

## CAT Critically Appraised Topic

### Rheumatologie: Zijn antistreptolysine O antilichamen & Waaler-Rose obsoleet?

Author: De Vos Nathalie

Supervisor: Dr. Biol. Mewis Alex, Virga Jesseziekenhuis (VJZ), Hasselt

Search/methodology verified by: Dr. Biol. Mewis Alex

Date: 15-05-2009

#### CLINICAL BOTTOM LINE

---

##### 1) Antistreptolysine O antilichamen (ASLO Ab)

- De detectie van ASLO Ab heeft enkel een klinische meerwaarde in een pediatrische populatie als hulp voor de diagnose van acute rheumatic fever (ARF), maar kent geen evidentie voor ongecompliceerde faryngitis en post-streptococcal glomerulonefritis. Bij volwassenen heeft ASLO Ab geen diagnostische waarde voor de differentiatie tussen zelf-limiterende arthritis (waartoe ARF behoort) en persisterende rheumatoïde arthritis (RA). Bij de interpretatie van ASLO Ab dient rekening gehouden te worden met talrijke situaties die leiden tot vals positieve en vals negatieve resultaten.

- Een gericht aanvraagpatroon zou gecreëerd kunnen worden indien ASLO Ab niet meer op het standaard formulier zou staan in rij met de reumatologische merkers. Hierbij verhoogt de aanvraagdrempel, terwijl de arts toch de vrijheid behoudt om ASLO Ab schriftelijk aan te vragen bij "speciale aanvragen". De impact van deze maatregel op de overconsumptie wordt in het VJZ geschat op een reductie van minimum 70% klinisch niet-verantwoorde ASLO Ab aanvragen.

##### 2) Waaler-Rose test (WR) voor de detectie van reuma factor (RF)

- WR wordt theoretisch overbodig wanneer latex-RF op de nefelometer BN Prospec (Siemens) wordt aangeboden. De analyse latex-RF BN Prospec is namelijk gebaseerd op latex partikels gecoat met een combinatie van humane IgG en de WR-techniek (met dierlijke immuuglobulines gericht tegen humaan IgG) voor een hogere gevoeligheid. Voor de diagnose van RA bij volwassenen raden Spiritus T. en Bossuyt X. (Ann Rheum Dis 2004) aan slechts één RF-test uit te voeren, gevolgd door de meer specifieke anti-cyclisch gecitrullineerde peptide antilichamen (anti-CCP).

- WR kan afgeschaft worden in het VJZ. Dit zou een besparing opleveren van €1392,30 netto laboratoriumkosten per jaar (gebaseerd op gemiddeld N=848 WR-aanvragen/jaar).

#### CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

---

- De aanvraag voor ASLO Ab blijkt niet altijd klinisch onderbouwd. Wanneer ASLO Ab op het aanvraagformulier opgelijst staat onder de reumatologische merkers anti-CCP, RF en WR, duidt de aanvragende arts vaak de hele reeks aan. Zijn ASLO Ab en WR nog actuele testen? Hoe kan de over-consumptie ingeperkt worden?

- Het WIV is gestopt met het leveren van EQC materiaal voor ASLO Ab.

#### QUESTION(S)

---

1) Wat is de klinische meerwaarde van ASLO Ab? Hoe kan een gericht aanvraagpatroon gecreëerd worden?

2) Heeft WR nog een analytische meerwaarde wanneer latex-RF wordt aangeboden? Kan WR afgeschaft worden?

## SEARCH TERMS

Uitgebreide zoekstrategieën duiden op de schaarste aan welomschreven, transparante en recente literatuur.

1) MeSH terms. PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)

PubMed/Medline	N	<b>"Antistreptolysin"[Mesh] AND "Sensitivity and Specificity"[Mesh]</b>	17
<b>"Antistreptolysin"[Mesh]</b>	1556	Limits: Review (in italian)	1
Limits: Review	34	Limits: Meta-Analysis	0
<b>only 2 Reviews published recently (last 10 years)</b>		Limits: Practice Guideline	0
Limits: Meta-Analysis	0	Limits: Randomized Controlled Trial	0
Limits: Practice Guideline	0	Limits: Clinical Trial	0
Limits: Randomized Controlled Trial (treatment)	7	Limits: Prospective cohort study	1
Limits: Clinical Trial	14	<b>"Reference Values"[Mesh] AND "antistreptolysin"[MeSH]</b>	13

PubMed/Medline	N
<b>("Rheumatic Heart Disease"[Mesh]) AND ("Rheumatic Fever"[Mesh]) AND Jones criteria</b>	72
Limits: Review	10
Limits: Meta-Analysis	0
Limits: Practice Guideline	2
Limits: Randomized Controlled Trial	0
Limits: Clinical Trial	1

PubMed/Medline	N
<b>"Rheumatoid Factor"[Mesh] AND "Sensitivity and Specificity"[Mesh] AND Waaler-Rose</b>	8
Limits: Review	0
Limits: Meta-Analysis	0
Limits: Practice Guideline	0
Limits: Randomized Controlled Trial	0
Limits: Clinical Trial	0

2) Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>)

Cochrane Library	N
<b>Antistreptolysin[Mesh]</b>	9
Resources: Review	0
Resources: Randomized Controlled Trial (treatment)	7
Resources: Controlled Clinical Trial (treatment)	2
Resources: Technology Assessment	0
Resources: Economic Evaluation	0

3) EMBASE is an abstract and indexing (A&I) database specialized in the biomedical field ([www.embase.com](http://www.embase.com))

EMBASE	N
<b>EMTREE: 'antistreptolysin'/exp</b>	1338
EMTREE: 'antistreptolysin'/exp AND [review]/lim	55
EMTREE: 'antistreptolysin'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp	3

4) SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>)

SUMSearch <b>"Antistreptolysin"</b>	N
Original reasearch	61
Systematic Review	0
Possible Practice Guideline (PubMed)	18
Practice Guideline (National Guideline Clearinghouse)	0

5) UpToDate Online version 17.1 (2009)

6) The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>) N=4 Guidelines.

7) Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org/>) N=0.

8) HTA databases ([www.inahta.org/](http://www.inahta.org/)), NHS Economic Evaluation Database ([www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/](http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/)), Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (<http://kce.fgov.be/>), Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (<http://www.zonmw.nl/>) N=0.

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

### *Guidelines and Recommendations*

- American Heart Association (AHA) Scientific Statement. Ferrieri Patricia for the Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria Workshop. *Circulation* 2002; 106:2521-3.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy: A National Clinical Guideline. SIGN Publication Number 34; January 1999.
- Working Group in Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology. Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Indian Pediatrics* 2008 Jul 17; 45:565-573.
- Vincenza Snow, MD; Christel Mottur-Pilson, PhD; Richelle J. Cooper, MD, MSHS; and Jerome R. Hoffman, MD, MA, for the American College of Physicians–American Society of Internal Medicine. Clinical Practice Guideline, Part I. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Acute Pharyngitis in Adults. *Ann Intern Med.* 2001;134:506-508.
- C.F. Dagnelie, S. Zwart, F.A. Balder, A.C.M. Romeijnders, R.M.M. Geijer. NHG Standard 'Acute sore throat'. The Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline. May 1999. ([www.library.nhs.uk](http://www.library.nhs.uk))

### *Reviews*

- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005 Nov;5(11):685-94.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2005 Jul 9-15;366(9480):155-68.
- Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 May;21(5):420-6; quiz 427-30.

### *Original Articles*

- Blyth CC, Robertson PW. Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and poststreptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonuclease B. *Pathology* 2006;38:152-6.
- Ota H, Sato A, Matsumoto H, Shimohiro H, Tanimoto A, Kotani K, Iijima K. [Immunological analysis of pseudo-positive reaction in healthy adults at anti-streptolysin O measurement by latex agglutination method]. *Rinsho Byori.* 2005 Apr;53(4):279-83.
- Spiritus T, Verschuere P, Westhovens R, Bossuyt X. Diagnostic characteristics of a gelatin based Waaler-Rose assay (Serodia-RA) for the detection of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1169-71.
- Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-Streptolysin O Titers in Normal Healthy Children of 5-15 Years. *Indian Pediatrics* 2003;40:1068-1071.
- Singer HS, Loiselle C. PANDAS: A commentary. *Journal of Psychosomatic Research* 2003;55:31-9
- Hilario M.O.E. and Terreri M.T.S.L.R.A. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Rheumatology* 2002; 16(3):481-494.
- Visser H, Speyer I, Ozcan B, Breedveld FC, van Ogtrop ML, Hazes JM. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Dec;39(12):1351-6.
- Berrios X, del Campo E, Guzman B, Bisno AL. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults. A prospective study. *Ann Intern Med* 1993 Mar 15; 118(6):401-6.

### *Reference Works, Handbooks and Databases*

- Allan Gibofsky, John B Zabriskie. Clinical manifestations and diagnosis of acute rheumatic fever. Uptodate 2009.
- Allan Gibofsky, John B Zabriskie. Treatment and prevention of acute rheumatic fever. Uptodate 2009.
- David T Yu. Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome). Uptodate 2009.
- Burton D Rose. Hematuria following an upper respiratory infection. Uptodate 2009.
- Burton D Rose. Course of poststreptococcal glomerulonephritis. Uptodate 2009.
- Coenen D., Bossuyt X. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP). 14-mrt-2006 - UZ Leuven.

### *Posters, "grey literature", presentations*

- Bijsluiter Siemens Healthcare Diagnostics, ed. dec 2006. N Latex ASL, voor toepassing op BN Prospec Systems.

## APPRAISAL

---

### Klinisch-diagnostisch scenario

#### I) ASLO Ab

ASLO antilichamen worden door het menselijk lichaam geproduceerd na contact met streptolysine O, een exotoxine van *Streptococcus pyogenes* of Lancefield groep A Streptokokken (GAS).

Bijsluiters Siemens 2006:

Pas 2 weken na een primaire infectie met GAS zal de ASLO Ab titer stijgen, en meetbaar blijven gedurende ongeveer 1 à 1.5 maand, tijdens de periode waarin laattijdige complicaties kunnen optreden. Nochtans kunnen ASLO Ab titers terug negativeren bij deze complicaties. De ASLO Ab analyse kan dus vals negatieve resultaten leveren wanneer de staalafname tijdens de convalescentie gebeurt.

#### I.1) faryngitis

SIGN Publication Number 34; January 1999 (cfr. Attachment 1):

Recommendation B-III: ASLO Ab detection is not clinically useful in managing acute sore throat.
---

Shet et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:420-6:

ASLO Ab detectie is niet specifiek bij ongecompliceerde faryngitis, aangezien Lancefield groep C en G Streptokokken eveneens streptolysine O produceren. De keelwisser kweek zal bij faryngitis meer waarde hebben om te differentiëren tussen de Lancefield groepen.

NHG Practice Guideline. May 1999:

Voor patiënten met acute faryngitis geldt: "When the throat culture is positive, only about half of patients show an increase in the antistreptolysin titres." Maar zelfs de keelwisser kweek is geen gouden standaard voor GAS infectie, want 10% van de populatie is drager, zonder relatie met faryngitis symptomen.

Carapetis et al. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:685-94:

Epidemiologie toont wereldwijd 616 miljoen incidente gevallen van GAS faryngitis per jaar en 111 miljoen prevalentie gevallen van GAS impetigo. Zeldzame complicaties zoals acute rheumatic fever (ARF), rheumatic heart disease (RHD), post-streptococcal glomerulonefritis en invasieve GAS infecties verlopen ernstig en leiden tot 517000 doden/jaar.

#### I.2) ARF en RHD

Allan Gibofsky, John B Zabriskie. 2009 Uptodate:

ARF wordt in ontwikkelde landen meestal voorafgegaan door faryngitis, bijna nooit door impetigo. Faryngitis gaat ongeveer 2 à 4 weken vooraf aan ARF symptomen. ASLO Ab detectie heeft een meerwaarde in die ARF gevallen waarbij GAS niet meer met kweek kan worden opgespoord: 75% van de keelkweken zijn negatief voor GAS tegen de tijd dat ARF ontstaat. In 20% van de ARF-gevallen treedt geen ASLO titerstijging op. ARF is zelflimiterend, maar beschadiging van de hartkleppen kan chronisch en progressief optreden, en 10 à 20 jaar later resulteren in RHD, hartdecompensatie en de dood. Uiteraard kent de ASLO Ab titer geen acute stijging meer na tientallen jaren, en heeft **ASLO Ab detectie geen nut bij RHD.**

ARF komt hoofdzakelijk voor bij kinderen van 4-9 jaar. Zeer sporadisch ontstaan kleine clusters van migrerende arthritis bij volwassenen, zoals laatst beschreven in 1989 in JAMA door Wallace et al (N=10 gevallen, waarvan N=6 geassocieerd met voorafgaande faryngitis en N=3 geëvolueerd naar RHD). *Critical appraisal:* Er is dus **geen evidentie om systematisch ASLO Ab te bepalen bij volwassenen.**

Visser H et al. *Rheumatology.* 2000;39:1351-6:

ASLO Ab heeft geen diagnostische waarde bij volwassenen voor de differentiatie tussen zelf-limiterende arthritis (waartoe post-streptococcal reactive arthritis of ARF behoren) en persisterende rheumatoïde arthritis.

Carapetis et al. *Lancet.* 2005;366:155-68 (cfr. Attachment 2 voor de figuren):

ARF komt hoofdzakelijk voor bij kinderen van 5-14 jaar, en aangezien ARF zeer zeldzaam is >35 jaar, heeft het opsporen van ASLO Ab voor deze indicatie bijna **uitsluitend nut <34 jaar.**

Hilario et al. *Bailliere's Clin Rheumatol.* 2002;16:481-494:

De pathogenese van ARF is gebaseerd op 'molecular mimicry', waarbij ASLO antilichamen lichaamseigen moleculen herkennen, en op de cruciale rol van CD4+ T-lymfocyten, interleukines and adhesiemoleculen.

Carapetis et al. Lancet. 2005;366:155-68 (cfr. Attachment 2 voor de figuren):

De pathogenese van RHD is gebaseerd op recurrenente ARF-episodes. De prevalentie van RHD is het hoogst in de groep van de 25-34 jarigen. Jones criteria uit 1992 en WHO criteria uit 2002-2003 zijn diagnostische richtlijnen voor ARF, rekening houdend met carditis als majeure manifestatie.

Allan Gibofsky, John B Zabriskie. 2009 Uptodate:

ARF diagnostiek berust niet op laboratoriumtesten, maar op een combinatie met klinische manifestaties. Jones criteria 1992: "If supported by the evidence of antecedent GAS infection, the presence of 2 major manifestations or of 1 major + 2 minor manifestations is indicative of a high probability of ARF". **Evidentie voor een voorgaande GAS infectie omvat een positieve keelkweek voor GAS of een gestegen ASLO Ab.**

AHA. Circul 2002; 106:2521-3:

In 2002 wilde AHA American Heart Association een update van de Jones criteria, maar in 10 jaar tijd waren er onvoldoende data verzameld om een herziening te onderbouwen.

Indicatie waarvoor evidentie: ASLO Ab detectie is aangewezen als hulp voor de diagnose van ARF bij kinderen (volgens Jones criteria 1992), wanneer een voorafgaande GAS infectie niet meer in cultuur te brengen is.

### 1.3) Post-streptococcal glomerulonefritis

Carapetis et al. Lancet Infect Dis. 2005;5:685-94:

97% van de post-streptococcal glomerulonefritis gevallen komen voor in minder ontwikkelde landen. In deze landen is de ASLO Ab test niet altijd beschikbaar.

Burton 2009 Uptodate:

Post-streptococcal glomerulonefritis bij kinderen is in 5-10% van de gevallen geassocieerd aan faryngitis en in 25% van de gevallen aan impetigo. Bij impetigo zal de helft van de ASLO Ab analyses vals negatieve resultaten leveren, t.g.v. inactivatie van ASLO antilichamen door lipiden op de huid.

ASLO Ab kent weinig diagnostische waarde bij post-streptococcal glomerulonefritis.

### 2) WR

Zie Coenen et al. CAT. 14-mrt-2006 - UZ Leuven, voor meer uitleg over reumatoïde artritis bij volwassenen.

## Impact van preventie/therapie

### 1) ASLO Ab

#### 1.1) faryngitis

NHG Practice Guideline. May 1999:

"Additional tests, such as a throat culture, antistreptolysin titre (AST), or an antigen detection test (strep test) are not recommended because they will not alter the treatment policy."

De therapie bij acute faryngitis wordt niet beïnvloed door de analyse van ASLO Ab.

#### 1.2) ARF en RHD

Allan Gibofsky, John B Zabriskie. 2009 Uptodate:

De behandeling van ARF bestaat uit 3 doelstellingen: (a) symptomatisch behandelen bij acute symptomen, (b) eradicatie van GAS faryngitis en (c) secundaire profylaxe tegen recurrenente GAS infectie om RHD te verhinderen. Er bestaat geen therapie die de progressieve schade aan hartkleppen vertraagt.

Pediatrische dosissen:

- (a) Aspirine 80 à 100mg /kg/d wordt aangewend tot ophef van de symptomen en normalisatie van CRP. Bij aanwezigheid van carditis dient conventionele therapie tegen hartfalen gestart te worden. Indien hartklepchirurgie vereist is, dient de carditis onder controle te zijn om een betere outcome te kennen.
- (b) Penicilline V p.o. 250mg 2x/d à 3x/d gedurende minimum 10d. Bij peni-allergie: erythromycine 20mg/kg 2x/d. Keelkweek bij alle familieleden en start antibioticumprofylaxe indien GAS+.

- (c) Penicilline V p.o. 250mg 2x/d. Bij peni-allergie: erythromycine 250mg 2x/d. De duur van de profylaxe is minstens tot het bereiken van de volwassen leeftijd. De WHO richtlijnen 2001 stellen een duur van 5j zonder bewezen carditis, 10j bij carditis en levenslang bij ernstige hartklepaantasting.

*Opmerking bij (b) eradication van GAS faryngitis*  
NHG Practice Guideline. May 1999:

“Theoretically, for a sore throat with a positive streptococcus culture, penicillin would reduce the risk of complications from ARF by 10-25%, so that the risk of ARF would decline from less than 1:30000 to 1:40000. The incidence of ARF has become so low in the western world that the use of penicillin to prevent this complication can now scarcely be considered significant.”

*Opmerkingen bij (c) secundaire profylaxe tegen recurrenente GAS infectie om RHD te verhinderen*  
Berrios et al 1993 Ann Intern Med:

In een prospectieve cohort studie van N=59 patiënten uit een minder ontwikkeld land, kwamen de patiënten die antibioticumprofylaxe kregen voor ARF op 3-maandelijkse consultatie gedurende 5 jaar. Onder antibioticumprofylaxe is de incidence density (ID) van GAS+ keelkweken bij deze adolescenten/jong-volwassenen ID = 0.145 /PY (person-year). *Critical appraisal:* Binnen deze studiedesign is geen ID beschikbaar van een controlepopulatie zonder antibioticumprofylaxe.

Carapetis et al. Lancet Infect Dis. 2005;5:685-94:

Zonder antibioticumprofylaxe is de incidence density van symptomatische GAS faryngitis in minder ontwikkelde landen ID = 0.4 /PY bij kinderen. In ontwikkelde landen is de ID bij kinderen driemaal lager (ID = 0.15 /PY) dan in minder ontwikkelde landen. *Critical appraisal:* De lagere incidentie in ontwikkelde landen tegenover minder ontwikkelde landen wordt spijtig genoeg niet uitgeklaard in de discussie; er wordt niet gezocht naar mogelijke confounders. Doen ontwikkelde landen aan uitgebreide secundaire antibioticumprofylaxe die de lagere incidentie kan verklaren?

*Critical appraisal:* De incidence densities uit bovenstaande studies zijn moeilijk vergelijkbaar, gezien de verschillende study designs en patiënt karakteristieken. Er zijn meer robuuste studiedesigns nodig om een daling in ID te kunnen aantonen wanneer langdurig antibioticumprofylaxe wordt toegediend.

Guideline American College of Physicians. Ann Intern Med. 2001;134:506-508:

“A significant increase in antistreptolysin titers and use of throat swab cultures cannot provide ‘real-time’ results—that is, results that are available when a decision regarding antibiotic use must be made.”

Consensus Guidelines. Indian Pediatr 2008; 45:565-573:

“High ASLO titre, in absence of other Jones’ criteria must not be given either anti-inflammatory treatment or long term secondary prophylaxis”.

Antibiotica worden toegediend wanneer een ARF diagnose voldoet aan het geheel van de Jones criteria (waaronder een positieve ASLO Ab test), maar niet op basis van een geïsoleerde ASLO Ab test.
--

### 1.3) post-streptococcal glomerulonefritis

NHG Practice Guideline. May 1999:

“the studies available contain no evidence that penicillin prevents glomerulonephritis.”

Burton D Rose. 2009 Uptodate:

Bijna alle post-streptococcal glomerulonefritis patiënten herstellen spontaan, zelfs na ontwikkeling van nierinsufficiëntie tijdens de acute episode. Hematurie verdwijnt na 3 à 6 maanden maar proteïnurie kan enkele jaren persisteren. Aggressieve immunosuppressie met hoge dosis corticosteroiden heeft geen nut.

De ASLO Ab test heeft geen impact op de therapie bij post-streptococcal glomerulonefritis.
--

### 2) WR

Coenen et al. CAT. 14-mrt-2006 - UZ Leuven:

WR, RF en anti-CCP kennen geen rol voor de follow-up van de behandeling bij reumatoïde arthritis patiënten.

## Testprincipes

### 1) ASLO Ab

In het VJZ worden ASLO antilichamen op een nefelometer gedetecteerd met latex partikels. De partikels zijn gecoat met ASLO. Er wordt overgeschakeld van Immage (Beckman) naar BN Prospec (Siemens). ASLO antilichamen uit het staal binden specifiek de ASLO-latex partikels. Een LED stuurt een lichtstraal bij 840nm af op de gevormde immunocomplexen. De veroorzaakte lichtverstrooiing, gemeten met een fotodetector, is recht evenredig met de concentratie ASLO antilichamen.

### 2) WR, latex-RF, anti-CCP

- Het VJZ maakt gebruik van een gemodificeerde Waaler-Rose test (Heller's Modification) met de Serodia kit (Fujirebio) die RF detecteert met artificiële gelatinepartikels i.p.v. schapen rode bloedcellen. De partikels zijn gesensitiseerd met gedatureerde konijnen IgG. De aanwezige IgM-RF zal zich brugvormig vastzetten op de partikels en agglutinatie verwekken. Macroscopisch zichtbare agglutinatie wordt afgelezen a.h.v. een verdunningsreeks in een microtiterplaat.

- Latex-RF wordt in het VJZ op de nefelometer gedetecteerd met latex partikels. Voor Immage (Beckman) zijn de latex partikels gecoat met humane IgG. Er wordt overgeschakeld van Immage (Beckman) naar BN Prospec (Siemens). Voor BN Prospec (Siemens) zijn de latex partikels gecoat met een combinatie van humane IgG en de WR-techniek (schapen immuunglobulines gericht tegen humaan IgG) voor een hogere gevoeligheid. RF uit het staal bindt het Fc-gedeelte van de immunoglobulinecoating op de latex partikels. Een LED stuurt een lichtstraal bij 840nm af op de gevormde aggregaten. De veroorzaakte lichtverstrooiing, gemeten met een fotodetector, is recht evenredig met de concentratie RF.

- Anti-CCP wordt bepaald met een fluorescent enzym immunoassay (FEIA) techniek op ImmunoCAP 250. De EliA CCP wells zijn gecoat met synthetische cyclic citrullinated peptides (tweede generatie antigeen). Hierop bindt anti-CCP uit het staal. Door toevoeging van een EliA conjugaat, dat enzym-gelabelde antistoffen bevat die gericht zijn tegen humane IgG antistoffen, wordt een antistof-conjugaat complex gevormd. De reactie van het enzym met een fluorochroom zal een fluorescent signaal veroorzaken dat recht evenredig is met anti-CCP.

## Analytische performantie

### 1) ASLO Ab

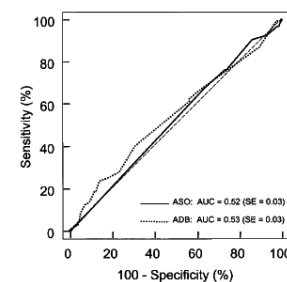
#### SPECIFICITEIT EN SENSITIVITEIT

Blyth CC et al. Pathology 2006;38:152-6:

Met de ASL-Kit (bioMerieux, France) is de 'upper limit of normal (ULN20%)' berekend in een multiculturele Australische populatie bestaande uit kinderen en volwassenen. ULN20% wordt gedefinieerd als de titer die door 20% van de studiepopulatie wordt overschreden. Bij een acute GAS infectie is de sensitiviteit (95% CI) = 29,7% (24,5–34,4) ontoereikend en de specificiteit (95% CI) = 82,8% (77,6–87,5). Bij post-streptococcal disease is de **sensitiviteit** (95% CI) = **72,7%** (64,2–77,0) en de **specificiteit** (95% CI) = **93,2%** (84,7–97,5).

Visser H et al. Rheumatol 2000;39:1351-6 :

In een volwassen populatie met arthritis voldoen specificiteit en sensitiviteit van ASLO Ab niet om een differentiatie te kunnen maken tussen zelf-limiterende arthritis (waartoe post-streptococcal reactive arthritis behoort) en persisterende reumatoïde arthritis. Bijgevoegde figuur geeft de ROC curve weer van ASLO Ab (volle lijn), met een ontoereikende AUC (=0.52).



In een duidelijk gedefinieerde pediatrie populatie met ARF en matched controls zijn geen literatuurgegevens beschikbaar betreffende specificiteit en sensitiviteit van de ASLO latex-techniek. Zelfs de bijsluiters van BN Prospec (Siemens) geeft geen gedetailleerde specificiteit- en sensitiviteitanalyse.

## REFERENTIEWAARDEN

Sethi S et al. Indian Pediatrics 2003;40:1068-1071:

De tabel toont een referentiewaarde van **ASLO Ab <239 IU** voor N=200 **schoolkinderen** tussen 5 en 15 jaar uit **Indië**, die geen recente keelinfectie hebben doorgemaakt. De ASLO analyse werd uitgevoerd met de WHO Internationale Standaard stam van *S. pyogenes* C203S volgens de standaard neutralisatie test. Het principe van de klassieke ASLO Ab test is neutralisatie van de hemolytische activiteit van ASLO toxine in aanwezigheid van erythrocyten, en dit in een verdunningsreeks. De 'upper limit of normal' wordt gedefinieerd als het geometrisch gemiddelde + 2SD.

**TABLE II**

**Geometric Mean Titers and Upper Limit of Normal of Study Population**

Study groups	Sera tested	Geometric mean titers	Upper limit of normal
Group I (5-10 years)	131	113.72	230.62
Group II (11-15 years)	69	110.32	242.87
Total	200	111.63	238.59

In bovenstaande tabel bestaat geen statistisch significant verschil in referentiewaarden tussen de 2 leeftijdsgroepen ( $p > 0.05$ ).

Blyth CC et al. Pathology 2006;38:152-6:

"Demonstrating a rising titre of antibody between acute and convalescent samples has been accepted as the most accurate serological method of diagnosing previous streptococcal infection. However, in practice this is not always possible because patients with non-suppurative sequelae usually present many days after the onset of infection. For accurate interpretation of single antibody levels, normal values for streptococcal antibody titres should be established in every population and for each age group." Dit artikel toont referentiewaarden in een multiculturele Australische populatie bestaande uit N=2321 kinderen en volwassenen die geen *S. pyogenes* infectie hebben doorgemaakt in de voorbije 6 maanden of geen evidentie hebben voor post-streptococcal disease. De gemiddelde titer in een populatie met post-streptococcal disease is 584 (range 0 –2400) en 73 (range 0 – 600) in een controlepopulatie. Er wordt geen eenheid vermeld in het artikel!

Shet et al. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:420-6:

Referentiewaarden zijn afhankelijk van de leeftijd, de populatie en de geografische locatie. Daarom is het aangeraden dat elk labo zijn eigen referentiewaarden opstelt. Dit artikel toont leeftijdsafhankelijke referentiewaarden voor kinderen tussen 2 en 12 jaar weergegeven in Todd Units, die niet van toepassing zijn in het VJZ. Todd Units is de reciproke van de verdunning die met een klassieke ASLO Ab test wordt bekomen, wanneer gebruik wordt gemaakt van de Todd standaard (i.p.v. de WHO Internationale standaard). Er is geen literatuur beschikbaar voor correlatie tussen Todd Units en WHO International Standard Units.

Bijsluiter Siemens 2006:

Referentiewaarde voor N=458 **volwassen** bloeddonoren uit **Centraal Europa** is **ASLO Ab < 408 IU/mL** (95e percentiel).

Referentiewaarden voor ASLO Ab zijn vaak inaccuraat, omdat ze gemeten zijn in een volwassen populatie.

#### VALS POSITIEVEN EN VALS NEGATIEVEN

Ota et al. Rinsho Byori. 2005;53:279-83:

In een gezonde populatie <30 jaar (N=47 <20j, N=80 20-29j) werden ongeveer 15% vals positieve ASLO Ab resultaten gevonden, die allemaal te wijten waren aan specifieke antilichamen. Immunoblotting toonde aan dat de serum antilichamen het ASLO 64kD eiwit niet herkenden. Positieve controles (N=8 ASLO Ab+ patiënten met GAS+ keelwissers) herkenden allen het ASLO 64kD eiwit.

-Vals positieve ASLO Ab resultaten kunnen voorkomen ten gevolge van specifieke antilichamen bij gezonden, t.g.v. Lancefield groep C en G Streptokokken infectie (cfr. supra), en bij patiënten met monoclonale gammopathie (cfr. bijsluiter Siemens).

-Vals negatieve ASLO Ab resultaten komen voor bij acute en convalescente stalen en bij de helft van alle GAS impetigo complicaties of post-streptococcal glomerulonefritis (cfr. supra).



## OPMERKING

Naast ASLO Ab vermeldt de literatuur vaak anti-DNase B als merker voor recente GAS infectie, maar hierover ontbreken evenzeer evidence-based studies. ASLO Ab is een internationaal gestandaardiseerde test (Sethi et al. *Ind Ped* 2003;40:1068-71).

## 2) WR

Spiritus et al. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1169-71:

De ROC-curve voor detectie van RF toont een iets betere AUC voor de WR Serodia kit (AUC=0.843) dan voor latex-RF op Immage nefelometer (AUC=0.784) voor de differentiatie tussen RA versus non-RA arthropathie ( $p < 0.02$ ). **Een combinatie van WR-kit en latex-RF nefelometrie wordt niet aangeraden.** Ten eerste omdat de diagnostische waarde slechts marginaal verbetert. Ten tweede omdat **RF beter wordt gecombineerd met de meer specifieke parameter anti-CCP.**

Coenen et al. *CAT*. 14-mrt-2006 - UZ Leuven:

	RF	Anti-CCP
SENS	50-90%	64-96% (established RA) 14-84% (early RA)
SPEC	70-90%	89-100%
Vals pos	auto-immuunaandoeningen (SLE, Sjögren, systemic sclerosis, polymyositis, dermatomyositis, cryoglobulinemie) infecties gezonden	auto-immuunaandoeningen (SLE, Sjögren, cryoglobulinemie)

Er zijn geen studies beschikbaar die de accuraatheid van RF met Serodia en/of Immage vergelijken met BN Prospec. Zuiver gebaseerd op het gecombineerde testprincipe van de latex-RF techniek (BN Prospec) die wordt aangeboden in het VJZ wordt de **WR-kit (Serodia) theoretisch overbodig.** De gevoeligheid van de latex-RF techniek op BN Prospec wordt namelijk vergroot door een latexcoating die humane IgG combineert met de WR-techniek (dierlijke immuunglobulines gericht tegen humaan IgG).

## Aanvraagpatroon in VJZ (steekproef)

Tabel 1: Aanvraagpatroon in VJZ o.b.v. Molis query van week 0910 t.e.m. 0917.

Legende: inf serol (aanvragen voor infectieuze serologie); ANA (aanvraag voor anti-nucleaire antilichamen)

resultaat	ASLO Ab-aanvragen pediatrie						ASLO Ab-aanvragen volwassenen					
	ASLO Ab +			ASLO Ab -			ASLO Ab +			ASLO Ab -		
ASLO Ab-aanvraag simultaan met	inf serol	ANA	RF, WR, anti-CCP	inf serol	ANA	RF, WR, anti-CCP	inf serol	ANA	RF, WR, anti-CCP	apart	ANA	RF, WR, anti-CCP
	0	4	0	6	1	3	1	0	3	1	0	39 (67%)
N (%)	4 (7%)			10 (17%)			4 (7%)			40 (69%)		
	14 (24%)						44 (76%)					
	58 (100%)											

Minstens 67% van de ASLO Ab-aanvragen bij volwassenen worden in VJZ aangekruist ter vervollediging van de lijst met reumatologische markers WR, RF en anti-CCP. Dit steunt niet op evidence-based medicine. Algemeen bestaat er weinig evidentie voor ASLO Ab-aanvragen bij volwassenen, dus voor 76% van de aanvragen in VJZ. Laten we ervan uitgaan dat de pediatrische aanvragen gericht waren. Op basis van deze cijfers is een **geschatte overconsumptie van 70% ASLO Ab analyses** waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke situatie. Daarom zou het interessant zijn om, 1 jaar nadat ASLO Ab weggehaald werd van het aanvraagformulier, de daling in ASLO Ab-aanvragen grafisch weer te geven.

Tabel II: Aanvragers in VJZ o.b.v. Molis query van week 0910 t.e.m. 0917 (N=58 aanvragers).

N		%
11	externe arts	19
9	pediater	16
9	neuroloog	16
5	oncologoog	9
4	cardioloog	7
4	ORL arts	7
3	neurochirurg	5
2	endocrinoloog	3
2	geriater	3
2	nefroloog	3
2	spoedarts	3
2	pneumoloog	3
1	rheumatoloog	2
1	arts IZ	2
1	orthooped	2

Op de 58 ASLO Ab-aanvragen was 1 aanvraag afkomstig van een rheumatoloog. Pediaters vroegen 9 maal ASLO Ab aan, de overige 5 aanvragen voor kinderen kwamen van artsen op andere diensten.

#### Kosten analyse

Tabel III: Kostenanalyse in VJZ o.b.v. Molis query van week 0910 t.e.m. 0919 en geldende kostprijzen op 13/05/2009.

Legende: \*TOTAAL materiaal & reagentia is exclusief de aankoop van analysetoestellen;

\*\*er wordt gerekend met de maximale B-waarde, als benadering op 25% B-waarde + 75% forfait.

		ASLO Ab	WR	latex-RF	anti-CCP
per patiëntenstaal	reagens	€ 0,97	€ 1,21	€ 0,68	€ 3,13
	controles	€ 0,23		€ 0,10	€ 4,38
	diluent	€ 1,06		€ 1,18	€ 0,10
	supplementaire reagentia	€ 0,10		€ 0,10	€ 0,87
	cupjes	€ 0,04	€ 0,02	€ 0,04	€ 0,01
	TOTAAL materiaal en reagentia*	€ 2,40	€ 1,23	€ 2,11	€ 8,49
	arbeidstijd/staal (min)	6	3	3	6
	arbeidskost (MLT €36,25/u)	€ 3,78	€ 1,89	€ 1,68	€ 3,40
	<b>TOTALE PRIJS/TEST</b>	<b>€ 6,18</b>	<b>€ 3,12</b>	<b>€ 3,79</b>	<b>€ 11,89</b>
	RIZIV-bijdrage (max B-waarde)**	€ 2,36	€ 1,48	€ 2,95	geen
patiëntbijdrage	geen	geen	geen	€ 10,00	
<b>netto labokost</b>	<b>€ 3,82</b>	<b>€ 1,64</b>	<b>€ 0,84</b>	<b>€ 1,89</b>	
uitvoering	5d/7d	5d/7d	5d/7d	2d/7d	
gemiddeld # aanvragen/week	8	16	18	16	
gemiddeld # aanvragen/jaar	424	848	954	848	
gemiddelde netto labokosten/jaar	€ 1619,67	€ 1392,30	€ 801,75	€ 1599,55	

Vanuit een ziekenhuisperspectief worden de kosten voor de analyses ASLO, WR, RF en anti-CCP niet gedekt door de RIZIV-bijdrage (gerekend o.b.v. maximale B-waarde) en de patiëntenbijdrage. Indien de overconsumptie voor ASLO Ab met 70% of meer vermindert, door eliminatie van klinisch niet-verantwoorde ASLO Ab aanvragen, dan kunnen minstens €1133,77 netto laboratoriumkosten/jaar bespaard worden. **WR is duurder dan latex-RF met nefelometrie.** Indien WR wordt afgeschaft, dan kunnen gemiddeld €1392,30 netto laboratoriumkosten/jaar bespaard worden.

Beperkingen op bovenstaande kosten analyse zijn:

- de exclusie van de kostprijs voor de aankoop van analysetoestellen

- een schatting van de arbeidstijd o.b.v. ondervraging van MLT's, zonder chronometreeren
- een arbeidskost van €36,25/u voor MLT's uit Laboratoriumgeneeskunde UZLeuven i.p.v. uit VJZ
- een schatting van de RIZIV-bijdrage o.b.v. de maximale B-waarde, waarbij 75% in rekening wordt gebracht voor de forfait die niet berekend kan worden. Namelijk de forfait op de totale B-waarde van de aanvraag voor ambulanten of de forfaitaire honoraria per verblijfsdag voor gehospitaliseerden.
- een schatting van het aantal aanvragen o.b.v. een korte periode (10 weken)

Opmerking bij berekening in VJZ: In de huidige situatie worden de ASLO test en ASLO controles dagelijks uitgevoerd tijdens de week, met 1.56 x meer controles dan patiëntenstalen. De kost per patiëntenstaal kan voor ASLO met €0.19/test verlaagd worden, indien ASLO controles slechts 1x/week worden uitgevoerd. Dit zou slechts een minimale winst zijn (slechts 2% van de totale prijs/test) die niet opweegt tegen de onzekerheid van een minder robuuste kwaliteitscontrole.

Spiritus et al. Ann Rheum Dis. 2004;63:1169-71:

In laboratoriumgeneeskunde UZ Leuven, is de kostprijs per test met de WR-kit (Serodia) hoger dan de kostprijs per test met latex-RF nefelometrie (Immage), terwijl de laatste methode een kortere turn around time (TAT) biedt. Legende: \* inclusief controles en algemene labo-kosten.

UZL-LAG kostprijs	materiaal en reagentia *	MLT arbeid	TAT
WR-kit (Serodia)	€ 3.03/test	€ 4.71/test voor 2d/7d (€ 11/test indien 5d/7d)	3 à 4d
latex-RF nefelometrie (Immage)	€ 2.42/test	€ 3.82/test voor 5d/7d	<9u

Zie Attachment 3 voor nomenclatuur 2008.

## COMMENTS

---

Singer HS et al. Journal of Psychosomatic Research 2003;55:31-9:

Of GAS een etiologische rol speelt bij Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (**PANDAS**) is slechts een hypothese. Hiervoor bestaat geen evidentie en het onderwerp is nog niet uitgeklaard.

David 2009 Uptodate:

GAS wordt niet beschouwd als een verwekker van **reactieve arthritis**. Reactieve arthritis en spondyloarthritis ontstaan voornamelijk na voorafgaande infectie met enteropathogenen (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium*), *Chlamydia trachomatis* of *Chlamydia pneumoniae*. **Serologische testen zijn specifiek** in populaties waar deze infecties endemisch voorkomen. Voor diagnostische doeleinden zijn trouwens geen internationaal gevalideerde standaard technieken of referentietiters beschikbaar. Indien bij patiënten met symptomatische voorgeschiedenis *Chlamydia* met PCR wordt gedetecteerd en indien enteropathogenen worden gekweekt, is de probabiteit voor het etiologisch agens 90% respectievelijk 70%. De behandeling van reactieve arthritis steunt op NSAID's en eventueel corticosteroiden, onafhankelijk van het etiologisch agens. Antibiotica worden uitzonderlijk toegediend, enkel bij een gedocumenteerde *Chlamydia trachomatis* genito-urinaire infectie. Serologische testen of antigeen sneltesten hebben m.a.w. geen invloed op de therapie bij reactieve arthritis.

## TO DO/ACTIONS

---

- 1) ASLO Ab te verwijderen van het aanvraagformulier in VJZ. Impact op aanvraagpatroon te herevalueren na 1 jaar.
- 2) WR test af te schaffen in VJZ. Latex-RF is waardig alternatief, (eventueel) in combinatie met meer specifieke anti-CCP.
- 3) Communicatie naar artsen in VJZ: voorstel voor elektronische omzendbrief in Attachment 4.

## ATTACHMENTS

---

### Attachment I

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy: A National Clinical Guideline. SIGN Publication Number 34; January 1999.

#### KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS

The definitions of the types of evidence and the grading of recommendations used in this guideline originate from the US Agency for Health Care Policy and Research<sup>1</sup> and are set out in the following tables.

#### STATEMENTS OF EVIDENCE

<i>Ia</i>	Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.
<i>Ib</i>	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.
<i>IIa</i>	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.
<i>IIb</i>	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
<i>III</i>	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.
<i>IV</i>	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities.

#### GRADES OF RECOMMENDATIONS

<b>A</b>	Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels <i>Ia, Ib</i> )
<b>B</b>	Requires the availability of well conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation. (Evidence levels <i>IIa, IIb, III</i> )
<b>C</b>	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level <i>IV</i> )

#### GOOD PRACTICE POINTS

<input checked="" type="checkbox"/>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
-------------------------------------	---

Attachment 2

Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet. 2005 Jul 9-15;366(9480):155-68. Review.

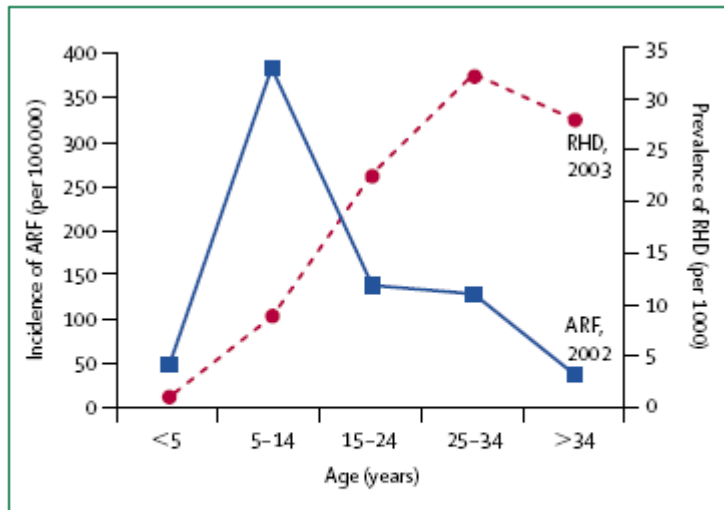


Figure 1: Incidence of ARF in 2002 and prevalence of RHD in 2003 by age in Aboriginal Australians from the top end of the Northern Territory (personal communication, Top End RHD Control Program, Department of Health and Community Services, Darwin, Australia)

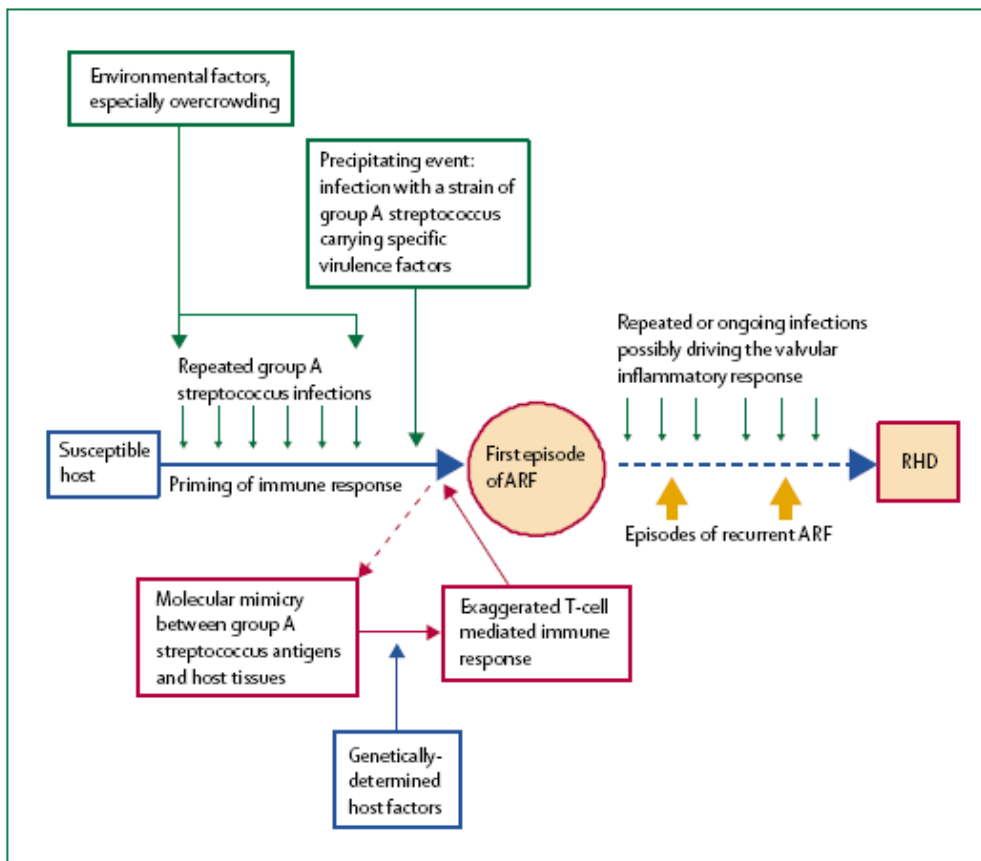


Figure 2: Pathogenetic pathway for ARF and RHD

**Panel: Diagnosis of ARF<sup>8,115</sup>**

**Jones criteria (1992)<sup>115</sup>**

Two major or one major and two minor manifestations must be present, plus evidence of antecedent group A streptococcus infection

Chorea and indolent carditis do not require evidence of antecedent group A streptococcus infection

Recurrent episode requires only one major or several minor manifestations, plus evidence of antecedent group A streptococcus infection

*Major manifestations*

Carditis

Polyarthritits

Chorea

Erythema marginatum

Subcutaneous nodules

*Minor manifestations*

Arthralgia

Fever

Raised erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein concentrations

Prolonged PR interval on electrocardiogram

**Evidence of antecedent group A streptococcus infection**

Positive throat culture or rapid antigen test for group A streptococcus

Raised or rising streptococcal antibody titre

**WHO criteria (2002–03)<sup>8</sup>**

Chorea and indolent carditis do not require evidence of antecedent group A streptococcus infection

*First episode*

As per Jones criteria<sup>115</sup>

*Recurrent episode*

In a patient without established RHD: as per first episode

In a patient with established RHD: requires two minor manifestations, plus evidence of antecedent group A streptococcus infection. Evidence of antecedent group A streptococcus infection as per Jones criteria, but with addition of recent scarlet fever

### Attachment 3

#### Nomenclatuur 2008:

De vetgedrukte nomenclatuurnummers worden in VJZ toegepast.

B80	Antistreptolysines, opsporen van	<b>551073</b> -551084	A € 0.59 SO € 2.36	M-I/C-325,326
B50	Waalser-Rose op plaatje	124530-124541	A € 0.37 SO € 1.48	M-I
		<b>128531</b> -128542	A € 0.37 SO € 1.48	M-I/C-109
B50	Latextest	124515-124526	A € 0.37 SO € 1.48	M-I
		128516-128520	A € 0.37 SO € 1.48	M-I/C-109
B100	Reumafactor, kwantitatieve bepaling met verschillende technieken en gebruik makend van immunoglobulinen van verschillende species, per techniek (maximum 2)			
		<b>556113</b> -556124	A € 0.74 SO € 2.95	M-2/C-109
'B400'	Anti-CCP kent geen terugbetaling. VJZ: 'pseudo-nomenclatuurnr' voor aanrekening aan patiënt € 10			

Cumulregels 109: [128516-128520 en **128531**-128542] & [**556113**-556124] *Latextest, Rheumafactor*

325: [**551073**-551084 en 551110-551121] *ASL, DNase B*

326: *Serologie bacteriën [551014-551025, 551036-551040, 551051-551062, **551073**-551084, 551095-551106, 551110-551121, 551132-551143, 551294-551305, 551876-551880, 552716-552720, 552731-552742] maximaal vijf nummers, sommige nummers mogen meermaals aangerekend worden (zoveel maal als er verschillende antigenen worden gebruikt) zonder het totaal van vijf te overschrijden.*

Attachment 4

Voorstel voor elektronische omzendbrief:

Dienst klinisch laboratorium



Virga Jesseziekenhuis

Hasselt, ..... 2009

Geachte dokter,

Betreft: schrappen van Antistreptolysine O en Waaler-Rose test op 'aanvraagformulier standaard'.

De evidentie voor het aanvragen van **Antistreptolysine O** werd nagegaan met een critically appraised topic. Antistreptolysine O heeft enkel een klinische meerwaarde in een pediatrische populatie met verdenking van acute rheumatic fever, maar kent geen evidentie voor ongecompliceerde faryngitis. Bij volwassenen werd geen evidentie gevonden voor de detectie van Antistreptolysine O. Daarom zal het 'aanvraagformulier standaard' vereenvoudigd worden door Antistreptolysine O niet meer te vermelden in rij met de reumatologische markers. U kunt nog altijd Antistreptolysine O schriftelijk aanvragen in het vakje 'speciale aanvragen'.

Als alternatief voor de **Waalser-Rose test** biedt het laboratorium een meer gevoelige IgM-rheumafactor test aan, die te vinden is op het 'aanvraagformulier standaard' onder 'niet-infectieuze serologie'.

Meer informatie krijgt u tijdens de voordracht van de critically appraised topic 'Rheumatologie: Zijn antistreptolysine O antilichamen & Waaler-Rose obsoleet?', gepresenteerd door assistent klinische biologie Nathalie De Vos. U bent van harte welkom op **15 juni 2009 in vergaderzaal I om 12u15.**

Met vriendelijke groeten,

.....