

Lab'propos



Volume 32

Januari 2025

Dienst Laboratoriumgeneeskunde AZ Sint-Jan

Campus Sint-Jan

In dit nummer:

Intro & kort nieuws	p.1
Bèta-D-glucan bepaling	p.2-3
Lipidemie fenotypering	p.3-5
Overzicht wijzigingen	p.6

Intro

In deze editie informeren we u over onze nieuwe in-huis Bèta-D-glucan bepaling en brengen we een bijdrage over een data gebaseerd algoritme voor lipidemie fenotypering. Traditiegetrouw bieden we ook een overzicht van alle recente wijzigingen.

Kort nieuws

- In november vond een toezichts- en uitbereidingsaudit plaats door BELAC volgens de ISO 15189:2022 norm. De bepalingen van chloriden, amylase, lipase, bicarbonaat, transferrine, koper en zink in bloed werden daarbij toegevoegd aan de scope onder 379-MED.
- Sinds 12 december zijn digitale bij-aanvragen via cyberlab mogelijk. In deze eerste fase blijft dit beperkt tot de analyses die op het tabblad "AZ-Routine" staan. Volgende maximale tijdspanne tussen staalafname en bij-aanvragen werden vastgelegd:
 - Algemene hematologie maximaal 23u
 - Routine stolling maximaal 3u
 - Chemie maximaal 48u

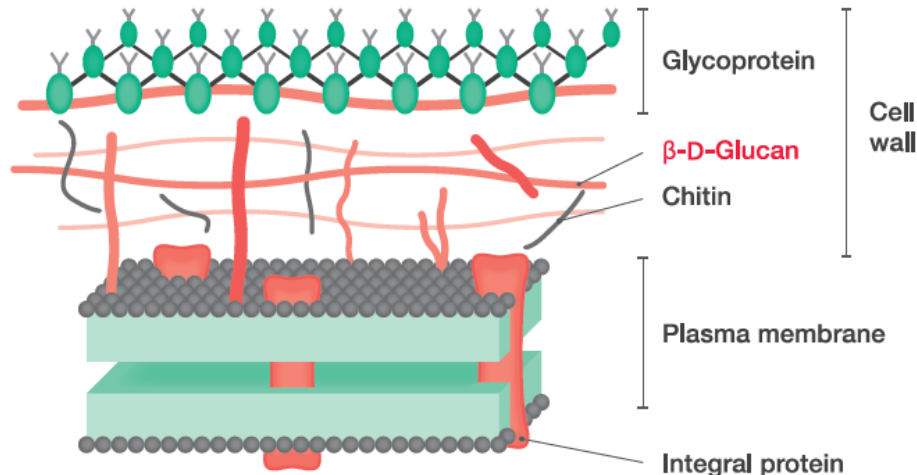
Indien een bij-aanvraag gebeurt buiten deze tijdspannes, verschijnt een automatische pop-up dat de analyse niet kan uitgevoerd worden. Indien een bij-aanvraag gebeurt op een staaltype dat reeds is afgenomen, worden de analyses automatisch toegevoegd en uitgevoerd. Indien een bij-aanvraag gebeurt op een staaltype dat niet werd afgenomen, wordt de analyse geantwoord met "Geen resultaat, staal niet afgenomen."

**We wensen u een gelukkig, gezond
en fantastisch 2025.**



Bèta-D-glucan bepaling

Sinds november 2024 kan de bèta-D-glucanbepaling (BDG) in huis gebeuren voor de in vitro diagnostiek van invasieve fungale infecties. In de meeste pathogene fungi is (1→3)- β -D-glucan een integrale component van de celwand, met uitzondering van *Cryptococci* en *Mucorales*.



(1→3)- β -D-glucan wordt kwantitatief bepaald in serum of plasma door middel van een kinetische turbidimetrische meetmethode. Europese en nationale medische richtlijnen bevelen de diagnostische testing aan, oa. in onderstaande omstandigheden:

- ◆ ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) voor de diagnose van *Pneumocystis pneumonia* (Alanio et al. J Antimicrob Chemother 2016)
 - β -D-Glucan detectie in serum als ondersteunende diagnostiek
 - Exclusie van PJP met een negatief testresultaat (erg hoge NPV) !!
- ◆ ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) (Cuenca-Estrella et al. Clin Microbiol Infect 2012)
 - β -D-Glucan is aanbevolen voor candidemia
 - Seriële detectie (2x/week) in volwassenen nuttig om infectie uit te sluiten (risico op contaminatie)
- ◆ ESCMID-ECMM-ERS (European Confederation of Medical Mycology – European Respiratory Society) over *Aspergillus* (Ullmann et al. Clin Microbiol Infect 2018)
 - Een beperkte rol is weggelegd voor de exclusieve BDG testing in de diagnostiek van invasieve Aspergillose
 - Combinatie met Galactomannan (GM) of PCR verhoogt de gevoeligheid significant
- ◆ Strategie voor de detectie van influenza- of COVID-19 geassocieerde pulmonaire Aspergillosis (IAPA of CAPA) (White et al. Clin Infect Dis 2020)
 - Serum β -D-Glucan test is een aanbevolen minimum eis (non-invasief)
 - Dient gecombineerd met GM en PCR

Bèta-D-glucan bepaling (vervolg)

Klinisch-diagnostische performantie van de BDG test:

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Invasive aspergillosis	80.0 % (32 / 40)	97.3 % (182 / 187)	86.5 % (32 / 37)	95.8 % (182 / 190)
Candidiasis	98.7 % (77 / 78)	97.3 % (182 / 187)	93.9 % (77 / 82)	99.5 % (182 / 183)
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	94.1 % (16 / 17)	97.3 % (182 / 187)	76.2 % (16 / 21)	99.5 % (182 / 183)

De Carolis et al. PLoS One 2020 Jul 29; 15(7)

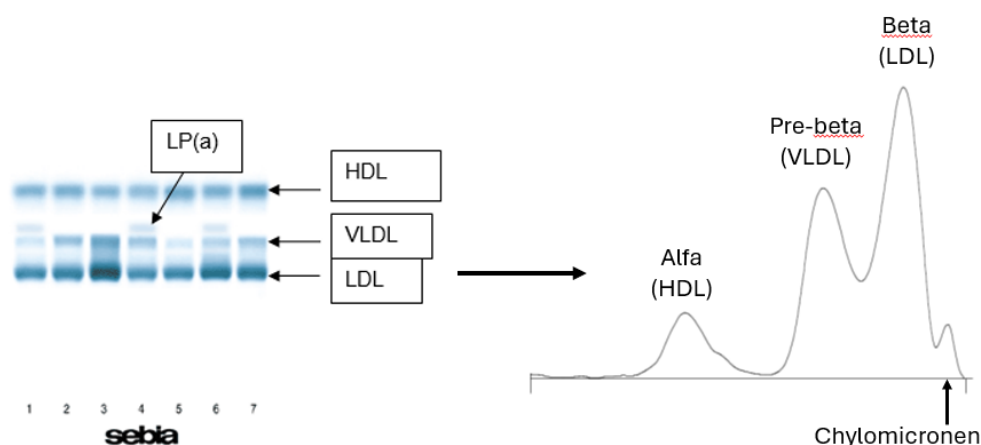
Based on cutoff value 7 pg/mL

Voornamelijk de hoge NPV, naast de overige performantie-parameters, maakt dat BDG in de dagelijkse kliniek kan gebruikt als nuttige panfungale marker, ter uitsluiting van infecties.

Voor bijkomende inlichtingen kan u terecht bij dr. M. Reynders

Data gebaseerd algoritme voor lipidemie fenotypering

Vanaf januari 2025 wordt de klassieke lipoproteïnen-elektroforese ("lipidogram") vervangen door een data-gebaseerd algoritme voor fenotypische classificatie van hyperlipidemie.



Figuur: agarose gel-elektroforese gevolgd door densitometrische scan voor semikwantitatieve bepaling van het lipidogram.

Data gebaseerd algoritme voor lipidemie fenotypering (vervolg)

Het algoritme werd ontwikkeld door Dr. Sampson en collega's van het National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (NIH), USA (1). De inputdata voor het algoritme bevatten standaard lipidentesten van triglyceriden, totaal cholesterol, HDL cholesterol (HDL-C) en non-HDL-C die het lipidenfenotype zullen genereren volgens de klassieke Fredrickson classificatie (1). Om de classificatie te verfijnen hebben we het Sampson-NIH algoritme aangepast en ook apolipoproteïne B (apoB) data opgenomen volgens gepubliceerde criteria:

- Toevoegen van apoB voor beter onderscheid tussen Type I en Type V chylomicronemie (2).
- Toevoegen van non-HDL-C/apoB ratio voor screening naar Type III dysbetalipoproteïnemie (3).
- Non-HDL-C criterium toegevoegd voor differentiatie tussen normolipidemie en hypobetalipoproteïnemie (LDL-C <40 mg/dL) (4).

De resultaten van het algoritme werden vergeleken met die verkregen met behulp van de in-huis agarose gel-elektroforese (Sebia Hydrasys Lipogel®), in een retrospectieve verificatiestudie met data van 217 niet-gehospitaliseerde volwassenen waarbij een lipidogram werd aangevraagd in standard-of-care, en met goedkeuring van de Ethische Commissie AZ Sint-Jan Brugge (EC nr. 3354). De concordantie tussen de twee classificatiemethoden werd geëvalueerd met behulp van Cohen's Kappa-statistiek. Er werd een Kappa-waarde van 0,822 (95%CI 0,757-0,888) verkregen, wat overeenkomt met een 'bijna perfecte' overeenkomst (gedefinieerd als Kappa 0,81-0,99).

De ontwikkeling en validatie van dit aangepaste algoritme werd bekroond met de jaarlijkse wetenschappelijke prijs van de Royal Belgian Society of Laboratory Medicine (RBSLM), ontvangen door onze ASO Stijn De Koninck na presentatie op het RBSLM Symposium 14-15 november 2024.

Interpretatie:

Lipidenfenotype	Lipoproteïnen	Biochemie	Relatieve frequentie
Hypobetalipoproteïnemie	↓↓ Beta (LDL)	LDL-C <40 mg/dL	<1%
Type I Chylomicronemie	↑↑ Chylomicronen	TG >880 mg/dL (10 mmol/L) ApoB <0.75 g/L	<1%
Type IIa Hypercholesterolemie (vb. FH)	↑↑ Beta (LDL)	LDL-C >190 mg/dL	10%
Type IIb Gecombineerde hyperlipidemie	↑↑ Beta (LDL) ↑ Pre-beta (VLDL)	TG >175 mg/dL (2 mmol/L) Non-HDL-C >220 mg/dL ApoB >1.2 g/L	40%
Type III Dysbetalipoproteïnemie	'Broad beta' (VLDL remnants)	TG >175 mg/dL (2 mmol/L) Non-HDL-C >220 mg/dL Non-HDL-C/apoB ratio >5	<1%
Type IV Hypertriglyceridemie	↑↑ Pre-beta (VLDL)	TG >175 mg/dL (2 mmol/L) Non-HDL-C <220 mg/dL	45%
Type V Gemengde hyperlipidemie	↑↑ Chylomicronen ↑↑ Pre-beta (VLDL)	TG >880 mg/dL (10 mmol/L) ApoB >0.75 g/L	5%

Toelichting afkortingen bij deze tabel. TG: triglyceriden; LDL-C: LDL cholesterol; FH: Familiale Hypercholesterolemie; Non-HDL-C: non-HDL cholesterol (berekend als totaal – HDL cholesterol)

Data gebaseerd algoritme voor lipidemie fenotypering (vervolg)

Beperkingen:

- De Fredrickson classificatie (1967) dateert van het pre-genomische tijdperk en is nu obsoleet. De meeste dyslipidemieën (90%) hebben een polygenetische basis van veel laagrisico varianten in een groot aantal genen, waarbij een secundaire factor (vb. obesitas, diabetes, chronische nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, hypothyroïdie, corticosteroiden, alcoholisme) de variabele fenotypische expressie veroorzaakt.
- Primaire, monogenische oorzaken zoals Familiale Hypercholesterolemie (FH) (Type IIa), Familiale Hyperchylomicronemie of lipoproteïne lipase (LPL) deficiëntie (Type I), ... moeten steeds bevestigd worden door genetische testen.
- Type III resultaat zal in het lab steeds proactief worden geconfirmeerd door het lipidogram (elektroforese). Indien de 'broad beta' fractie effectief aanwezig is, dan moet de diagnose Familiale Dysbetalipoproteïnemie steeds bevestigd worden door apoE genotypering (apoE2/E2 homozygoot).
- Discordanties (5%) werden vastgesteld in de validatiestudie, vnl. door overlap tussen de hypertriglyceridemische fenotypes IV en V. Dit heeft geen impact op het cardiovasculaire risicomanagement van de patiënt. Beide types zijn geassocieerd met matig atherosclerotisch risico en hebben gemeenschappelijke polygenetische basis en secundaire triggers.
- Bij ernstige hypertriglyceridemie >880 mg/dL (10 mmol/L) zal ook nog steeds het lipidogram (elektroforese) worden uitgevoerd ter bevestiging van chylomicronemie en differentiatie Type I vs. Type V. Beide fenotypes betekenen een hoog risico voor acute pancreatitis, daarenboven is Type V tevens geassocieerd met atherosclerose.
- Abnormaal lipoproteïne-X (Lp-X) kan niet worden opgespoord met het algoritme. Bij verdachte casus van Lp-X in geval van extreme hypercholesterolemie >1000 mg/dL en primaire biliaire cirrose of cholestase zal in het lab steeds een lipidogram (elektroforese) worden uitgevoerd.
- Familiale Hypoalfalipoproteïnemie (HDL-C <10 mg/dL) kan niet worden aangetoond met het algoritme. De diagnose kan bevestigd worden door laag apoA1 $<0,1$ g/L. Abetalipoproteïnemie (ondetecteerbaar LDL-C) kan bevestigd worden door apoB $<0,1$ g/L.
- De genetische risicofactor Lp(a) kan niet worden opgespoord met het algoritme. Het is aanbevolen om Lp(a) minstens één keer in het leven te kwantificeren, vooral bij een patiënt met familiaal voorkomen van vroegtijdige cardio- of cerebrovasculaire accidenten (man <55 jaar, vrouw <60 jaar) of aortaklepstenose, om het aangeboren risico mee in te schatten of uit te sluiten. Rule-in: Lp(a) >125 nmol/L; rule-out: Lp(a) <75 nmol/L (5). Lp(a) immunoassay is beschikbaar in het lab (Optilite immunoturbidimeter van The Binding Site).

Behoudens deze gevallen kan het algoritme veilig en kosteloos het tijdrovende en obsoleete lipidogram vervangen bij 95% van de patiënten. Er wordt voor de data-gebaseerde fenotypering geen bijkomende kost aangerekend bovenop die van de standaard lipiden en apoB volgens RIZIV nomenclatuur. Nuchtere bloedafname is aanbevolen.

Referenties:

1. Sampson M et al. A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. *Lipids Health & Disease* 2021;20:170.
2. Sniderman A et al. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nature Rev Endocrinol* 2010;6:335-346.
3. Boot CS et al. Evaluation of the non-HDL-cholesterol to apolipoprotein B ratio as screening test for dysbetalipoproteinemia. *Clinical Chemistry* 2019;65:313-320.
4. Hegele RA et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8: 50-67.
5. Kronenberg F et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925-46.

Voor bijkomende inlichtingen kan u terecht bij dr. M. Langlois

Dienst laboratoriumgeneeskunde, AZ Sint-Jan Brugge
campus Sint Jan T: 050/45 99 00

Overzicht wijzigingen

Test	Rubriek	
Bèta-D-glucan	Toestel & Methode <i>November 2024</i>	Turbidimetrische bepaling op Limusave
Intrinsic factor antistoffen	Toestel & Methode <i>Vanaf 13/01/2025</i>	FEIA op IC250 in huis bepaling (voorheen UZ Leuven, identieke methode)
C-reactief proteïne	Methode <i>November 2024</i>	Nieuwe generatie reagentia (RCRP rev.2)
Gamma-GT	Methode <i>November 2024</i>	Nieuwe generatie reagentia (GGT_2 rev.1)
Totaal eiwit	Methode <i>November 2024</i>	Nieuwe generatie reagentia (TP_2 rev.3)
Chloriden, amylase, lipase, bicarbonaat, transferrine, koper en zink	Accreditaite <i>November 2024</i>	toegevoegd aan de scope onder 379-MED
Aspergillus niger precipitines	Geschrapt <i>Vanaf 11 december 2024</i>	Stopzetting door uitvoerend centrum UZ Brussel. Er zijn geen andere Belgische centra deze test aanbieden.

Overzicht actuele papieren aanvraagformulieren:

Algemene aanvraagbrief voor laboratoriumtesten	STJALG-35	2024-november
Aanvraagbrief voor microbiologische diagnostiek	STJMIC-28	2024-november
Aanvraagbrief voor metabole aandoeningen	STJMETABOOL12	2024-november
Aanvraagbrief voor inf.serologie en moleculaire microbiologie	STJSER-33	2024-november
Aanvraagbrief voor toxicologie en TDM	STJTOX-19	2024-oktober
Aanvraagbrief voor speciale hematologie	STJMOB-21	2024-oktober