook bij kinderen jonger dan 3 jaar is ARF zeldzaam. Bij 2-3% van de patiënten met GAS faryngitis ontwikkelt zich ARF [18].

Siegel *et al.* bestudeerde 519 onbehandelende kinderen met faryngitis met een positieve GAS cultuur van de keel en vond een 'attack rate' van ARF van 0,4% [29]. Wanneer de immunologisch significante infecties (gestegen ASLO titer) werden bekeken werd een 'attack rate' van 0,9% gerapporteerd. Uit deze data blijkt dat ARF meer voorkomt bij ernstige vormen van GAS faryngitis, die bevestigd werd door bacteriologische, klinische en immunologische criteria. Nochtans ontstaat 1/3 of meer van ARF na een asymptomatische infectie!

ARF is vooral een probleem van ontwikkelingslanden en veel minder frequent in Noord-Amerika en West-Europa. In ontwikkelingslanden zijn er bijna 20 miljoen mensen met ARF en reumatische hartziekten. Deze zijn de hoofdoorzaken van cardiovasculair overlijden tijdens de eerste 5 decades van het leven [19]. De jaarlijkse incidentie in ontwikkelingslanden blijkt 100-200 per 100 000 schoolgaande kinderen te zijn [16]. De jaarlijkse incidentie is daarentegen laag in de geïndustrialiseerde landen: 0,5 per 100 000 schoolkinderen [11]. De prevalentie voor bijvoorbeeld Marokko bedraagt 3,3-10,5 per 1000 schoolkinderen, 10-20 keer hoger dan in Nederland. De verschillen in incidentie en prevalentie zijn vermoedelijk te verklaren door sociaal-economische factoren [30].

In een recente systematische review, verschenen in 2008, werd een algemene gemiddelde incidentie van de eerste aanval van ARF van 5-51/100 000 (gemiddeld 19/100 000; 95% CI 9-30/100 000) gerapporteerd. De algemene incidentie in de westerse wereld (Amerika en West-Europa) is zeer laag ( $\leq 10/100\ 000$  per jaar), maar niet precies gekend omwille van de inherente moeilijkheid van de diagnosestelling van ARF en omdat in de meeste landen/staten geen registratie van ARF meer wordt gedaan [13]. Sinds 1994 doet de CDC geen actieve nationale surveillance van ARF meer omwille van de herhaalde lage en onveranderde aantallen van ARF

[8]. Algemeen wordt er aangenomen dat er een sterke daling in de 20<sup>ste</sup> eeuw plaatsvond met vooral een sterke afname in de jaren '60 –'70. Enkele uitbraken in de jaren '80 in de USA duiden wel op het belang van blijvende aandacht voor preventie van ARF.

## 2.2. Klinisch verloop en etiologie

Deze ziekte wordt gekarakteriseerd door inflammatoire beschadiging van het hart, de gewrichten, subcutane weefsels en het centraal zenuwstelsel. ARF doet zich klassiek voor als acuut, met koorts geassocieerd en zelf-limiterend. In de ernstigste vorm zijn de hartkleppen beschadigd. Deze beschadiging kan chronisch of progressief verlopen, wat kan leiden tot cardiaal falen en uiteindelijk tot de dood jaren na de eerste aanval van ARF. De manifestaties van de ziekte zijn echter zeer uiteenlopend.

Alle gevallen van ARF komen voor na een GAS respiratoire infectie. Deze link wordt ondersteund door de nauwe temporele relatie tussen streptokokken keelpijn en ARF. Deze relatie werd ook bevestigd door de gestegen antistreptokokken antistoftiters, die hiermee gepaard gaan. Een cutane streptokokkeninfectie initieert geen ARF. Bepaalde studies van 'outbreaks' van GAS faryngitis toonden dat bepaalde M-serotypes of genotypes van GAS gelinkt zijn met ARF en andere stammen veel minder reumatogeen zijn [43]. Het mechanisme van het ontstaan van de ziekte na faryngitis is waarschijnlijk te wijten aan een immunologisch sterk gelijkend antigen op de streptokok enerzijds en het hartweefsel anderzijds, waardoor de antistreptokok antistoffen kruisreageren met het hartweefsel of door de vrijgave van toxines die het hartweefsel beschadigen, waarna een auto-immuniteitsreactie optreedt.

Personen die een initiële aanval van ARF doormaakten zijn voorbeschikt om te hervallen na opeenvolgende episodes van GAS faryngitis. Het risico op herval is het grootst de eerste jaren na de initiële aanval. Risico op herval is tevens positief gecorreleerd met de hoogte van de ASLO respons en met voorafgaande hartaandoeningen. Zo werd er aangetoond dat 56% van de GAS infecties die voorkwamen bij patiënten met ARF en geassocieerd zijn met viervoudige of grotere stijgingen van de ASLO titer ARF hervallen uitlokken [43].

## 2.3. Diagnostiek

De differentiaal diagnose is heel uitgebreid omdat ARF zich kan uiten onder verschillende vormen (= klinisch syndroom) en omdat er geen specifieke diagnostische test voor de ziekte bestaat (Tabel 2).

Een correcte diagnose stellen van ARF is echter uitermate belangrijk zowel voor het voorschrijven van correcte therapie bij een acute aanval en formuleren van een correcte prognose voor de patiënt als voor het voorschrijven van continue antistreptokokken profylaxis.

De **Jones criteria** werden initieel opgesteld door Duckett Jones en later geupdated door de American Heart Association om tot een correcte diagnose van ARF te komen. Deze guidelines



zijn in essentie bedoeld om een initiële ARF aanval te diagnostiseren. Hoewel bij patiënten die hervallen de meeste criteria wel voldaan zijn, kan er slechts een presumptieve diagnose worden gesteld, wanneer de klinische bevindingen suggestief zijn en er evidentie is van een recente streptokokkeninfectie. Voor de **‘revised criteria’** is deze laatste eis zeer belangrijk en zulke evidentie kan een recent microbiologisch gedocumenteerde streptokokken faryngitis zijn (hoewel het verschil tussen infectie of kolonisatie moeilijk is) of het aantonen van gestegen serumtiters van de antistreptokokken antistoffen. In de meeste gevallen, zorgen de clinici dat aan het laatste voldaan is, want keelculturen zijn bij 75% van de patiënten negatief tegen de tijd dat ARF zich manifesteert [10] (Tabel 3). Tevens bereiken de ASLO antistoftiters meestal een piek op het moment van de eerste tekens van ARF en bovendien tonen deze antistoffen een echte infectie, eerder dan transient dragerschap (3-15% in de orofarynx, afhankelijk van de endemiciteit) [20].

De wereldgezondheidsorganisatie geeft in zijn criteria ook aan hoe de Jones criteria moeten worden toegepast bij eerste aanval en herval. Recurrente ARF kan gediagnosticeerd worden op louter minor criteria als alle andere mogelijke diagnoses uitgesloten zijn. In geval van geïsoleerde chorea of subacute carditis is er geen evidentie van streptokokkeninfectie vereist [16] (Tabel 4).

Het eerste symptoom van ARF is in 80% van de gevallen artritis [31] (Tabel 5). Wanneer een serumstaal binnen de 2 maanden na de start van de ziekte werd genomen, hebben bij benadering 80%-85% van de patiënten met ARF een gestegen (> 200 IU/ml) ASLO titer [40, 43, 44]. Zie ook 4.2.B voor de performantiekarakteristieken van de ASLO test.

Een normale ASLO-antistoffen titer en/of anti-DNase-B titer tijdens de polyartritis maakt de diagnose van ARF onwaarschijnlijk [30]. Met andere woorden, heeft de ASLO-titer een belangrijke negatief predictieve waarde, wanneer gericht aangevraagd en de klinische symptomen van ARF zich voordoen.

Een ernstige complicatie van ARF is carditis, meestal komt men dit op spoor door het horen van hartgeruis. Echocardiografie is noodzakelijk om dit te bevestigen. Carditis gaat altijd gepaard met valvulitis; Mitralisklepinsufficiëntie treedt het frequentst op, gevolgd door aortaklepinsufficiëntie. In de westerse landen ontstaat bij 20-30% van de patiënten een hartklepafwijking ondanks adequate behandeling met antibiotica en anti-inflammatoire middelen; de helft van de patiënten met carditis herstelt echter volledig [32].

Tabel 3: Gereviseerde Jones-criteria voor de diagnose van 'acuut gewrichtsreuma'[10].

| TABEL 1. Gereviseerde jones-criteria voor de diagnose 'acuut reuma'* <sup>6</sup>   |
|---|
| <p><b>bewezen streptokokkeninfectie</b><br/>           positieve keelkweek, of<br/>           positieve streptokokkenantigenstest, of<br/>           verhoogde of stijgende antistreptokokkenantistoffentiter</p>                 |
| <p><b>'major' criteria</b><br/>           carditis<br/>           polyartritis<br/>           chorea<br/>           erythema marginatum<br/>           subcutane noduli</p>   |
| <p><b>'minor' criteria</b><br/>           koorts<br/>           artralgie<br/>           verhoogd C-reactief proteïne of BSE<br/>           verlengd PR-interval op eeg</p>   |
| <p>*De diagnose 'acuut reuma' wordt gesteld bij een bewezen infectie met <math>\beta</math>-hemolytische streptokokken uit groep A én indien voldaan wordt aan 2 major criteria of aan 1 major criterium en 2 minor criteria.</p> |

#### 2.4. Behandeling en aanpak

ARF kan worden voorkomen door GAS faryngitis adequaat te behandelen. Intramusculair penicilline G en oraal penicilline V zijn de 1<sup>ste</sup> keuze antibiotica om een GAS infectie te behandelen, behalve uiteraard in penicilline allergische patiënten (Class I, LOE B). De enige aanbevolen antimicrobiële therapie die onderzocht is in gecontroleerde studies en bewezen heeft om initiële aanvallen van ARF te voorkomen is intramusculaire penicilline therapie [1]. Zelfs wanneer pas 9 dagen na het begin van de acute ziekte wordt gestart met penicilline, blijkt dit toch effectief ARF te voorkomen. Uiteraard hoe sneller de therapie hoe minder morbiditeit van GAS infectie voor de patiënt. In een cochrane review werd de therapieduur van een GAS infectie bij kinderen onder de loep genomen: een korte behandeling (2-6 dagen) werd vergeleken met de standaardduur van 10 dagen penicilline. Deze korte therapie bleek veilig te zijn en vergelijkbaar met de standaardtherapie. Echter in de conclusie werd duidelijk vermeld dat deze gegevens met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd in landen waar ARF nog een probleem vormt [11]. Een acute aanval van ARF wordt behandeld met salicylaten en corticosteroiden om de inflammatie en koorts te verminderen.

Het is vooral belangrijk om recurrenente aanvallen te voorkomen zodat geen additionele klepschade optreedt. Symptomatische GAS infectie gaan niet steeds hervall vooraf, dus om tussentijdse streptokokkeninfecties te voorkomen moeten deze patiënten met een voorgeschiedenis van ARF en met bewezen ARF continue profylaxis krijgen. Deze profylaxe moet zo snel als mogelijk na de diagnose worden gestart (Class I, LOE A) en wordt

verschillende jaren gegeven, maar de exacte duur hangt van verschillende factoren af. Deze criteria werden mee opgenomen in de aanbevelingen van de American Heart Association.

De laatste aanbevelingen van AHA (2009) raden geen profylaxe voor bacteriële endocarditis aan voor deze patiënten. Uiteraard blijft een goede mondhygiëne zeer belangrijk. Bij patiënten met ARF én kunstkleppen wordt wel endocarditisprofylaxe aanbevolen bij tandoperaties of andere operaties waarbij bacteriëmie kan ontstaan [1]. Voor endocarditisprofylaxe wordt een ander antibioticum dan penicilline aangeraden omdat orale viridansstreptokokken makkelijk resistentie kunnen ontwikkelen tegen penicilline. Nochtans ontstaat 1/3 of meer van ARF na een asymptomatische infectie, waardoor preventie van ARF dus niet altijd mogelijk is.

In de aanpak van ARF bij **kinderen** wordt aangeraden om een keelwisser te nemen om een GAS faryngitis te bewijzen. Omwille van de lagere incidentie van GAS faryngitis bij volwassenen wordt deze microbiologische bevestiging daar achterwege gelaten (eventueel enkel een 'rapid antigen detection test'), omdat dit zou kunnen leiden tot overbehandeling (Class III LOE B). Wanneer een kind ARF heeft, wordt aanbevolen om de gezinsleden te testen met een keelwisser. Indien positief worden deze contactpersonen ook behandeld [1].

## 2.5. Plaats van ASLO antistoffen bij ARF: kritisch bekeken

Zoals reeds eerder vermeld zijn de ASLO antistoffen enkel nuttig voor de confirmatie van een voorafgaande GAS infectie bij patiënten met een vermoeden van of met ARF.

De anti-streptokokken titerbepaling is opgenomen in de gereviseerde Jones-criteria, die worden gehanteerd om ARF te kunnen diagnosticeren. Desondanks de lage incidentie van ARF in onze contreien is het essentieel om tot een correcte diagnose van ARF te komen. De belangrijkste redenen hiervoor zijn:

- 1) Om een correcte therapie te kunnen instellen om de ernstige symptomen zoals hartschade en aantasting van gewrichten en centraal zenuwstelsel te voorkomen.
- 2) Om correcte profylaxe op te starten om ARF herval en bijgevolg bijkomende hartschade te voorkomen.
- 3) Om correcte endocarditisprofylaxe in te stellen indien dit nodig zou zijn (zie supra AHA).
- 4) Om een goede follow-up van dit syndroom mogelijk te maken. De antistoftiters kunnen van beperkt prognostisch belang zijn voor de patiënt.
- 5) Minder belangrijk, maar deze antistoffen kunnen nuttig zijn in prospectieve epidemiologische studies om patiënten met een acute infectie te onderscheiden van dragers [7].

Een gestegen ASLO-titer is zeker **NIET diagnostisch** voor ARF, maar is wel nuttig om de diagnose te ondersteunen. Het gebrek aan een immunologisch significante GAS infectie door gebruik van ASLO en anti-DNase B testen, maakt de diagnose van ARF twijfelachtig (**goede negatief predictieve waarde!**).

Uit casusbesprekingen verschenen in het Nederlands Tijdschrift voor geneeskunde blijkt dat, hoewel de sterk gedaalde incidentie in de rijke landen van ARF, toch bij onbegrepen koorts en artritis aan ARF moet gedacht worden, want het blijft een belangrijke importziekte. In de praktijk blijkt de diagnose van ARF moeilijk omdat vaak niet gelijktijdig aan de Jonescriteria voldaan wordt. Opvallend is dat in de beschreven casussen telkens de streptokokkenantistoftiters gestegen waren en belangrijk waren om tot de diagnose te komen [30]. In dit tijdschrift verscheen in 2007 ook een kort rubriekje “verdwenen is acut reuma”, echter inderdaad ARF komt zelden voor, maar ook wordt er hier nogmaals op gewezen dat ARF soms opduikt en voornamelijk dan bij allochtone kinderen [47].

De laatste jaren is er veel controverse of faryngitis al dan niet met antibiotica moet worden behandeld. In antibiotica trials blijkt dat 90% van de behandelde en niet behandelde patiënten na 1 week geen symptomen meer hebben. Antibiotica verkorten de duur van de symptomen, maar slechts heel beperkt (gemiddeld 16 uur) [14, 21]. Antibiotica beschermen tegen suppuratieve aandoeningen zoals: acute otitis media (Relative Risk (RR) = 0,30 en Number Needed to Treat (NNT) = 29), acute sinusitis (RR = 0,48 en NNT = 50), peritonsillair abces (RR = 0,15 en NNT = 27), maar ook wel degelijk tegen **de ontwikkeling van ARF (RR = 0,22 en NNT = 4000)**; echter het NNT daalt sterk voor landen waar ARF nog frequent voorkomt. In de westerse wereld is het ‘Number Needed to Treat’ hoog en wordt de kosteneffectiviteit in vraag gesteld [12, 14, 15]. Volgens de cochrane review (2009), die handelt over therapie van GAS faryngitis, heeft antibioticatoediening als voornaamste doel: de preventie van ARF [14].

De *IDSA guideline* die aanbevelingen doet omtrent correcte diagnose en optimale behandeling van GAS faryngitis bij kinderen en volwassenen, beschouwt de preventie van acut gewrichtsreuma, suppuratieve complicaties, verbetering van de klinische symptomen en reductie van transmissie als gewenste uitkomst [7]. Inderdaad behandeling verkort ten eerste de symptomen minimaal. Ten tweede kan therapie het ontwikkelen van ARF voorkomen [7, 8].

De *NHG standaard* (waarnaar ook verwezen wordt door SWAB, stichting werkgroep antibioticabeleid, Nederland) adviseert ook bij bepaalde patiënten antibioticabehandeling: een ernstige keelontsteking (of recidiverende keelontstekingen); een peritonsillair infiltraat; een keelontsteking en een sterk verminderde weerstand; acut reuma in de anamnese of voorgeschiedenis; een keelontsteking tijdens een aangetoonde streptokokkenepidemie in een min of meer gesloten gemeenschap [4].

De *BAPCOC* doet exact dezelfde aanbevelingen als de NHG standaard omtrent het behandelen van GAS faryngitis. Het beleid bij acute keelpijn opgesteld door BAPCOC wordt in [figuur 1](#) schematisch weergegeven [9].

De *Sanford guide* verwijst ook naar volgende indicaties: ernstige ontstekingen, HIV positieve patiënten én hoog risicogroepen (zelfde groepen als BAPCOC en NHG standaard) [3].

### **SAMENVATTING**

In de westerse wereld is de incidentie van acuut gewrichtsreuma uiterst laag. ARF tast de hartkleppen aan en is geassocieerd met frequent herhal en een hoge mortaliteit, indien onbehandeld. Indien de uitlokkende GAS infectie niet behandeld werd (één derde van de ARF gevallen ontstaat na een asymptomatische infectie), is het vooral belangrijk om recurrenente aanvallen, die leiden tot cumulatieve hartletsels, te voorkomen.

Elke richtlijn of systematische review verwijst naar **de Jones criteria** voor de diagnosestelling van ARF. Vermits het vaak niet mogelijk is om een volledige voorgeschiedenis van de patiënt te achterhalen of kiem te kweken is de meting van de ASLO antistoffen noodzakelijk om een voorafgaande GAS infectie aan te tonen. De ASLO antistofbepaling heeft een goede negatief predictieve waarde.

Een **correcte diagnose van ARF is essentieel** voor een optimale therapie, (endocarditis) profylaxe en voor een goede follow-up van de patiënt.

### Appendix: Poststreptokokken reactive arthritis (PSRA)

“Poststreptokokken reactive arthritis” is de term die wordt gebruikt bij patiënten die na een acute GAS faryngitis arthritis ontwikkelen, maar waar de ‘major’ criteria van ARF ontbreken. Deze patiënten met PSRA hebben allemaal serologische evidentie (ASLO en anti-DNase B antistoffen sterk verhoogd) van een GAS infectie, maar bij niet meer dan de helft toont de keelwisser GAS. In een recente retrospectieve studie, die 40 kinderen volgde met PSRA, was de ASLO titer bij het begin van de symptomen gemiddeld 653 (100- 2619) en de gemiddelde anti-DNase B titer 1091 (59-2720). Tijdens de follow-up (na 6, 12 en 24 maanden) zag men een duidelijke klinische verbetering van de patiënten samen met dalende antistreptokokkentiters [33]. Het is nog niet duidelijk of PSRA een apart syndroom is of een manifestatie van ARF. Ook deze patiënten zouden secundaire profylaxe gedurende minstens 1 jaar moeten krijgen, echter de evidentie hiervan is nog niet goed onderbouwd (Class IIb, LOE C) [1].

De belangrijkste verschillen tussen PSRA en ARF worden in onderstaande tabel weergegeven ([Tabel 5](#)). Janssen *et al.* volgde prospectief 23 patiënten met arthritis na een keelinfectie. Deze patiënten vertoonden niet de typische symptomen van ARF zoals verspringende polyarthritis en carditis. Bij deze patiënten met PSRA werden wel vaak huidafwijkingen gezien (Erythema nodosum en erythema multiforme). Terwijl ARF zich meestal bij jongens voordoet, werd dit ziektebeeld meer gezien bij vrouwelijke patiënten [22].

### 3. WAT IS DE KLINISCHE MEERWAARDE VAN ASLO-ANTISTOFFEN BIJ ACUTE GLOMERULONEFRITIS (AGN)?

#### 3.1. Epidemiologie, etiologie en klinisch verloop

AGN is een laattijdige verwickeling van een GAS faryngitis of cutane infectie (pyoderma geassocieerd). Jaarlijks zijn er wereldwijd 470 000 gevallen van AGN, die bij benadering tot 5000 doden per jaar leiden, met 97% van de gevallen in ontwikkelingslanden [19]. Slechts 1% of minder van de patiënten met AGN ontwikkelen ernstig en irreversibel renaal falen. Acute mortaliteit is zeer laag in omstandigheden waar hoogstaande medische zorg voorhanden is [24, 43]. Cutane infecties met nefrogene GAS stammen zijn de belangrijkste voorbode voor AGN in veel gebieden van de wereld. AGN komt echter zeer zelden voor in ontwikkelde landen (< 1 geval/1000000 per jaar), als gevolg van een GAS impetigo [6]. Voor meer epidemiologische gegevens wordt verwezen naar [tabel 1](#).

AGN wordt veroorzaakt door slechts een aantal M-serotypes (emm sequenties) van GAS. Momenteel zijn er geen biologische merkers die een onderscheid kunnen maken tussen nefrogene en niet-nefrogene stammen. Deze stammen zouden unieke antigene determinanten produceren, waardoor deze stammen kunnen intercaleren in de lipidendubbellaag van het glomerulaire membraan tijdens de ‘faryngitis of impetigo periode’.

Het klinische verloop van AGN kan zeer uiteenlopend zijn: enerzijds zijn er de gehospitaliseerde patiënten met edema, hypertensie en slechtruikende roestige urine met hematurie en proteinurie, die klagen van algemene malaise. Koorts is geen prominente bevinding, dit in tegenstelling tot ARF. Anderzijds zijn er heel veel gevallen waar AGN zeer mild verloopt en dus ontsnappen aan de diagnosestelling. Twee studies, die renale biopsie als gouden standaard gebruikten, concludeerden dat in epidemische situatie er +/- 50% van de AGN gevallen subklinisch bleken [34, 35]. De exacte prevalentie/incidentie is sterk afhankelijk van een al dan niet epidemiologische setting, maar subklinische episodes van AGN zijn zeker niet zeldzaam.

#### 3.2. Diagnostiek

De diagnose is gebaseerd op klinische voorgeschiedenis, klinisch onderzoek en evidentie van voorafgaande GAS infectie ([Tabel 6](#)). Dit laatste impliceert een recente episode van scarlet fever, isolatie van GAS uit de keel of huidletsel of het aantonen van gestegen serumtiters van streptokokkenantistoffen. In geval van AGN is het bijna steeds mogelijk om verhoogde ASLO titers te detecteren, hoewel dat in gevallen met zeer korte latentieperiode meerdere bloednames noodzakelijk zijn. Bij pyoderma geassocieerde AGN is de ASO respons meestal zwak [36-38].

In de meerderheid van de klinische AGN patiënten zijn serum levels van totaal hemolytisch complement en C3 complement sterk gereduceerd, wat in de diagnosestelling wordt meegenomen. De gouden standaard om AGN aan te tonen is anatomopathologisch onderzoek

ASLO-antistoffen van een renaal biopt. Meestal is een bioptie niet nodig; echter wanneer een acuut renaal falen of nefrotisch syndroom zich voordoet of wanneer er onvoldoende evidentie is van een GAS infectie, gepaard gaand met persisterende lage serum C3 spiegels, wordt bioptie overwogen [24]. Kortom, AGN is een moeilijke diagnose en moet onderscheiden worden van verschillende andere infectieuze processen die de nier aantasten.

### 3.3. Behandeling en aanpak

AGN is een typische acute ziekte, met spontaan herstel in de meeste patiënten, zelfs diegenen die renale insufficiëntie ontwikkelen in de acute fase. De behandeling is gericht op het acute probleem van nierfalen (water en zout restrictie, diuretica) en het uitroeien van de nefrogene stammen van groep A streptokok door antibiotica. De prognose op lange termijn van AGN kan niet worden gewijzigd door een bepaalde therapie.

De praktijkrichtlijn van de CDC geeft aan dat er geen evidentie is dat antimicrobiële therapie de incidentie van deze complicatie doet dalen. (CDC guideline: Practice guidelines: principles of appropriate antibiotic use: part IV. Acute pharyngitis) [21].

De IDSA guideline wijst er ook op dat er geen harde data zijn die erop wijzen dat de behandeling van impetigo deze sequellen voorkomt [26]. Echter behandeling is wel belangrijk om deze nefrogene stammen in de gemeenschap uit te roeien én zo epidemieën te voorkomen [6]. Er blijkt ook geen verschil te zijn in de klinische ernst van AGN tussen patiënten die antibiotica krijgen en patiënten zonder antibioticabehandeling [43]. Dus een adequate antibioticatherapie heeft geen of een minimaal effect op de primaire preventie van AGN. Omdat herval van AGN uiterst zeldzaam is, heeft het ook geen zin om continue antistreptokokkenprofylaxe te geven als secundaire preventie.

### 3.4. Plaats van ASLO antistoffen bij AGN: kritisch bekeken

Uit het bovenstaande blijkt dat de bepaling van ASLO antistoffen enkel nuttig is om de etiologie van glomerulonefritis te achterhalen én nefrogene GAS stammen uit te roeien [7, 8].

ASLO-antistofbepaling is niet zinvol omdat:

- 1) Slechts 1% of minder patiënten renaal falen ontwikkelen en acute mortaliteit zeer zeldzaam is.
- 2) De helft van de gevallen van AGN subklinisch verlopen.
- 3) De ASLO titers heel zwak of niet verhoogd zijn in geval van post-pyoderma AGN.
- 4) Antibioticabehandeling de incidentie van AGN niet verandert.
- 5) De prognose op lange termijn van AGN niet wordt gewijzigd door follow-up door middel van ASLO titers.

***SAMENVATTING***

AGN is een acute ziekte met overwegend een spontaan herstel of zelfs (in  $\pm$  50% van de gevallen) een subklinisch verloop. De acute mortaliteit van acute glomerulonefritis is laag in de westerse landen. Antibioticatherapie blijkt de incidentie op AGN niet te doen dalen en de prognose van de patiënt wordt niet gewijzigd door een bepaalde behandeling. Bij AGN na GAS faryngitis zijn er bijna steeds sterk verhoogde ASLO titers te meten. Dit in tegenstelling tot een post-pyoderma AGN.

Het nut van ASLO antistoffen blijft **beperkt tot de diagnosestelling van post-faryngitis AGN**. De bepaling levert geen enkele bijdrage tot een betere patiëntenzorg.



**4. WELKE TESTEN ZIJN MOMENTEEL OP DE MARKT IN BELGIE? WAT IS DE MEEST PERFORMANTE ANALYSE?****4.1. Welke testen zijn beschikbaar?**

De meest gebruikte (commercieel beschikbare) streptokokkenantistof assays zijn het ASLO en het anti-DNase B. Zowel de traditionele ASLO en het anti-DNase B testen zijn neutralisatie assays. ASLO antistoffen inhiberen namelijk de hemolyse veroorzaakt door het streptolysine. De eerste eenheden die men gebruikte om de resultaten uit te drukken waren de Todd eenheden, deze werden nadien overgenomen door de Wereldgezondheidsorganisatie als Internationale Eenheden (IU of IE) [17]. Recentere testen maken gebruik van het latex agglutinatie principe of zijn nefelometrische of turbidimetrische assays.

Ook is er een slide agglutinatie test op de markt voor de detectie van antistoffen tegen meerdere streptokokken antigenen. Dit is de Streptozyme test (Wampole Laboratories, Stamford, Conn). Deze test is niet goed gestandaardiseerd en minder reproduceerbaar dan de andere antistoftesten en wordt daarom door de AHA niet aangeraden. (Class III, LOE B) [1].

Ook andere streptokok antigenen (hyaluronidase, NADase, Group A carbohydraat, type-specifiek M-proteïne,...) kunnen worden bepaald, echter deze testen worden enkel gebruikt voor experimentele doeleinden.

*In het Imelda ziekenhuis wordt de kit van Roche, Cobas Integra 400/800 gebruikt voor de bepaling van ASLO op serum. Dit is een immunoturbidimetrisch assay, waarbij de humane ASLO antistoffen agglutineren met latexpartikels, die gecoat zijn met streptolysine O antigenen. Vervolgens treedt antistof-antigen reactie op en het precipitaat wordt turbidimetrisch bepaald bij 552 nm. Het meetbereik is 20-800 IU/ml, met een laagste detectielimiet van 20 IU/ml.*

In [tabel 12](#) wordt een overzicht van de verschillende ASLO assays en anti-Dnase B assays weergegeven.

**4.2. Interpretatie van de ASLO antistof testen?****A. Referentiewaarden**

De referentiewaarden weergegeven in de bijsluiters (Roche, Cobas Integra 400/800) gaan voor volwassenen tot 200 IU/ml en voor kinderen tot 150 IU/ml. Een titer van 200 IU/ml of meer wordt positief genoemd (cfr. D.) [46]. ASLO concentraties zijn leeftijdsafhankelijk met een piek in de leeftijdsgroep tussen 9 en 12 jaar. Deze ASLO concentraties zijn ook regio-afhankelijk en variëren dus met de lokale frequentie van streptokokken infecties. Idealerweise -zoals voor de meeste testen geldt- moet elk labo in principe de referentiewaarden in de patiëntenpopulatie nagaan om een correcte referentierange te bepalen.

Exacte referentiewaarden opstellen is zeer moeilijk: enerzijds moet er rekening worden met bovenstaande bevindingen en anderzijds is er een variërende latentieperiode voor ARF en AGN tussen de start van de symptomen en de voorafgaande streptokokkeninfectie. Daarom wordt voor de streptokokantistoffen gebruik gemaakt van een “upper limit of normal (ULN)”, wat nuttig is wanneer er geen acute of opvolgsera voorhanden zijn. De ULN wordt gedefinieerd als de titer die door 20% van de normale populatie wordt overschreden. In alle artikels die voor de verschillende streptokokantistoffen “referentiewaarden” opstelden werd er van deze ULN gebruikgemaakt. In de review van Shet en Kaplan werden leeftijdsafhankelijke (tussen 2-12 jaar) ASLO en anti-DNase B waarden gepubliceerd (Tabel 8) [27]. In een meer recentere studie van Blyth en Robertson (N = 2321) werden referentiewaarden bepaald over de hele leeftijdsrange (0 tot > 60 jaar) (Tabel 9). Het is niet onbelangrijk te weten dat de aangegeven ULN in de bijsluiters van commerciële kits vaak niet accuraat is (vaak te laag) omdat deze vaak zijn afgeleid van sera van een populatie, die ofwel niet goed gedefinieerd is ofwel enkel uit volwassenen bestaat [41]. In onderstaande tabel wordt de ASLO antistof titer weergegeven voor een normale populatie en voor bepaalde aandoeningen (Tabel 10).

**Tabel 10:** Conditie met een schatting (spreiding) van bijhorende ASLO antistof titer [45].

| Conditie                            | ASLO antistof titer* |
|-------------------------------------|----------------------|
| Normale personen                    | 12-166               |
| Acuut gewrichtsreuma                | <b>500-5000</b>      |
| Inactief gewrichtreuma              | 12-250               |
| Rheumatoïde artritis                | 12-250               |
| Poststreptokokken glomerulonefritis | <b>500-5000</b>      |
| Streptokokken hoge luchtweginfectie | 100-333              |
| Collageenziekten                    | 12-250               |

\*ASLO uitgedrukt in Todd Units, is gelijk aan International Units.

## B. Performantie

### ➤ *Sensitiviteit - specificiteit*

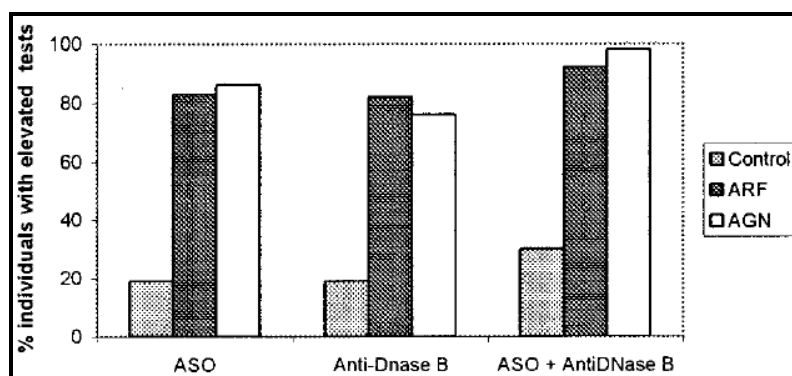
Bij een éénmalige bepaling is de sensitiviteit van de test voor de diagnose van ARF 80% - 85%. Bij huidinfecties blijft een duidelijke stijging van de ASLO-titer vaak uit [41, 44]. De respons van ASLO antistoffen op een huidinfectie door GAS is beperkt omdat vrij cholesterol in de huid het streptolysine O molecule bindt en zo de antigeniciteit van streptolysine O vermindert. De primaire infectieplaats beïnvloedt dus de streptokokkenserologie en bijgevolg de sensitiviteit van de ASLO antistofbepaling (Tabel 11).

Tabel 11: De sensitiviteit van ASLO antistofbepaling voor verschillende aandoeningen [45].

| Ziekte                                   | Sensitiviteit ASLO |
|--|--------------------|
| Ernstige streptokokkeninfectie algemeen  | 70-80%             |
| Acuut gewrichtsreuma                     | ± 80%              |
| Streptokokken pyoderma                   | 30 - 40%           |
| Poststreptokokken glomerulonefritis      | ± 50%              |
| Membranoproliferatieve glomerulonefritis | ± 20%              |

De performantie van het serologisch onderzoek kan verbeterd worden door verschillende streptokokantistof testen te combineren. De gevoeligheid kan dan verhoogd worden tot > 90% [39, 40].

(Figuur 2).



Figuur 2: Vergelijking van de percentages van personen met ARF, AGN en gezonde controlepersonen, die gestegen streptokokkenantistoftiters hebben. Wanneer zowel ASLO als anti-DNase-B bepalingen uitgevoerd worden, benadert de sensitiviteit voor patiënten met ARF 92% en voor patiënten met AGN 98% [40].

In de studie van Blyth en Robertson (2006) hadden 44 patiënten een poststreptokokken infectie en de performantie van ASLO (ASL kit, BioMerieux, Frankrijk), anti-DNase B (Streptonase B, Wampole Laboratories, USA) en antistreptokinase (ASK) antistoffen (Serodia ASK, Fujirubio, Japan) of combinatie van deze merkers werd nagegaan. De sensitiviteit van één antistoftiter varieerde tussen 70,5% (DNase) en 72,7% (ASLO en ASK). De specificiteit varieerde tussen 86,4% (ASK) en 93,2% (ASLO en DNase). De combinatie van ASLO met anti-DNase geeft de beste performantie (sensitiviteit: 95,5% en specificiteit: 88,6%). ASK is geen geschikte merker voor de diagnose van een poststreptokokken infectie. In deze studie wordt nogmaals aangetoond dat de bepaling van deze antistoffen geen nut hebben in geval van een acute infectie [41].

➤ *Vals positieve resultaten*

Vals positieve resultaten kunnen voorkomen bij TB, leverziekte (bv. actieve virale hepatitis), lipemische stalen en bacteriële contaminatie.

Bij chronische leverziekte zijn het de niet-specifieke lipoproteïne inhibitoren in het serum die verantwoordelijk zijn voor de hoge ASLO titers en in geval van bacteriële contaminatie worden meer cholesterolesters gekliefd in vrij cholesterol door de bacteriële esterasen. Vrij cholesterol kan het streptolysine O reagens, dat in de assays voorkomt, binden. Hierdoor wordt de streptolysine O geïnduceerde hemolysis geïnhibeerd, wat tot hoge ASLO titers leidt. Hetzelfde gebeurt wanneer de serum cholesterol concentratie hoog is zoals bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom of familiale cholesterolemie. Deze interferentie kan makkelijk worden opgelost door het vrije cholesterol uit het serum te extraheren met chloroform en het staal te hertesten.

Monoclonale gammopathie (multiple myeloom, Morbus Waldenström), alsook hoge concentraties van reuma factor in serum kan leiden tot excessieve overexpressie van ASLO antistoffen.

Verder produceren streptokokken van groep C en G ook streptolysine O en geven dus een verhoogde ASLO titer. Ook bestaat er een opvallende homologie in de aminozuursequentie tussen streptolysine O en thiol-geactiveerde cytolysines van andere grampositieve bacteriën, waardoor kruisreactie kan optreden. Echter hiervan wordt geen melding gemaakt op de bijsluiter [27, 45, 46].

➤ *Vals negatieve resultaten*

Het vroeg toedienen van penicilline in het ziekteproces vermindert de immunrespons gericht tegen de streptokokantigenen en resulteert dus in een lagere antistoftiter. Ook de toediening van corticosteroiden remt uiteraard de immunreactie [27, 45].

### **C. Standaardisatie**

ASLO antistofbepaling is het meest gestandaardiseerd van alle streptokokantistoffen testen. Er is namelijk een standaard ASLO referentie serum beschikbaar in het 'State Serum Institute', Copenhagen, Denemarken. De klassieke neutralisatie assay is het best gestandaardiseerd. De nieuwere nefelometrische/turbidimetrische testen blijken niet goed gestandaardiseerd ten opzichte van de traditionele neutralisatie assays [27]. Met de nefelometrische methode bekomt men gewoonlijk hogere waarden. Dit verschil moet dus bij de interpretatie van de resultaten in rekening worden gebracht (cfr. D.).

## D. Externe en interne kwaliteitscontrole

Het WIV levert geen EQC materiaal voor de ASLO antistofbepaling.

*In het AZ Imelda wordt er niet deelgenomen aan externe kwaliteitscontrole voor de ASLO antistofbepaling.*

De interne kwaliteitscontrole kan gebeuren met commerciële controles (bijvoorbeeld Biorad).

## E. Aandachtspunten bij de interpretatie

- Voornaamste aandachtspunt bij de interpretatie is het gebruik van de ***leeftijdsafhankelijke referentiewaarden***. Misinterpretatie komt immers frequent voor als er geen rekening wordt gehouden met het feit dat de normale waarden van deze ASLO antistoffen hoger liggen in schoolgaande kinderen dan bij volwassenen [1, 27].
- Bij het interpreteren van de resultaten van ASLO-bepalingen moet men ook rekening houden met het bestaan van een ***grijze zone***, die zich situeert tussen de 200 en de 300 IU met de klassieke neutralisatiemethode. Met de eveneens veel gebruikte nefelometrische methode zijn waarden tot 350 IU als normaal te beschouwen. In het algemeen is de titer > 250 IU bij ARF en AGN, maar het is uiteraard meer significant wanneer de titer 400-500 IU bedraagt.
- Belangrijker dan een eenmalig hoge titer is dan ook het aantonen van een titerstijging in gepaarde sera. Dus voor een correcte evaluatie wordt een vervolgstaal na 1 à 2 weken aangeraden [44]. Omdat er voor de bepaling meerdere methoden op de markt zijn, zijn verschillen tussen de resultaten bekomen in verschillende laboratoria te verwachten. Het is in ieder geval ***wenselijk controlebepalingen te laten uitvoeren in hetzelfde laboratorium***.
- Eveneens belangrijk voor de interpretatie van de test is te weten dat de hoogte van de titer ***niet gerelateerd is met de ernst*** van de ziekte en de snelheid van daling is ook ***niet gerelateerd aan het verloop van de ziekte***. Dus de titers kunnen niet gebruikt worden om de “reumatische activiteit” te monitoren.

### 4.3. Andere antistreptokok antistoftesten: beknopt

Omdat 10-15% van de patiënten met ARF geen stijging van de ASLO antistoffen hebben, is de detectie van andere streptokokkenantistoffen soms aangewezen (cfr. B.).

De normale waarde voor anti-DNase B antistoffen bedraagt < 170 IU/ml (afhankelijk van leeftijd en seizoen). Anti-DNase B antistoffen blijken superieur aan ASLO antistoffen na een streptokokken huidinfectie. Tevens zijn deze antistoffen minder onderhevig aan vals positieve resultaten en hun langere periode van reactiviteit is soms nuttig bij patiënten met geïsoleerde chorea of carditis. Deze patiënten hebben soms een lange latentieperiode voordat ARF zich

ASLO-antistoffen manifesteert en de ASLO antistoffen zijn doorgaans na 6 à 12 maanden terug normaal [45], terwijl Anti-DNase B antistoffen langer hoog blijven [39]. Voornamelijk omwille van het langer persisteren verkiest ARUP de anti-DNase B als eerste keuze antistreptokok antistof test (Tabel 14) [48]. Vals negatieve resultaten kunnen waargenomen worden bij patiënten met acute hemorragische pancreatitis.

Na een recente GAS infectie stijgt ook de antihyaluronidase titer tot 1000 à 1500 IU/ml en bedraagt meestal  $\leq 4000$  in geval van ARF. Antihyaluronidase antistoffen zijn vaak samen met ASLO antistoffen verhoogd. Deze bepaling heeft geen meerwaarde ten opzichte van, of samen met ASLO antistoffen.

### ***SAMENVATTING***

Momenteel worden voornamelijk geautomatiseerde nefelometrische en turbidimetrische assays gebruikt om ASLO antistoffen te meten (uitgedrukt in Internationale Eenheden). Deze zijn minder goed gestandaardiseerd dan de klassieke neutralisatie methode.

De referentiewaarden voor ASLO antistoffen zijn leeftijd- en regioafhankelijk. De **sensitiviteit van de ASLO bepaling bedraagt  $\pm 80\%$  voor ARF en  $\pm 50\%$  voor AGN**. Combinatie van meerdere streptokokkenantistofbepalingen kan de performantie significant verbeteren.

Het **titerverloop** is -eerder dan een éénmalige bepaling- maatgevend voor de **beoordeling van het ziekteproces**, echter de titer is geen maat voor de ernst van de ziekte.

Om misinterpretatie in te dijken dient de interpretatie van deze test uiterst zorgvuldig te gebeuren.

## 5. WAT IS HET AANVRAAGGEDRAG IN AZ IMELDA EN HET KOSTENPLAATJE VAN ASLO-ANTISTOFFEN IN AZ IMELDA EN IN BELGIE?

### 5.1. Het aanvraaggedrag van ASLO antistofbepaling in AZ Imelda, Bonheiden

De **belangrijkste vraag** is: wordt de ASLO antistofbepaling té frequent aangevraagd?

**Hypothese:** vermits de indicatiestelling voor de bepaling van ASLO antistoffen zich in feite beperkt tot ARF (en in mindere mate voor AGN) zou het ‘verplicht’ opgeven van een reden tot aanvraag de aanvraagfrequentie mogelijks doen dalen. Deze meer gerichte aanvraag zou twee voordelen kunnen hebben: enerzijds zou een gerichte aanvraag misinterpretatie kunnen indijken én anderzijds de kostprijs voor het RIZIV doen dalen. Dit laatste punt wordt toegelicht in 5.3.

Meerdere ziekenhuizen plaatsen bewust deze bepaling op een ‘minder in het oog springende’ plaats op het aanvraagformulier met als doel dat de clinicus bewust op ‘zoek’ gaat naar deze test om zo gericht aanvragen te stimuleren. *In het AZ Imelda is de ASLO antistofbepaling vermeld op het aanvraagformulier bij infectieuze serologie (testcode 4930).*

*In het AZ Imelda werd rondvraag bij de clinici gedaan omtrent de aanvraagindicatie en het belang van de parameter in hun besluitvorming. Verder wordt de aanvraagfrequentie en aanvraagverdeling per discipline op jaarbasis bekeken.*

#### 5.1.1. **Huidige aanvraagindicaties (rondvraag bij clinici)**

*Bij de rondvraag bij de clinici werd er gepeild naar de indicatie van aanvragen, het belang van de test voor de besluitvorming en het belang voor de therapie.*

#### Pediater:

##### *Indicatie:*

- *Recidiverende keelpijn en wanneer tonsillectomie overwogen wordt.*
- *Neurologische aandoeningen: obsessieve compulsieve stoornissen en/of ticstoornissen (onder andere Gilles de la Tourette). Inderdaad uit kleinschalige studies en gevalsbeschrijvingen is gebleken dat er inderdaad een subgroep van kinderen met psychiatrische stoornissen bestaat bij wie na een GAS infectie klachten ontstonden (PANDAS; pediatric, auto-immune, neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) [28].*
- *Zeer zeldzaam: acuut gewrichtreuma en nefrotisch syndroom.*

##### *Belang in besluitvorming:*

- *Geen beslissende test.*
- *Eerder bijkomende bevestiging van een diagnose.*

##### *Invloed op therapie:*

- *De test heeft weinig tot geen invloed op de therapiekeuze (cfr. belang bij besluitvorming).*

#### Neus-keel-oor specialist:

##### *Indicatie:*

- *Chronische tonsillitis/faryngitis.*

##### *Belang in besluitvorming:*

- *Geen beslissende test.*
- *“indicator-merker” ter bevestiging van voorafgaande GAS infectie(s).*

*Invloed op therapie:*

- *De test heeft weinig invloed op de therapiekeuze (cfr. belang bij besluitvorming). Mogelijks beslissing tot het uitvoeren van tonsillectomie.*  
*Bij recidiverende ernstige keelinfecties (meer dan 3 per jaar) kan verwijzing voor een tonsillectomie worden overwogen [4]. BAPCOC vermeldt een doorverwijzing naar de NKO-specialist bij recidieven van keelpijn 5 maal per jaar, 2 jaar na elkaar [9].*

*Nefroloog:*

*Indicatie:*

- *AGN. ASLO antistoffen worden simultaan met andere immunologische testen aangevraagd om de etiologie van AGN te achterhalen.*
- *Huidinfecties (eczema erythematosum, pyoderma); etiologie achterhalen: idiopathisch, immunologische oorzaken (sarcoidose,...), ...?*
- *Niet-traumatische gewrichtsklachten.*

*Belang in besluitvorming:*

- *Aanvullende diagnostische test.*  
*In geval van ernstige AGN wordt weinig rekening met ASLO antistoffen gehouden, want in deze patiënten wordt meestal een renale biopsie uitgevoerd voor de diagnosestelling. ASLO antistoffen kunnen de diagnose ondersteunen.*

*Invloed op therapie:*

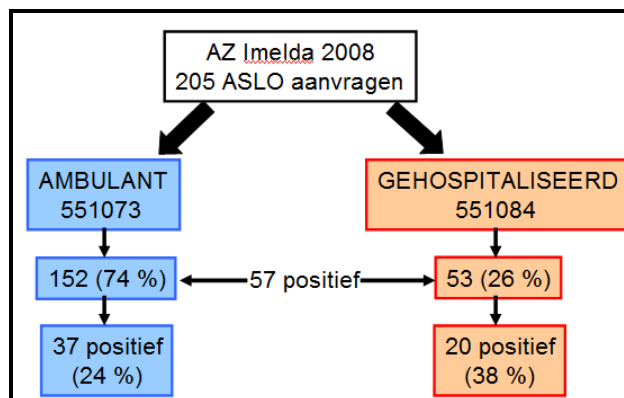
*De test heeft geen invloed op de therapiekeuze (cfr. belang bij besluitvorming).*

Zoals meerdere keren aangehaald is de ASLO antistofbepaling in de acute setting niet zinvol omdat een interval van minstens 2-3 weken dient ingebouwd te worden én dus het beleid er niet door beïnvloed wordt [4, 9]. Toch is deze titerbepaling de enige manier om met zekerheid te weten of er werkelijk sprake is geweest van een actieve streptokokkeninfectie in het verleden [9]. Dus in het geval van recidieven of chronische tonsillitis/faryngitis is de ASLO antistoftiter een indicator voor voorafgaande GAS infectie(s).

**5.1.2. De huidige aanvraagfrequentie**

*In 2008 werd de bepaling van ASLO antistoffen 205 maal aangevraagd. Van deze aanvragen werden er 152 bepalingen (74% van totaal) ambulant aangevraagd (nomenclatuurnummer: 551073) en slechts 53 bepalingen voor gehospitaliseerde patiënten (nomenclatuurnummer: 551084). Zevenenvijftig bepalingen bleken positief (m.a.w. hebben een ASLO titer > 200 IU/ml voor volwassenen en > 150 IU/ml voor kinderen) (Figuur 3).*

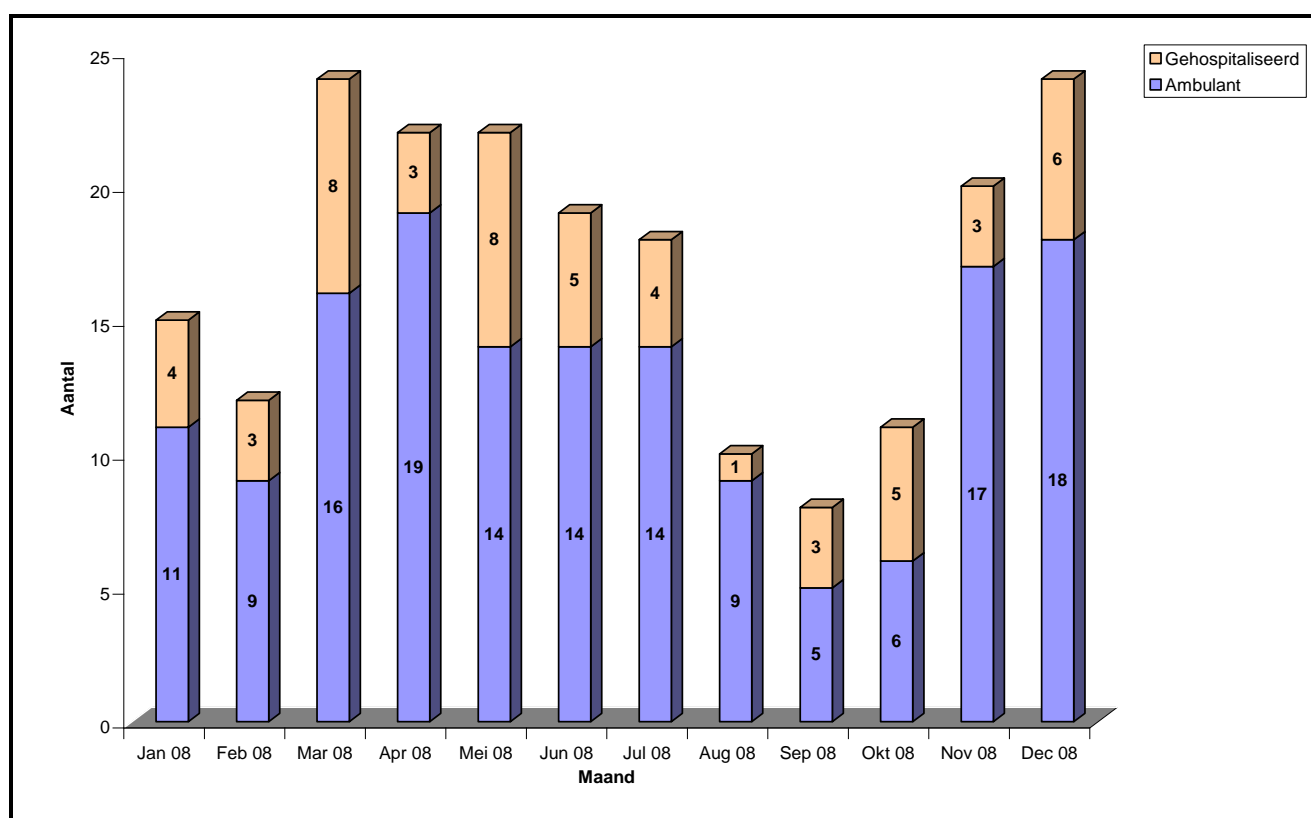




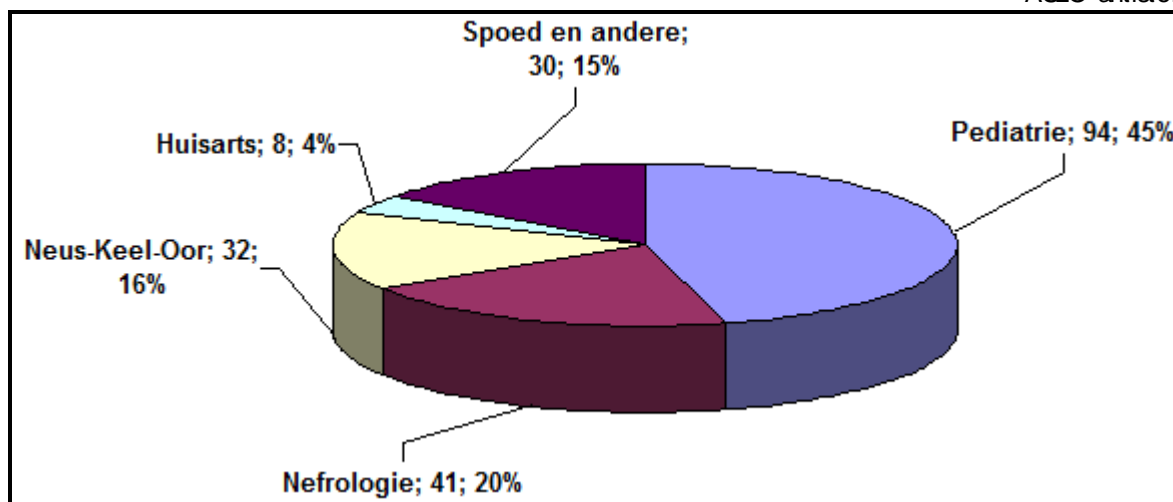
**Figuur 3:** Schematische weergave van het aanvraag aantal en de aanvraagverdeling ambulante/gehospitalseerde patiënten van 2008 voor AZ Imelda.

De aanvraagfrequentie per maand en de verdeling ambulante/gehospitalseerde patiënten waarvoor een ASLO bepaling uitgevoerd werd in 2008, wordt in **figuur 4** weergegeven. De aanvraagverdeling over de verschillende disciplines wordt in **figuur 5** verduidelijkt (**Tabel 15**).

Gemiddeld wordt de ASLO bepaling 17 maal aangevraagd per maand. ASLO analyses worden het minst frequent uitgevoerd in de zomermaanden, wat overeenkomt met de seizoensafhankelijkheid van ARF en AGN (**Tabel 1**).



**Figuur 4:** Aantal aanvragen per maand van ASLO antistoffen en de verdeling ambulante/gehospitalseerde patiënten voor 2008.



Figuur 5: Aantal aanvragen van ASLO antistoffen per aanvraageenheid voor 2008.

Tabel 15: Overzicht van het aantal aanvragen van ASLO antistofbepaling per aanvraageenheid en de bijhorende positieve resultaten.

| '2008'   | Pediatrie | Nefrologie | Neus-Keel-Oor | Andere |
|--|-----------|------------|---------------|--------|
| <b>Aantal aanvragen</b>                                | 94        | 41         | 32            | 38     |
| <b>Aantal positieve testresultaten</b>                 | 27        | 7          | 17            | 6      |
| <b>Percentage positief t.o.v. aantal aanvragen (%)</b> | 28,7      | 17         | 53            | 15,8   |

Dezelfde trend qua aanvraagfrequentie wordt in 2009 verdergezet. In de periode januari tot en met april 2009 werden 76 ASLO antistofbepalingen uitgevoerd. Van de 76 aanvragen waren er 17 positief. De verdeling van aanvragers blijft eveneens hetzelfde.

#### **SAMENVATTING**

In AZ Imelda zijn de pediaters, nefrologen en 'neus-keel-oor' specialisten de voornaamste aanvragers van de ASLO antistoftest. De pediaters en NKO specialisten vragen deze test voornamelijk aan in het kader van recidiverende tonsillitis/faryngitis. De pediaters vragen ASLO antistoffen ook aan in geval van gewrichtsklachten (mogelijkheid tot ARF) en neurologische aandoeningen. Indien de nefrologen de ASLO antistoftiter willen kennen is dit om de etiologie van AGN en huidinfecties te achterhalen.

De clinici beschouwen het resultaat van ASLO-antistoffen eerder als indicatief of aanvullend voor de diagnosestelling. De therapiekeuze wordt niet beïnvloed door de ASLO antistoftiter.

Bovenstaande gegevens (verdeling van de aanvragen) tonen ook dat in het AZ Imelda het aanvraaggedrag van de ASLO antistofbepaling voorspelbaar verloopt.

### 5.2. Het aanvraaggedrag van ASLO antistofbepaling in andere ziekenhuizen

Een beknopte rondvraag met betrekking tot de ASLO antistofbepaling werd gedaan in de ziekenhuislabs van de Bilulu-groep. In [tabel 16](#) worden de resultaten weergegeven.

**Tabel 16:** Overzicht aanvraaggedrag 2008 in ziekenhuislabs van de Bilulu-groep ([www.bilulu.be](http://www.bilulu.be)).

|   | 1                            | 2   | 3                        | 4                             | 5                                     |
|---|------------------------------|---|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Methode</b>                              | Roche, Cobas Integra 400/800 | Siemens, BN Prospec                               | Roche, Cobas Integra 800 | Fusion                        | Analys, Immage                        |
| <b>Aantal aanvragen (2008)</b>              | 205                          | ± 430*  | 932                      | 595                           | 2728                                  |
| <b>Verdeling ambulante/gehospitaliseerd</b> | 152/53                       | ±282/±148*  | 932                      | 463/132                       | 2298/430                              |
| <b>Voornaamste diensten</b>                 | Pediatrie > nefrologie > NKO | Pediatrie = neurologie > oncologie > cardio = NKO | ambulante of op spoed    | Pediatrie >>spoed > inwendige | Pediatrie (43%) > cardio (31%)> nefro |

\*schatting op jaarbasis, afgeleid van een steekproef van 7 weken (week 10 tot en met week 17 2009)

### 5.3. De kostprijs van ASLO antistofbepaling

#### 5.3.1. Primaire kostprijs

De kost van primaire activiteit [reagentia en personeelskost (MLT)] voor de analyse van ASLO antistoffen wordt berekend voor de kit van Roche, Cobas Integra 400/800, die gebruikt wordt in AZ Imelda, en wordt hieronder weergegeven. De overhead kost wordt niet in rekening gebracht.

- Kit: 99.79 (excl. BTW) voor 100 testen
- Aantal controles (Biorad): 2 x per week 1 controle; op maandag controle (High level) en op donderdag (low level): De kostprijs van de controles is in principe verwaarloosbaar, vermits op diezelfde controles ook worden gebruikt voor een aantal andere bepalingen. Echter de analyse van deze controles verbruikt wel reagens voor de ASLO antistofbepaling.
- De analyse gebeurt volledig automatisch op Integra® (Roche).
- Deze stalen worden niet gebundeld, maar telkens individueel geanalyseerd.
- MLT: effectieve workload: schatting: 10 minuten (8 à 12 stalen); 15 minuten (24 stalen); 20 minuten (48 stalen); 30 minuten (96 stalen).
- Kost voor MLT: gemiddeld 40 euro/uur → deze kostprijs weegt uiteraard meer door, indien er weinig aanvragen zijn voor deze test.

**Tabel 17:** Geschatte kostprijs per ASLO bepaling afhankelijk van het aantal aanvragen per maand.

| Stalen per maand | Prijs 'controles** + stalen' | Prijs *per test | Prijs* per test + personeelskost |
|------------------|------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| 8                | 16                           | 2               | 2.8                              |
| 12               | 20                           | 1.67            | 2.2                              |
| 24               | 32                           | 1.33            | 1.8                              |
| 48               | 56                           | 1.17            | 1.4                              |
| 96               | 103.8                        | 1.08            | 1.3                              |

\* Prijs in euro

\*\* Per maand worden er 8 controles geanalyseerd.

De ASLO antistofbepaling wordt momenteel gemiddeld 17 keer per maand aangevraagd (grijs gearceerd).

### 5.3.2. Terugbetaling

De ASLO antistofbepaling is opgenomen in de RIZIV nomenclatuur. Deze bepaling heeft – zoals eerder reeds weergegeven- nomenclatuurnummer 551084 voor bepaling bij gehospitaliseerde patiënten en 551073 voor ambulante patiënten. ZIV terugbetaling is mogelijk volgens B80. RIZIV kosten voor deze analyse zijn aanzienlijk. [Tabel 18](#) toont een overzicht van het aantal aanvragen van ASLO antistoffen in België en de kostprijs, die hiermee gepaard gaat.

**Tabel 18:** RIZIV aantallen en uitgaven voor ASLO antistoffen van de afgelopen 3 jaar.

| Jaar | RIZIV AANTALLEN |                  |         | RIZIV UITGAVEN (Euro) |                  |         |
|------|-----------------|------------------|---------|-----------------------|------------------|---------|
|      | Ambulant        | Gehospitaliseerd | Totaal  | Ambulant              | Gehospitaliseerd | Totaal  |
| 2006 | 254.543         | 18.913           | 273.456 | 143.427               | 10.641           | 154.068 |
| 2007 | 234.969         | 17.489           | 252.458 | 135.988               | 10.107           | 146.095 |
| 2008 | 234.839         | 15.408           | 250.247 | 138.289               | 9.062            | 147.352 |

#### **SAMENVATTING**

De ASLO antistofbepaling is een volledig automatische analyse en dus niet arbeidsintensief, waardoor de personeelskost beperkt blijft. De aanvraagfrequentie van ASLO antistoffen is laag in AZ Imelda. Hiermee rekening houdend, samen met het gegeven dat ASLO antistofbepaling nooit een urgente aanvraag is, lijkt het centraliseren (uitbesteden) van deze analyse efficiënt te zijn. Deze redenering kan doorgetrokken worden naar andere perifere ziekenhuizen met een vergelijkbaar aantal bedden en zorg als AZ Imelda. **Regionale centralisatie** van deze minder frequent aangevraagde analyse is nuttig zowel **voor standaardisatie en efficiëntie**.

Alhoewel de ASLO antistofbepaling slechts **nuttig is een beperkt aantal klinische casussen** (zie vraag 2 en 3), is de **RIZIV uitgave** voor deze bepaling **aanzienlijk**. Deze test is enkel vereist voor de diagnose van ARF (PSRA) én de **testaanvraag** dient dus **gericht** te gebeuren. Het invoeren van een aanvraagmotivatie is mogelijks wenselijk.

#### **ACTIES**

- 1) Referentiewaarden in AZ Imelda bekijken. Nagaan of deze overeenkomen met diegenen opgegeven in de literatuur.
- 2) Te overwegen om de ASLO antistofbepaling in batch in te zetten en op één (of meerdere) moment(en) in de week te analyseren.
- 3) SLA's opmaken met centraliserend labo, indien de analyse zou uitbesteed worden. Frequentie analyse, kostprijs, service...

## TABELLEN EN FIGUREN

**Tabel 1:** beknopt overzicht van enkele epidemiologische en klinische verschillen tussen de entiteiten acuut gewrichtsreuma en acute poststreptokokken glomerulonefritis [1, 24, 43].

|                                | Acuut gewrichtsreuma   | Acute poststreptokokken glomerulonefritis |  |
|--------------------------------|------------------------|---|--|
|                                |                        | Na faryngitis                             | Na pyoderma                              |
| <b>Voornaamste doelgroep</b>   | 5-15 jaar              | Jonge schoolgaande kinderen (5-6 jaar)    | peuters, nog niet schoolgaand (2-5 jaar) |
| <b>Geslacht</b>                | Gelijk verdeeld        | M/V ratio: 2:1                            | Gelijk verdeeld                          |
| <b>Seizoen</b>                 | Minder in de zomer     | Winter en lente                           | Late zomer en vroege herfst              |
| <b>Voorkomen</b>               | Continu en 'outbreaks' | Vnl 'outbreaks'                           | Vnl 'outbreaks'                          |
| <b>Latentieperiode</b>         | 19 d (1-5 weken)       | 10 d (1-3 weken)                          | 3 w (3-6 weken)                          |
| <b>Attack rate</b>             | Laag (0,4- 0,9%)       | Hoog (10-15%)                             | Hoog (10-15%)                            |
| <b>Serologische types</b>      | Gelimiteerd*           | Gelimiteerd*                              | Gelimiteerd*                             |
| <b>Koorts</b>                  | Aanwezig               | Niet noodzakelijk aanwezig                | Niet noodzakelijk aanwezig               |
| <b>Penicilline behandeling</b> | Effectief              | Niet effectief                            | Niet effectief                           |
| <b>Herval</b>                  | Frequent               | Zeldzaam**                                | Zeldzaam**                               |
| <b>Profylaxe behandeling</b>   | Effectief              | Niet zinvol                               | Niet zinvol                              |
| <b>Mortaliteit/morbiditeit</b> | Hoog                   | Beperkt                                   | Beperkt                                  |

\*Bepaalde M- serotypes of genotypes veroorzaken eerder ARF, andere eerder faryngitis geassocieerde AGN en nog andere types pyoderma-geassocieerde AGN.

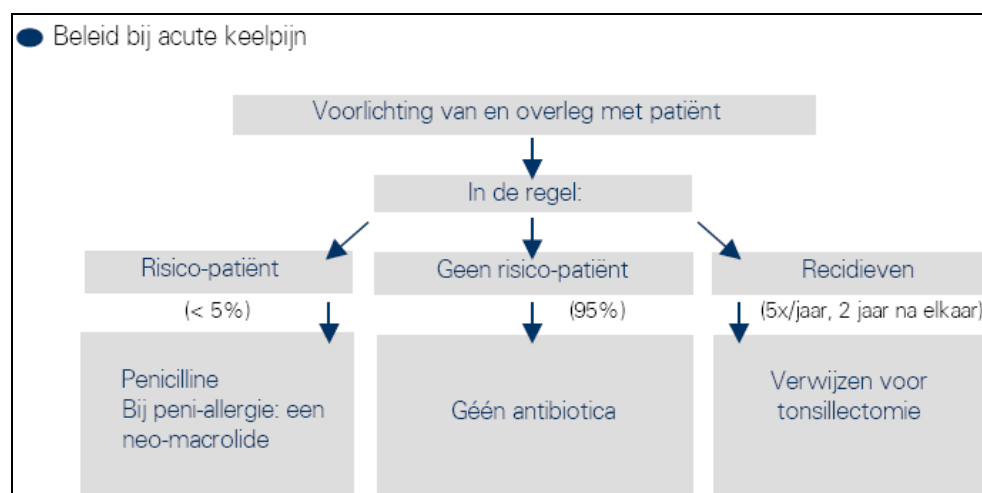
\*\*Herval van AGN is zeldzaam, maar AGN kan wel aanleiding geven tot chronische glomerulonefritis.

**Tabel 2:** Differentiaal diagnose bij symptomen van acuut gewrichtsreuma [30].

| TABEL 2. Differentiaal diagnostische overwegingen bij symptomen van acuut reuma |   |
|---|---|
| <b>artritis</b>   | infectieus: bacterieel, viraal<br>reactief: na gastro-enteritis<br>reactieve artritis na een streptokokkeninfectie<br>juveniele idiopathische artritis<br>auto-immuun: systemische lupus erythematosus, dermatomyositis, ziekte van Sjögren, vasculitis<br>hematologisch: hemofilie, sikkelcelziekte, thalassemie<br>maligniteiten: leukemie, lymfoom, neuroblastoom, botumor<br>periodieke koortssyndromen: familiale mediterrane koorts, hyper-IgD-syndroom |
| <b>carditis</b>   |   |
| pericarditis  | infectieus: vooral bacterieel<br>auto-immuun: juveniele idiopathische artritis, systemische lupus erythematosus   |
| myocarditis   | infectieus: vooral viraal<br>auto-immuun: juveniele idiopathische artritis, systemische lupus erythematosus<br>cardiomyopathie: familiair; metabool   |
| endocarditis  | infectieus: vooral bacterieel<br>auto-immuun: juveniele idiopathische artritis, systemische lupus erythematosus   |

Tabel 4: De WHO criteria (2002-2003) voor de diagnose van acuut gewrichtsreuma en 'rheumatische hartziekte' [16].

| Table 3 2002–2003 World Health Organization criteria for the diagnosis of rheumatic fever and rheumatic heart disease <sup>7,8</sup>                      |   |
|---|---|
| <i>The Jones Criteria (1992 Update):</i>  |   |
| Major manifestations  | Carditis<br>Polyarthritis<br>Chorea<br>Erythema marginatum<br>Subcutaneous nodules  |
| Minor manifestations  | Clinical: Arthralgia<br>Fever<br>Laboratory: Elevated acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate, leukocyte count)<br>ECG: Prolonged PR interval                         |
| Evidence of antecedent GAS infection  | Elevated or rising streptococcal antibody titres (anti-streptolysin-O or anti-DNase B titre)<br>Positive throat culture or rapid streptococcal antigen test<br>Recent scarlet fever |
| <i>Diagnostic categories:</i>   |   |
| Primary episode of ARF  | <i>Criteria (using above Jones Criteria):</i><br>Two major manifestations, or<br>One major and two minor manifestations<br>Plus<br>Evidence of antecedent GAS infection             |
| Recurrent attack of ARF in a patient without established RHD  | Two minor manifestations<br>Plus<br>Evidence of antecedent GAS infection  |
| Recurrent attack of ARF in a patient with established RHD   | Two major manifestations, or<br>One major and two minor manifestations<br>Plus<br>Evidence of antecedent GAS infection  |
| Rheumatic chorea insidious onset rheumatic carditis   | Other major manifestations or evidence of antecedent GAS infection not required   |
| Chronic valve lesions of RHD (patients presenting for the first time with pure mitral stenosis or mixed mitral valve disease and/or aortic valve disease) | Do not require any other criteria to be diagnosed as having RHD   |
| ARF, acute rheumatic fever; GAS, group A streptococcus; RHD, rheumatic heart disease.   |   |



Figuur 1: Het beleid bij acute keelpijn volgens guideline Acute Keelpijn (BAPCOC). Risicopatiënt: oncologische patiënt; **acuut reumatisch lijden**; verminderde algemene weerstand; GAS-epidemie in gesloten gemeenschap; toxisch syndroom (erge ziekte-toestand); recidieven  $\geq 5$  per jaar (2 jaar na elkaar) [9].

**Tabel 5:** Belangrijkste verschillen tussen acuut gewrichtsreuma en poststreptokokken reactieve artritis.

| <b>Acuut gewrichtsreuma</b>   | <b>Poststreptokokken reactieve artritis</b>  |
|---|--|
| 1 <sup>ste</sup> tekens van artritis: 14 – 21 dagen na GAS faryngitis                                       | 1 <sup>ste</sup> tekens van artritis: ± 10 dagen na GAS faryngitis                                     |
| Beantwoordt aan acetylsalicylzuur   | Beantwoordt NIET aan acetylsalicylzuur   |
| Artritis is verspringend, transiënt en tast voornamelijk grote gewrichten van de onderste extremiteiten aan | Artritis is cumulatief, persistent en tast grote, kleine gewrichten of delen van het axiale skelet aan |

**Tabel 6:** De diagnostische criteria voor de diagnose van poststreptokokken glomerulonefritis [24].

| <b>Table 4</b> The diagnostic criteria for acute post-streptococcal glomerulonephritis <sup>91</sup>   |
|--|
| The presence of <i>two or more</i> of the following:   |
| 1 Macroscopic or microscopic haematuria (>10 red blood cells/mm <sup>3</sup> on urine microscopy or ≥2+ on urine dipstick)   |
| 2 Oedema (any of definite facial puffiness, pitting peripheral oedema, ascites, or other clear evidence of oedema)   |
| 3 Hypertension (diastolic blood pressure >90 mmHg in children 13 years and older or >80 mmHg in children <13 years)  |
| And  |
| Reduced serum C3 level   |
| And  |
| Evidence of antecedent streptococcal infection (Elevated or rising anti-streptolysin-O titre or anti-DNase B titre or isolation of GAS from throat or skin sore culture or positive rapid antigen test from throat swab) |

**Tabel 7:** Overzicht van enkele aanbevelingen omtrent poststreptokokken ziekten zoals acuut gewrichtsreuma en acute glomerulonefritis [25].

| <b>Strength of Recommendations</b>   |              |                   |
|--|--------------|-------------------|
| <i>Key clinical recommendation</i>   | <i>Label</i> | <i>References</i> |
| To achieve clinical and bacteriologic cures, physicians should treat streptococcal pharyngitis with 10 days of oral penicillin, oral cephalosporins (other than cefaclor [Ceclor] or loracarbef [Lorabid]), or oral erythromycin in patients allergic to penicillin. | A            | 1, 9, 15          |
| Initial laboratory testing for patients with suspected poststreptococcal disease should include a complete blood count, erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein, and an antistreptolysin O titer.   | C            | 11                |
| Antihyaluronidase, antideoxyribonuclease B, and antistreptokinase antibodies should be ordered if the diagnosis of a possible recent streptococcal infection remains in question.  | C            | 11, 17            |
| Patients with suspected carditis should undergo echocardiography because electrocardiography can have false-negative results.  | C            | 11, 20, 32, 33    |

*A = consistent, good-quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, opinion, or case series. See page 1865 for more information.*

**Tabel 8:** Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van Anti-streptolysine O en anti-DNase B antistoffen in kinderen tussen 2 en 12 jaar [27].

| Age (yr) | Geometric Mean Titer ASO | ULN ASO | Geometric Mean Anti-DNase B | ULN Anti-DNase B |
|----------|--------------------------|---------|-----------------------------|------------------|
| 2        | 52                       | 160     | 46                          | 240              |
| 3        | 52                       | 120     | 30                          | 60               |
| 4        | 52                       | 120     | 49                          | 240              |
| 5        | 56                       | 160     | 58                          | 320              |
| 6        | 72                       | 240     | 76                          | 480              |
| 7        | 87                       | 240     | 126                         | 640              |
| 8        | 110                      | 240     | 166                         | 640              |
| 9        | 117                      | 240     | 186                         | 640              |
| 10       | 126                      | 320     | 166                         | 640              |
| 11       | 129                      | 320     | 204                         | 800              |
| 12       | 141                      | 320     | 219                         | 480              |

ULN: upper limit of normal: waarde door 20% van de normale populatie overschreden.

**Tabel 9:** Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van Anti-streptolysine O en anti-DNase B antistoffen [41].

| Age (years) | Number (n=2321) | Geometric mean titre |       |         | ULN20% |     |         |
|-------------|-----------------|----------------------|-------|---------|--------|-----|---------|
|             |                 | ASK                  | ASO   | ADNaseB | ASK    | ASO | ADNaseB |
| 0-1.9       | 184             | 105.7                | 9.2   | 31.1    | 0      | 0   | 0       |
| 2-3.9       | 226             | 553.1                | 42.5  | 80      | 80     | 0   | 20      |
| 4-5.9       | 181             | 1271.2               | 80.7  | 240.6   | 1280   | 100 | 160     |
| 6-7.9       | 150             | 1827.6               | 145.6 | 553.1   | 2560   | 200 | 640     |
| 8-10.9      | 148             | 1938.6               | 135.1 | 366.8   | 2560   | 200 | 320     |
| 11-14.9     | 169             | 1458.7               | 85.2  | 305.2   | 1280   | 200 | 320     |
| 15-19.9     | 162             | 1884                 | 98.8  | 273     | 2560   | 200 | 320     |
| 20-29.9     | 216             | 1861.7               | 102.8 | 279.2   | 2560   | 200 | 320     |
| 30-39.9     | 252             | 1967.3               | 79    | 163.4   | 2560   | 100 | 320     |
| 40-59.9     | 319             | 1129.8               | 53.9  | 137.6   | 1280   | 100 | 160     |
| >60         | 314             | 1287.8               | 55.4  | 165.7   | 1280   | 100 | 160     |

ULN20%: upper limit of normal: waarde door 20% van de normale populatie overschreden.

**Tabel 12:** Overzicht van Streptolysine O assays met hun voor- en nadelen [27].

| Type of ASO Assay           | Principle  | Advantages   | Disadvantages  | Examples of Commercially Available Kits   |
|-----------------------------|--|--|--|---|
| Hemolysin inhibition method | Serial dilution of the patient's serum incubated with erythrocytes and streptolysin O. The presence of antibodies to streptolysin O will inhibit hemolysis. Highest dilution showing no hemolysis is the ASO titer. <sup>23,24</sup> | Classic method: most reference values available in the literature are based on this assay. | Assay requires fresh erythrocytes. Streptolysin O is not stable during prolonged storage. Prolonged reaction time.   | 1. Difco tube dilution<br>2. Difco microdilution  |
| Latex agglutination         | Latex particles coated with streptolysin O reacts with ASO antibodies in serum. Agglutination occurs when level of antibody in serum is >200 IU/ml. <sup>25</sup>  | Quick testing time.  | Qualitative and semiquantitative test.   | 1. ColorCard ASO; Wampole laboratories, Cranbury, NJ<br>2. Rapi Tex ASL; Behring, Hounslow, UK<br>3. Teco Diagnostics<br>4. Seradyn SeraTest latex<br>5. ASI (slide) latex<br>6. Immunostics immuno/ASO |
| Turbidimetry                | Streptolysin O bound to latex reacts with antibodies in serum to form antigen-antibody complexes. This results in an increase in turbidity which is then measured and is proportional to the ASO concentration. <sup>26</sup>        | Automated.   | Reference values are based on classic hemolysin inhibition method.   | 1. Roche-Hitachi  |
| Nephelometry                | Streptolysin O is added to serum. The instrument measures the rate of increase of light scattered from particles suspended in solution as a result of complexes formed during an antigen-antibody reaction. <sup>27,28</sup>         | Automated, simple, rapid test. Less expensive when performed in large numbers.             | A significant change between acute and convalescent ASO titers is not well-defined. Studies involve small numbers with no age-stratified reference values. | 1. Beckman Array 360  |



Tabel 13: Vergelijking tussen Streptolysine O en anti-DNase testen [27].

|   | Anti-Streptolysin O  | Anti-DNase B   |
|---|--|--|
| Dynamics <sup>16, 17</sup>                              |  |  |
| Begins to rise  | ~1 wk  | ~2 wk  |
| Peaks   | 3–5 wk   | 6–8 wk   |
| Approximately begins to decline (not carefully studied) | Estimated 6–8 wk   | Estimated 3 mo   |
| Response after infection                                |  |  |
| Upper respiratory infection                             | Good response  | Good response  |
| Skin infection  | Feeble response  | Good response  |
| Influencing factors                                     |  |  |
| Chronic liver disease                                   | False elevation  |  |
| Hypergammaglobulinemia                                  | False elevation  |  |
| Myeloma protein   | False elevation  |  |
| High serum rheumatoid factor                            | False elevation  |  |
| Hypercholesterolemic serum                              | False elevation  |  |
| Human serum DNases (as seen in pancreatitis)            |  | False low titer  |
| Clinical use  | Useful as evidence of a preceding group A streptococcal infection in establishing a diagnosis of acute rheumatic fever or acute glomerulonephritis. Less useful in patients with skin infection. | Specifically useful in establishing previous streptococcal infection in postimpetigo glomerulonephritis. Used in conjunction with ASO for higher yield of evidence of infection. |
| Commercial availability                                 | Standardized tests available with international reference standards. Automated methods available.  | No international reference standard serum available. No automated method available.  |

Tabel 14: Indicaties voor anti-DNase B en ASLO antistofbepaling volgens ARUP Laboratories [48].

| Test Name and Number   | Recommended Use   | Limitations  | Follow Up  |
|--|---|--|--|
| DNase-B Antibody 0050220<br>Method: Nephelometry   | Preferred test in most clinical scenarios; best test for rheumatic chorea since it remains elevated longer<br><br>Confirm current or recent group A streptococcal infection in patients suspected of having a non-suppurative complication such as acute glomerulonephritis (AGN) or acute rheumatic fever (ARF)<br><br>DNase-B and ASO antibody tests are generally ordered concurrently | Antibiotic therapy decreases antibody levels   | May want to order a throat culture at the same time<br><br>Recommend testing acute and convalescent samples taken approximately 2 weeks apart<br><br>Antibodies may persist for 2-3 months after infection |
| Streptolysin O Antibody (ASO) 0050095<br>Method: Nephelometry  | Confirm a prior infection with group A streptococcus in patients suspected of having a non-suppurative complication, such as acute glomerulonephritis or acute rheumatic fever<br><br>DNase-B and ASO antibody tests are generally ordered concurrently   | Not helpful in the diagnosis of the agent of skin infections<br><br>Antibiotic therapy decreases elevation of test | May want to order a throat culture at the same time<br><br>Recommend testing acute and convalescent samples taken approximately 2 weeks apart<br><br>Antibodies may persist for 6 weeks after infection    |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> , Group A Antibody (Streptozyne®) with Reflex to Titer 0050642<br>Method: Hemagglutination | Outdated test<br><br>Recommend DNase-B Antibody or Streptolysin O Antibody tests  |  |  |

Tests generally appear in the order most useful for common clinical situations.