

SYNTHESE

DIAGNOSTISCHE IMMUUNHISTOCHEMIE EN ELEKTRONENMICROSCOPIE IN BELGIË



SYNTHESE

DIAGNOSTISCHE IMMUUNHISTOCHEMIE EN ELEKTRONENMICROSCOPIE IN BELGIË

LORENA SAN MIGUEL, CHRISTOPHE DE MEESTER, ELENA COSTA, CLAUDIA SCHÖNBORN



■ VOORWOORD

Immunohistochemische testen en elektronenmicroscopie zijn diagnostische testen die beide gebruik maken van weefselfragmenten, zoals een biopsie, om de aanwezigheid van bepaalde eiwitten, de structuur of functie van dat weefsel te karakteriseren.

Immunohistochemische testen worden gebruikt om specifieke eiwitten of antigenen in weefsel te visualiseren en detecteren. Toepassingen zijn onder andere het diagnosticeren van auto-immuunaandoeningen of typering van kankerweefsel. De testresultaten hebben diagnostische, prognostische en therapeutische implicaties.

Een elektronenmicroscopie bestaat uit electromagnetische lenzen om weefsel tot 2 miljoen keer te vergroten en zo tot op (sub)cellulair niveau beelden te maken. Zo kan elektronenmicroscopie gebruikt worden om abnormaliteiten ter hoogte van het glomerulaire basaalmembraan vast te stellen of afwijkingen van het spierweefsel.

Het RIZIV vroeg aan het KCE om het gebruik van deze testen te evalueren, enerzijds omdat het volume van deze testen in de voorbije jaren sterk gestegen is maar anderzijds ook omdat er aanwijzingen waren voor variatie in de toepassing van deze testen tussen ziekenhuizen en laboratoria.

Uit onze analyses blijkt dat immunohistochemische testen het meest gebruikt worden op gastro-intestinale biopsieën; de meest uitgevoerde testen zijn dan ook deze voor *Helicobacter pylori* en CD3 (deze wordt onder andere gebruikt voor de diagnose van coeliakie). Hoewel het aantal immunohistochemische testen over de hele lijn gestegen is, is de stijging het grootst in laboratoria die niet verbonden zijn aan een ziekenhuis en werden ze vooral aangevraagd door gastro-enterologen, gynaecologen en dermatologen. Voor elektronenmicroscopie zijn de meest voorkomende diagnoses glomerulopathie, het Ehlers-Danlos syndroom en primaire ciliaire dyskinesie.

Echter, administratieve data laten niet toe om te oordelen of het gebruik van deze testen al dan niet gepast is omdat de precieze indicatie voor de testen in deze data ontbreekt. Zo wordt in de internationale literatuur aangeraden om enkel een immunohistochemische test uit te voeren voor coeliakie bij patiënten met symptomen passend bij coeliakie en een positieve bloedtest. Of dit in de praktijk ook zo wordt toegepast, kan uit de beschikbare data niet worden afgeleid. Het is dus belangrijk om voor vragen naar gepast gebruik of de redenen voor een sterke stijging in het aantal testen naar ander onderzoeksmethoden te grijpen, zoals het uitvoeren van audits. Uit ons onderzoek blijkt echter ook dat België op dit moment geen richtlijn van sterke kwaliteit heeft, wat mogelijk de variatie tussen zorgverstrekkers kan verklaren. Idealiter wordt een dergelijke richtlijn eerst ontwikkeld voor men het gepaste gebruik van deze testen kan evalueren met een audit.

Christophe JANSSENS
Adjunct Algemeen Directeur

Ann VAN DEN BRUEL
Algemeen Directeur



■ **SYNTHESE**

INHOUDSOPGAVE

■	VOORWOORD	1
■	SYNTHESE	2
1.	INLEIDING	4
1.1.	IMMUUNHISTOCHEMIE EN ELEKTRONENMICROSCOPIE	4
1.1.1.	Immuunhistochemie	4
1.1.2.	Elektronenmicroscopie	5
1.2.	DOELSTELLINGEN VAN DEZE STUDIE	5
1.3.	METHODOLOGIE	6
2.	GEBRUIK VAN IHC-KLEURINGEN	7
2.1.	ALGEMENE EVOLUTIE VAN HET GEBRUIK VAN IHC DOORHEEN DE TIJD	7
2.1.1.	Evolutie van het aantal kleuringen	7
2.1.2.	Soorten laboratoria en voorschrijvers	10
2.2.	INDICATIES VOOR IHC-KLEURINGEN	11
2.3.	ENQUÊTE BIJ BELGISCHE LABORATORIA	14
2.3.1.	Aantal uitgevoerde en terugbetaalde IHC- kleuringen	14
2.3.2.	Belangrijkste indicaties	15
2.3.3.	Richtlijnen die werden vermeld om IHC-kleuringen te rechtvaardigen	16
2.4.	LITERATUURSTUDIE	16
3.	FOCUS OP DE DIAGNOSE VAN <i>HELICOBACTER PYLORI</i> EN COELIAKIE	17
3.1.	DIAGNOSE VAN <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	17
3.1.1.	Analyse van de rapporten van pathologielaboratoria	17
3.1.2.	Analyse van de administratieve gegevens	19



3.1.3.	Enquête bij Belgische laboratoria	20
3.1.4.	Literatuuronderzoek	20
3.2.	DIAGNOSE VAN COELIAKIE	21
3.2.1.	Gegevensanalyse	21
3.2.2.	Enquête bij Belgische laboratoria	21
3.2.3.	Literatuuroverzicht.....	22
4.	GEBRUIK VAN ELEKTRONENMICROSCOPIE.....	22
4.1.	ANALYSE VAN DE ADMINISTRATIEVE GEGEVENS	22
4.2.	ENQUÊTE BIJ BELGISCHE LABORATORIA.....	25
4.3.	LITERATUURONDERZOEK	25
4.3.1.	Nierziekten en transplantaties.....	25
4.3.2.	Primaire ciliaire dyskinesie.....	25
4.3.3.	Ehlers-Danlos-syndroom.....	25
4.3.4.	Myopathieën en neuromusculaire ziekten	26
5.	CONCLUSIE	26
5.1.	OVER IHC-KLEURINGEN.....	26
5.2.	OVER ELEKTRONENMICROSCOPIE	28
■	AANBEVELINGEN	29

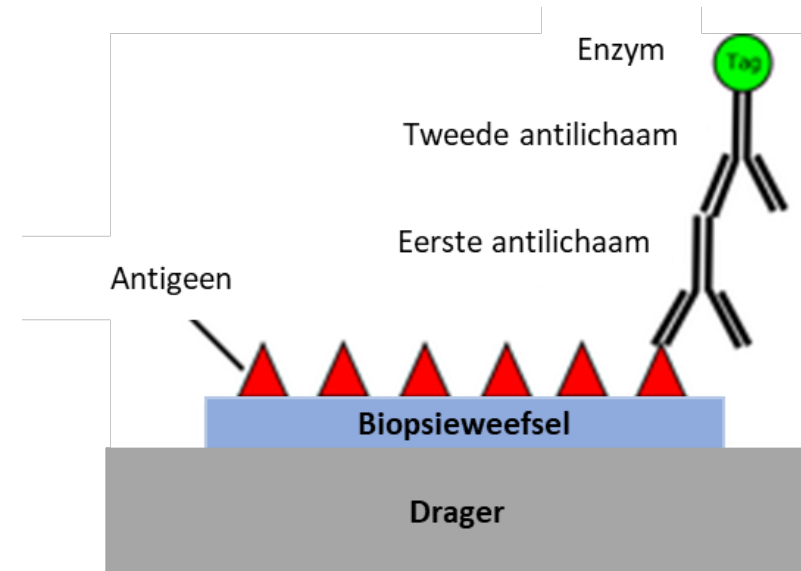
1. INLEIDING

1.1. Immuunhistochemie en elektronenmicroscopie

1.1.1. Immuunhistochemie

Immuunhistochemie (IHC) is een techniek voor weefselonderzoek waarmee specifieke eiwitten in een weefselstaal worden opgespoord. IHC is gebaseerd op **antigeen/antilichaam complementariteit** – immers elk eiwit kan worden beschouwd door het afweersysteem als een antigeen en het lichaam kan aldus een antilichaam maken om het te bestrijden. Het weefsel (meestal **biopsie**) wordt in het labo eerst gefixeerd in formaline, vervolgens ingebed in paraffine en geprepareerd op een objectglaasje voor microscopisch onderzoek. Het biopsieweefsel wordt dan blootgesteld aan het antilichaam dat zich bindt met het eiwit (antigeen) onder studie. Het antilichaam-antigeen paar dat zo gevormd wordt, kan vervolgens zichtbaar gemaakt worden met een aantal technieken. Meestal wordt een tweede antilichaam gekoppeld aan een enzym dat een chemische reactie veroorzaakt die een bepaalde kleur doet ontstaan (Figuur 1). Het weefsel wordt dan **onder een microscoop** onderzocht om de aanwezigheid van het eiwit te bepalen en te kwantificeren. Er kunnen verschillende ‘IHC-kleuringen’ worden uitgevoerd op hetzelfde staal.

Figuur 1 – Principe van IHC- kleuringen



De techniek wordt veel gebruikt in pathologielaboratoria. Ze is onmisbaar geworden voor de diagnose van veel aandoeningen, en kan ook nuttige informatie verschaffen voor prognose en behandeling.



1.1.2. Elektronenmicroscopie

Elektronenmicroscopie (EM) is een andere techniek voor weefselonderzoek waarbij de klassieke microscoop (een 'optische' microscoop met glazen lenzen die een bundel zichtbaar licht scherpstellen) wordt vervangen door een **microscoop met elektromagnetische lenzen**, die een bundel elektronen scherpstellen. De elektronenmicroscoop zorgt voor een veel krachtigere vergroting dan de optische microscoop (tot 2 miljoen keer, tegenover ongeveer 2000 keer). Hij levert beelden met hoge resolutie van **de ultrastructuur (of architectuur) van weefsels en cellen**. Het niveau van detail is veel fijner dan bij de traditionele optische microscoop.

Elektronenmicroscopie wordt vaak gebruikt bij onderzoek, maar ook voor klinische toepassingen, bv. voor het diagnosticeren van nier-, spier- of andere ziekten.

1.2. Doelstellingen van deze studie

We voerden deze studie uit op vraag van de Dienst voor Geneeskundige Evaluatie en Controle (DGEC) van het RIZIV, die tot taak heeft verspilling van middelen op te sporen en voorstellen te formuleren voor meer efficiëntie in de gezondheidszorg.

In een recente evaluatie van de sector anatomopathologie bekeek de DGEC verschillende soorten histologische onderzoeken, zoals IHC-kleuringen en elektronenmicroscopie van naderbij. Het totale RIZIV-budget voor deze onderzoeken bedroeg in 2019 ongeveer 35,4 miljoen euro. De DGEC stelde ook grote praktijkverschillen tussen ziekenhuizen vast, wat kan wijzen op een suboptimaal gebruik.

Aan het KCE werd daarom gevraagd om te onderzoeken wanneer en waarom deze onderzoeken in België worden uitgevoerd, en om de relevantie ervan na te gaan op basis van internationale richtlijnen. De bedoeling was om tot een onafhankelijke referentie te komen, waarop de Technisch Medische Raad van het RIZIV zijn beslissingen over mogelijke wijzigingen aan de nomenclatuur zou kunnen baseren. Deze histologische onderzoeken hebben wel het bijzondere kenmerk dat ze een 'dubbel voorschrift' vereisen: enerzijds van de arts-specialist die een biopsie aanvraagt om de aandoening van de patiënt te begrijpen, en anderzijds door

de anatoom-patholoog die bepaalt welk onderzoek het beste de vraag van de clinicus kan beantwoorden (en die het initiatief tot bijkomende onderzoeken moet nemen op basis van de eerste resultaten en observaties).

Omwillen van de efficiëntie beslisten we om **diagnostische IHC-kleuringen** (zie Tekstkader 1) (die het grootste deel van het budget vertegenwoordigen) en **elektronenmicroscopie** (dat minder wordt gebruikt, maar waarvoor de kosten per analyse relatief hoog zijn) te onderzoeken.

Tekstkader 1 – Diagnostische IHC- kleuringen

Er is een verschil tussen diagnostische en farmaco-predictieve IHC-kleuringen. Deze laatsten worden vooral gebruikt om oncologische behandelingen op punt te stellen, en ze maken maar een klein deel uit van alle IHC-kleuringen (ongeveer 5% in 2019). Bovendien heeft het Belgisch Kankercentrum (Sciensano) er onlangs algoritmes voor gepubliceerd. Daarom was het niet nodig om ze op te nemen in onze studie. Deze gaat dus enkel over IHC-kleuringen voor diagnostische doeleinden. In de rest van deze synthese noemen we ze kortweg 'IHC-kleuringen'.

IHC-kleuringen worden sinds 1 april 1985 terugbetaald door het RIZIV onder een specifieke nomenclatuurcode. Deze code kan maximaal 4 keer per staal gebruikt worden, voor 4 verschillende kleuringen. Vanaf 1 april 2021 werd het aantal terugbetaalde kleuringen echter uitgebreid tot 8 voor bepaalde indicaties (oncologisch en niet-oncologisch).



WE HEBBEN DE VOLGENDE ONDERZOEKSVRAGEN TRACHTEN TE BEANTWOORDEN:

Vraag 1: In welke omstandigheden en voor welke (belangrijkste) indicaties worden diagnostische IHC-kleuringen en EM-onderzoeken uitgevoerd in België?

Vraag 2: Wat is het bewijs voor de effectiviteit van diagnostische IHC-kleuringen en EM-onderzoeken voor de meest voorkomende indicaties die als antwoord op de eerste vraag werden geïdentificeerd?

Een onderzoek naar de kostprijs van deze onderzoeken viel buiten het bereik van deze studie. Toch vermelden we enkele cijfers over de uitgaven, om de context te schetsen.

1.3. Methodologie

Om deze twee onderzoeksvragen te beantwoorden, pasten we de volgende methoden toe:

- Een **analyse van administratieve gegevens**:
 - Geaggregeerde gegevens per jaar over de terugbetaalde zorgprestaties voor alle RIZIV-facturatiecodes van 2012 tot 2021. Zij geven de werkelijke jaarlijkse uitgaven door de verplichte ziekteverzekering en het aantal terugbetaalde zorgprestaties weer;
 - Een representatieve steekproef van rapporten van pathologielaboratoria uit 2019 (opgevraagd, verzameld en geanonimiseerd door het RIZIV, en gedeeld met het KCE voor deze

studie) over IHC-kleuringen. We gebruikten deze om hun meest voorkomende indicaties te identificeren;

- Rapporten van alle pathologielaboratoria uit 2019 (opgevraagd, verzameld en geanonimiseerd door het RIZIV, en gedeeld met het KCE voor deze studie) over ME-onderzoeken. We gebruikten deze om hun meest voorkomende indicaties te identificeren;
- Gegevens uit de permanente steekproef van het Intermutualistisch agentschap (PS-gegevens)^a, om algemene trends in IHC-kleuringen te onderzoeken en een aantal van de indicaties grondiger te analyseren. Gegevens over het gebruik van EM hebben we niet geëxtraheerd omdat deze techniek minder vaak wordt gebruikt en het niet mogelijk is om de representativiteit ervan in de PS-gegevens vast te stellen.
- Een **enquête bij alle Belgische pathologielaboratoria** om de meest voorkomende indicaties te bevestigen waarvoor IHC- kleuringen of ME-onderzoeken worden uitgevoerd, en om de klinische redenering achter de keuze voor deze technieken te begrijpen.
- Een **literatuurstudie** om het gebruik in België te vergelijken met de internationale richtlijnen. We beperkten ons tot reviews (systematisch en niet-systematisch) en klinische richtlijnen, en richtten ons op de belangrijkste indicaties voor IHC-kleuringen en ME-onderzoeken uit onze analyse van de Belgische administratieve gegevens.

^a De Permanente Steekproef (PS) van het Intermutualistisch agentschap (<https://metadata.ima-aim.be/nl/app/bdds/PS>) verzamelt geanonimiseerde terugbetalingsgegevens (raadplegingen, geneesmiddelen, bijkomende onderzoeken, enz.) van meer dan 300.000 Belgen die willekeurig uit de bevolking werden geselecteerd om een representatieve steekproef van de nationale bevolking te vormen. De PS is longitudinaal en de gegevens gaan terug tot 2002.



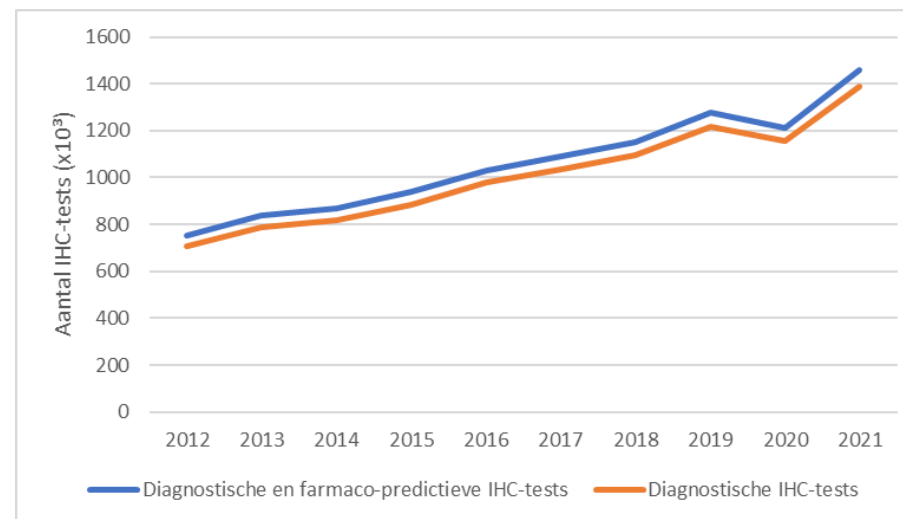
2. GEBRUIK VAN IHC-KLEURINGEN

2.1. Algemene evolutie van het gebruik van IHC doorheen de tijd

2.1.1. Evolutie van het aantal kleuringen

Zoals blijkt uit Figuur 2 **steeg het gebruik van IHC** tussen 2012 en 2021, van 752.900 tests in 2012 naar 1.278.460 in 2019 (Diagnostische en farmaco-predictieve IHC-kleuringen). Dit komt neer op een toename van 69,8%. Na een lichte daling in het COVID-jaar 2020, stijgen de cijfers weer in 2021 tot 1.459.960 IHC-kleuringen. Deze toename is zowel te danken aan de toename van het **aantal bipten waarop IHC-kleuringen wordt uitgevoerd** als aan de toename van het **gemiddelde aantal IHC-kleuringen per biopsie^b**.

Figuur 2 – Evolutie van het aantal IHC- kleuringen tussen 2012 en 2021 (PS-gegevens)

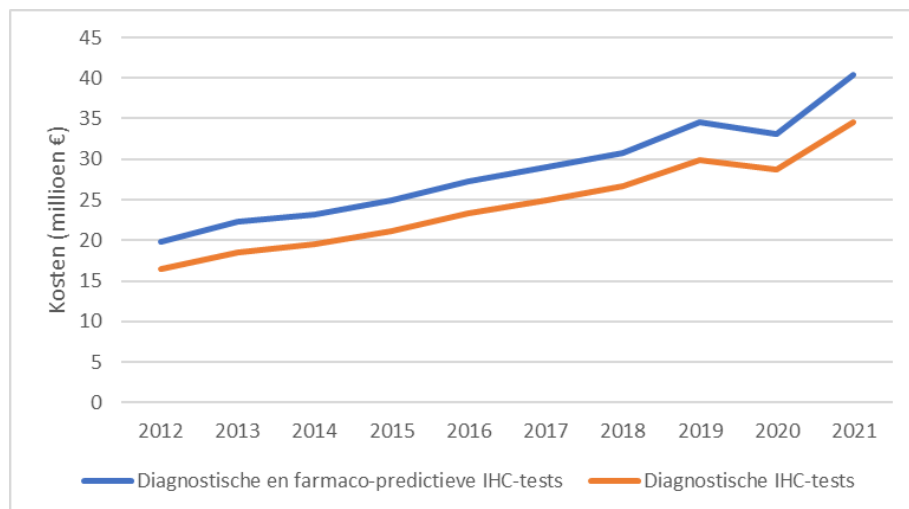


Zoals blijkt uit Figuur 3 volgen de kosten voor de IHC-kleuringen dezelfde trend, met een stijging van 103,6% tussen 2012 en 2021. Deze toename is vier keer zo hoog als de totale toename in de uitgave voor anatomopathologie in dezelfde periode (25,7%). In 2012 waren IHC-kleuringen goed voor 15,6% van de totale uitgaven voor anatomopathologie. In 2021 was dit percentage gestegen tot 25,3%.

^b Het is niet mogelijk om na te gaan in hoeverre de toename in IHC-tests overeenkomt met een toename van het aantal staalafnames. Met de huidige nomenclatuur voor biopsieën kunnen we niet weten hoeveel stalen er per afname werden genomen (ze worden systematisch als één enkel staal beschouwd).



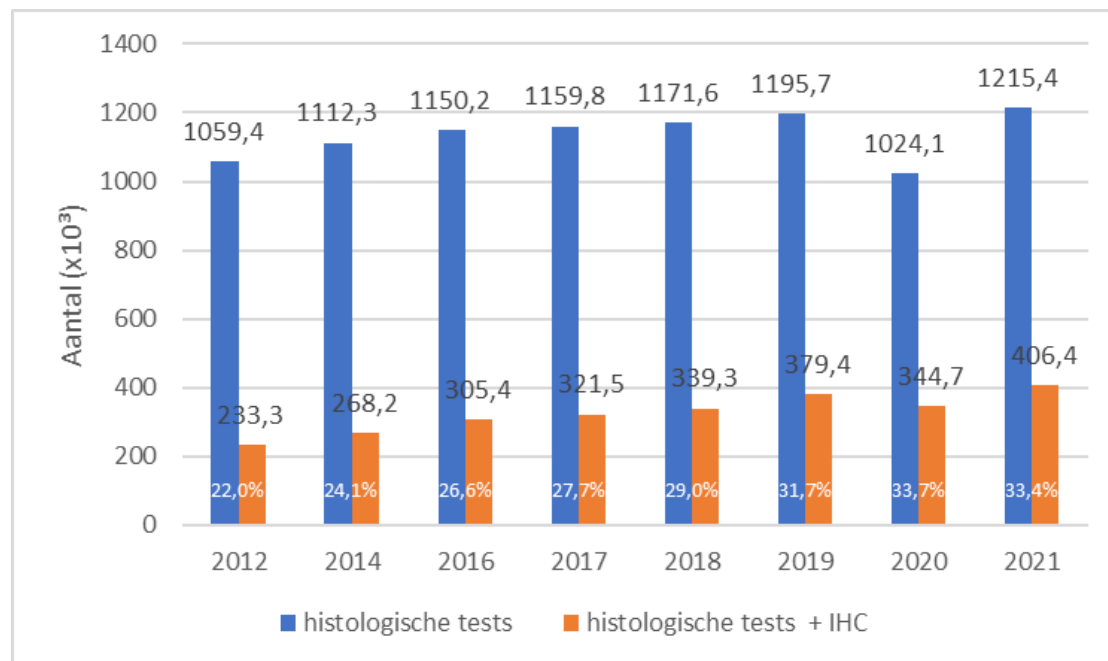
Figuur 3 – Evolutie van de kosten van IHC- kleuringen tussen 2012 en 2021 (PS-gegevens)



Het totale aantal histologische tests (hematoxyline-eosine) op bipten nam in de onderzochte periode toe met 14,7% (van 1059,4 naar 1215,4 x 10³). Ook het aantal bipten waarop een IHC-kleuring werd uitgevoerd nam toe met 74,2% (van 233,3 naar 406,4 x 10³) (Figuur 4). Het **percentage biptieën met IHC** nam toe van 22,0% tot 33,4%, dit is een **stijging van 52%**.



Figuur 4 – Evolutie van het aantal histologische tests (hematoxyline-eosine) op bipten ($\times 10^3$) en het aantal IHC- kleuringen tussen 2012 en 2021 (PS-gegevens)



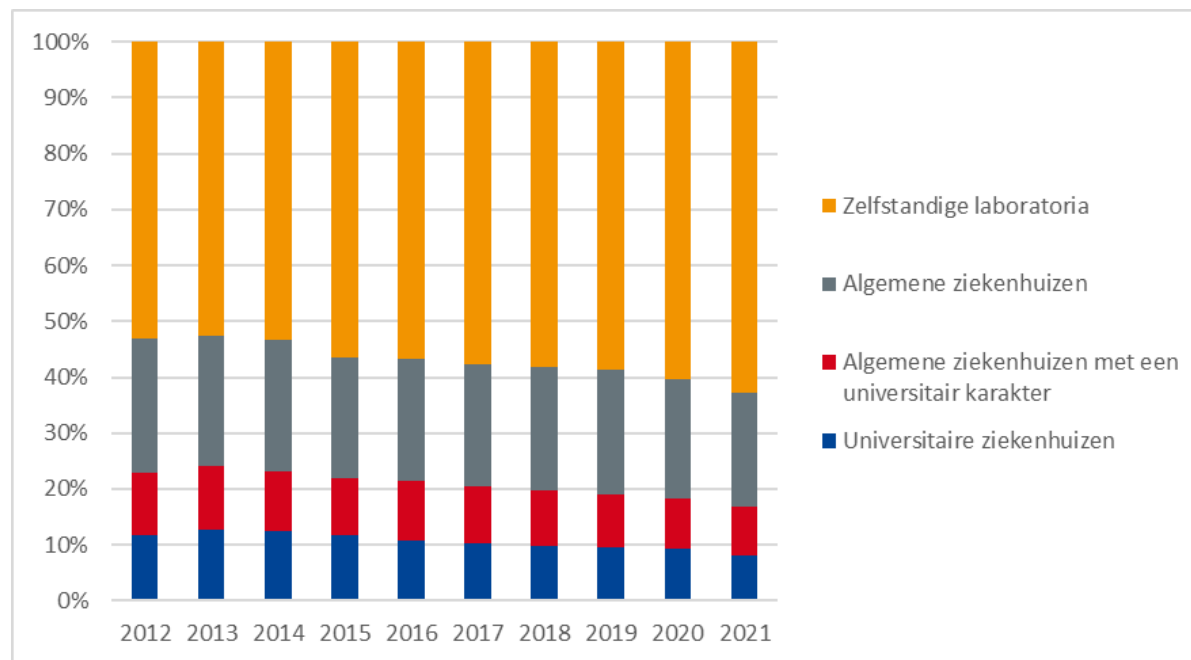


2.1.2. Soorten laboratoria en voorschrijvers

Sommige pathologische laboratoria zijn verbonden aan een ziekenhuis, terwijl andere zelfstandig werken. Als we kijken naar het aantal IHC-kleuringen per laboratorium in de PS, zien we een licht stijgende trend in ziekenhuislaboratoria (universitaire ziekenhuizen +3,3%, algemene ziekenhuizen met een universitair karakter +4,4%, algemene ziekenhuizen +5,6%). Een meer uitgesproken stijging stelden we vast voor IHC-tests uitgevoerd in de zelfstandige laboratoria (+9,4%).

Figuur 5 toont de evolutie van het percentage IHC-kleuringen per type instelling tussen 2012 en 2021.

Figuur 5 – Evolutie van het percentage IHC- kleuringen volgens type instelling (PS-gegevens)





In de periode 2012-2021 werden anatomopathologische onderzoeken die leidden tot een IHC-kleuring vooral aangevraagd door gastro-enterologen, gevolgd door gynaecologen, dermatologen, chirurgen, radiologen, urologen, internisten, longartsen en anatoom- pathologen. Doorheen de tijd daalde het aantal voorschriften van anatoom- pathologen en internisten, terwijl het aantal voorschriften van dermatologen steeg. Deze rangschikking moet wel genuanceerd worden, omdat de patholoog uiteindelijk nog beslist of een **IHC-kleuring relevant is en wordt uitgevoerd**.

2.2. Indicaties voor IHC-kleuringen

Uit de geanonimiseerde **pathologierapporten** van 2019 konden we de belangrijkste indicaties (en biopsielocaties) afleiden waarvoor een IHC-kleuring werd aangevraagd. Voor 2019 waren de top vijf indicaties voor diagnostische IHC-kleuringen **maag-darmkanaal** (veruit het meest talrijk), **borst, huid, long, baarmoederhals 'en andere gynaecologische indicaties' en prostaat** (Tabel 1). Maagdarmbipten alleen al zijn goed voor 38,2% van het aantal IHC- kleuringen, met een totaal van 466.100 kleuringen voor 2019. Sommige kleuringen kunnen wel voor meerdere indicaties worden gebruikt.

Tabel 1 – Belangrijkste biopsieplaatsen voor IHC- kleuringen in 2019 (RIZIV-gegevens)

	Aantal IHC- kleuringen (x10 ³) [95% CI]*	Totaal budget (€ miljoen) [95% CI]*	Meest voorkomende kleuringen
Gastro-intestinaal	466,1 [454,5; 477,8]	11,62 [11,33; 11,91]	<i>H. pylori</i> , CD3, P53, CMV, Ki67, CK
Borst	182,6 [178,0; 187,2]	4,63 [4,52; 4,75]	ER, PR, HER2, Ki67, P63, E-cadherine
Huid	170,1 [165,8; 174,3]	4,06 [3,95; 4,16]	MelanA, Ki67, HMB45, P16, Sox-10
Baarmoederhals	90,9 [88,6; 93,2]	2,19 [2,14; 2,25]	P16, Ki67, <i>H. pylori</i>
Long	63,1 [61,6; 64,7]	1,54 [1,50; 1,58]	TTF1, PD-L1, CK7, P40, ROS -1
Gynaecologie (overige)	54,8 [53,5; 56,2]	1,29 [1,26; 1,32]	p53, ER, P16, Ki67, CD138
Prostaat	47,3 [46,2; 48,5]	0,91 [0,89; 0,93]	P504S, P63, Ck34βE12

*De cijfers zijn gebaseerd op een extrapolatie van de representatieve steekproef van pathologielaboratoriumrapporten van 2019



Onder de **gastro-intestinale biopsieën** werden de meest kleuringen uitgevoerd voor ***Helicobacter pylori*** (*H. pylori*, 2/3 van de gebruikte kleuringen), gevolgd door CD3 (vaak gebruikt voor de diagnose van **coeliakie**). Andere kleuringen (p53, Ki-67, CMV^c, enz.) worden minder vaak gebruikt. De diagnose van *H. pylori* en coeliakie hebben we meer diepgaand geanalyseerd (zie hoofdstuk 3).

Aangezien **de huidige nomenclatuurcodes niet vermelden voor welke indicatie de kleuring wordt uitgevoerd**, vergeleken we deze biopsieplaatsen met de **procedures** uit de **Permanente Steekproef (PS)** tussen 2012 en 2021. In tegenstelling tot de pathologierapporten zijn deze gegevens beschikbaar voor de periode 2012-2021. Voor het jaar 2019 vonden we een goede overeenkomst tussen de twee bronnen (PS en pathologierapporten), en konden we de gegevens van dat jaar gebruiken voor onze analyses (Tabel 2).

Ze stegen naar 53,8%, maar dit kan niet volledig worden toegeschreven aan een toename van het **totale aantal gastro-enterologische procedures**, want deze bedroeg slechts 16,2%. De meest opvallende toename was echter te zien bij de huidbiopsieën (+93,4%).

Als we het aantal IHC- kleuringen voor gastro-intestinale procedures in 2019 bekijken, zien we dat 85% werd uitgevoerd op **biopsieën die tijdens een gastroscopie werden uitgevoerd**. Dit kan een overschatting zijn, omdat gastro-enterologische biopsieën zowel gebeuren bij colonoscopie als bij gastroscopie. Deze twee procedures kunnen tijdens eenzelfde sessie worden uitgevoerd (in 20% van de gevallen in 2019), wat ook een toename is sinds 2012 (toen gebeurde dit in slechts 12% van de gevallen).

^c CMV = cytomegalovirustest

**Tabel 2 – Totaal aantal procedures en procedures met IHC- kleuringen (x10³) tussen 2012 en 2021 (bron: PS)**

	2012	2014	2016	2017	2018	2019	2020	2021	% toename (2012-2019)
Maagdarm (GI)	645,0	687,3	704,5	767	745,7	749,2	628,3	736,9	16,2 %
- Gastroskopie	435,8	431,9	437,1	429,7	410,9	405,4	339,1	394,9	-7,0 %
- Colonoscopie	209,3	255,4	267,5	337,3	334,8	343,9	289,2	342	64,3 %
GI + IHC	152,5	171,0	202,3	216,7	215,6	234,5	204,4	245,5	53,8 %
Huidbiopsieën	175,2	183,7	191,9	193,8	199,9	203,4	186,4	213,8	16,1 %
Huidbiopten + IHC	22,9	25,0	31,2	36,2	40,1	44,3	44,4	53,0	93,4 %
Borstpuncties	51,1	52,6	51,5	51,6	52,8	53,2	51,3	58,5	4,1 %
Borstpunctie + IHC	17,4	18,2	18,6	20,5	21,3	25,4	23,2	24,9	46,0 %
Gynaecologisch	343,4	160,0	164,2	159,7	157,2	163,8	145,3	166,3	-52,3 %
Gynaecologisch + IHC	18,6	18,7	24,1	24,9	25,0	28,2	26,6	33,5	51,6 %
Prostaatbiopsieën	13,2	11,6	13,0	13,4	13,9	13,6	13,1	15,7	2,9 %
Prostaatbiopten + IHC	7,3	7,0	7,8	8,3	9,1	9,9	9,6	12,3	35,6 %
Chirurgie	116,2	119,5	121,2	118,5	122,0	127,3	105,4	123,5	9,5 %
Chirurgie + IHC	8,2	10,7	11,4	12,0	13,8	13,9	11,6	12,4	69,5 %



2.3. Enquête bij Belgische laboratoria

Voor onze enquête bij de Belgische pathologielaboratoria hadden we twee doelstellingen: **de meest frequente indicaties voor IHC-kleuringen bevestigen** en proberen te begrijpen op welke **klinische richtlijnen** deze beslissing gebaseerd is. Onze vragen hadden daarom vooral betrekking op de meest frequente indicaties voor deze kleuringen (en de terugbetaling ervan), en op het bestaan van richtlijnen - of andere beslissingsinstrumenten - die het gebruik van deze testen aanbevelen.

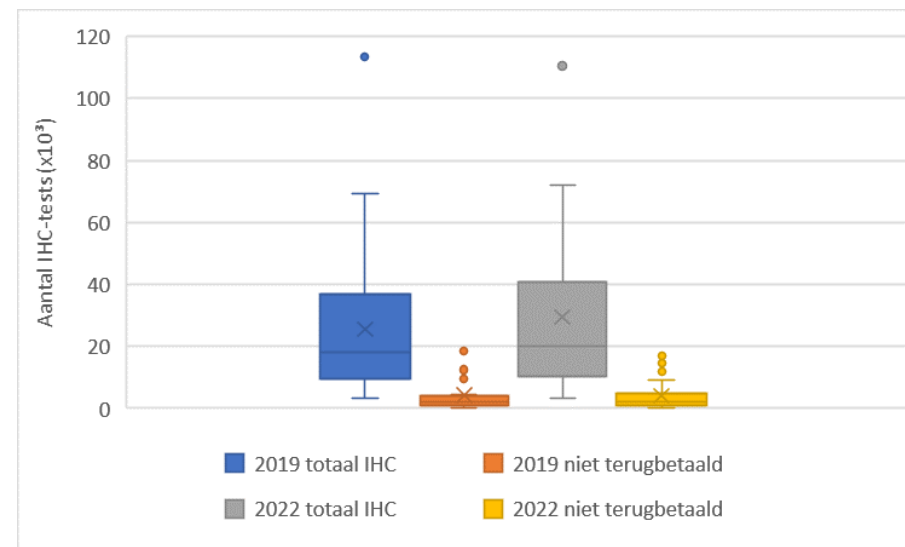
We bezorgden onze enquête aan de 65 Belgische laboratoria die erkend zijn voor IHC-kleuringen, met een respons van 52% (34 antwoorden).

De deelnemende laboratoria voerden in 2019 in totaal 865.365 IHC-kleuringen uit en 998.754 kleuringen in 2022. Dit komt overeen met 71,0% en 75,5% van het totale aantal kleuringen in dezelfde jaren.

2.3.1. Aantal uitgevoerde en terugbetaalde IHC- kleuringen

Figuur 6 toont de verdeling van het totale aantal IHC- kleuringen in 2019 en 2022 in de 34 deelnemende laboratoria, en het aantal dat niet werd terugbetaald.

Figuur 6 – Verdeling van het aantal IHC- kleuringen in 2019 en 2022 in de 34 deelnemende laboratoria





Op de vraag waarom bepaalde IHC- kleuringen niet werden terugbetaald, gaven de deelnemers als belangrijkste reden het **maximum van vier toegestane kleuringen per staal**. Dit maximum werd door de laboratoria in bepaalde situaties als te restrictief beschouwd. Volgens de bevroegde experts en de internationale richtlijnen is het steeds vaker nodig om meer kleuringen uit te voeren om een diagnose te verfijnen, vooral in de oncologie. Uit de enquête bleek dat de laboratoria daardoor zelf bijkomende kleuringen financieren. Dit gold in 2019 voor ongeveer 15% van de IHC-tests, en in 2022 voor 13%.

De terugbetalingscriteria blijken ook onduidelijk te zijn, omdat de interpretaties van de pathologen over de betekenis van staalname uiteenliepen (is het een groep van biopsieën of één enkel weefselstaal?). Dezelfde onduidelijkheid is er over het meer dan één keer terugbetalen van hetzelfde antigeen per 'staal'.

2.3.2. Belangrijkste indicaties

We vroegen de laboratoria om de vijf meest uitgevoerde IHC- kleuringen te rangschikken in volgorde van frequentie.

Het **Ki67-antigeen** wordt door alle laboratoria gebruikt (34/34). Dit is een oncologische indicator om de proliferatie (verspreiding) van tumorcellen in borstweefsel na te gaan. Verder stond in zo goed als alle laboratoria (32 van de 34) **de diagnose *H. pylori*** in de top vijf, wat overeenkomt met onze analyse van de pathologierapporten. Andere genoemde kleuringen waren CKBS (door 22/34 laboratoria), P16 (14/34), CD3 (13/34) en P53 (13/34). Tabel 3 bevat de meest genoemde kleuringen met de gerapporteerde indicaties. Deze resultaten komen overeen met de RIZIV-gegevens van 2019.

Tabel 3 – IHC- kleuringen en overeenkomstige indicaties zoals gemeld door laboratoria

IHC-kleuring	Aantal laboratoria	Vaakst gemelde indicaties
Ki67	34	- Proliferatie-index - Gebruikt om tumoren te classificeren - Baarmoederhalsdysplasie, diagnose borstkanker, melanocytair laesies, neuro-endocriene of slokdarmtumoren
<i>H. pylori</i>	32	- Wordt gebruikt om de diagnose <i>H. pylori</i> te stellen, bij gastritis en maagontsteking, om het beeld dat op histologie te zien is te bevestigen, - Gebruikt om de eradicatie van <i>H. pylori</i> te bevestigen.
CK-BS	22	- Gebruikt om de epitheliale aard (carcinoom) van een tumor te bevestigen als onderdeel van een differentiële diagnose met lymfoom, sarcoom, schildwachtlymfeklieren, enz. - Gebruikt om de aanwezigheid van uitzaaiingen of micrometastasen in schildwachtlymfeklieren op te sporen. - Carcinoom of tumor van de prostaatklier - Gebruikt om resttumor te visualiseren na neoadjuvante therapie
P16	14	- Gebruikt bij cervicale dysplasie, endometriale pathologieën, melanocytair laesies, mesothelioom en gynaecologische tumoren. - Gebruikt om hoog-risico Humaan Papillomavirus op te sporen - Gebruikt om plaveiselcelcarcinomen van het Neus Keel Oor-gebied te classificeren
CD3	13	- Gebruikt om coeliakie te diagnosticeren - Gebruikt voor lymfomen en andere lymfoproliferatieve ziekten
P53	13	- Gebruikt bij dysplasie, eierstokkanker, bepaalde maag-, darm- en leverziekten (Inflammatoire darmziekten, Barrett's slokdarm) en op biopsies van de papil van Vater.



		- Detectie van de P53-mutatie voor het typeren van bepaalde tumoren (bijv. hooggradig ovariumcarcinoom, pancreascarcinoom, urologie)
P63	11	- Gebruikt om de invasiviteit van bepaalde tumoren te beoordelen - Gebruikt om goedaardige, reactieve tumoren, dysplasie en (pre)maligne tumoren te onderscheiden - Gebruikt voor differentiële diagnose van prostaat- of longkanker
Melan-A	4	- Melanocytair laesies - Gepigmenteerde laesies
ER	3	- Prognostische factor voor borstkanker - Gebruikt bij diagnostisch onderzoek om tumoren van borst of gynaecologische oorsprong te onderscheiden
HER2	3	- Prognostische factor voor borst-, maag- en slokdarmkanker
Andere kleuringen	23	

2.3.3. Richtlijnen die werden vermeld om IHC-kleuringen te rechtvaardigen

De deelnemers aan de enquête wezen erop dat IHC-kleuringen onmisbaar zijn geworden voor een effectieve en uitgebreide diagnose in verschillende medische domeinen. Ze waren echter van mening dat er in België duidelijke richtlijnen en protocollen ontbreken, en dat deze ontwikkeld moeten worden om pathologen te ondersteunen bij hun besluitvorming.

De meest geciteerde bronnen zijn:

- De WHO classificatie van tumoren (*Blue books* van de WHO): <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>,
- twee websites die de belangrijkste referenties samenvatten: <https://www.pathologyoutlines.com/> en <https://schaberg.faculty.ucdavis.edu/>,

- naslagwerken over de betrokken aandoeningen,
- congressen, conferenties en geaccrediteerde opleidingen,
- de handleiding *Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications* (vijfde editie, 2019), auteur David J. DABBS, uitgever Elsevier Philadelphia PA USA.

In Sectie 2.2.10 van het wetenschappelijke rapport vindt u een volledige lijst van de aangehaalde bronnen voor bepaalde IHC-kleuringen, en de klinische redenering van de deelnemers.



2.4. Literatuurstudie

We voerden een literatuurstudie uit, en zochten naar richtlijnen, systematische reviews en *Health Technology Assessments* (HTA) over het diagnostische traject bij de twee belangrijkste niet-oncologische indicaties voor IHC-kleuringen, volgens de Belgische administratieve gegevens (diagnose van *H. pylori* en coeliakie), vergeleken met andere verkennende technieken. We namen er ook alle documenten in op die door de deelnemers van onze enquête werden vermeld.

De methodologie en de resultaten van dit literatuuronderzoek worden gedetailleerd beschreven in hoofdstuk 3 van het wetenschappelijke rapport. In het volgende hoofdstuk gaan we dieper in op de twee specifieke gevallen, de diagnose van *H. pylori* en coeliakie.

3. FOCUS OP DE DIAGNOSE VAN *HELICOBACTER PYLORI* EN COELIAKIE

3.1. Diagnose van *Helicobacter pylori*

De diagnose van *Helicobacter pylori* is de **meest frequente indicatie voor niet-oncologische diagnostische IHC- kleuringen** in de Belgische pathologielaboratoria. *H. pylori* is een vrij veel voorkomende bacterie die het slijmvlies van de maag infecteert en daar verschillende pathologieën kan veroorzaken, zoals maag- of duodenale zweren, chronische gastritis, atrofische gastritis en verschillende vormen van maagkanker.

De diagnose kan **invasief worden** gesteld (gastroscopie met biopsie waarop een IHC- kleuringen wordt uitgevoerd) of met **niet-invasieve tests** waarbij bloed, ontlasting of adem worden geanalyseerd (*urea breath test* - UBT). Niet-invasieve tests worden vaak door huisartsen in de eerste lijn aangevraagd.

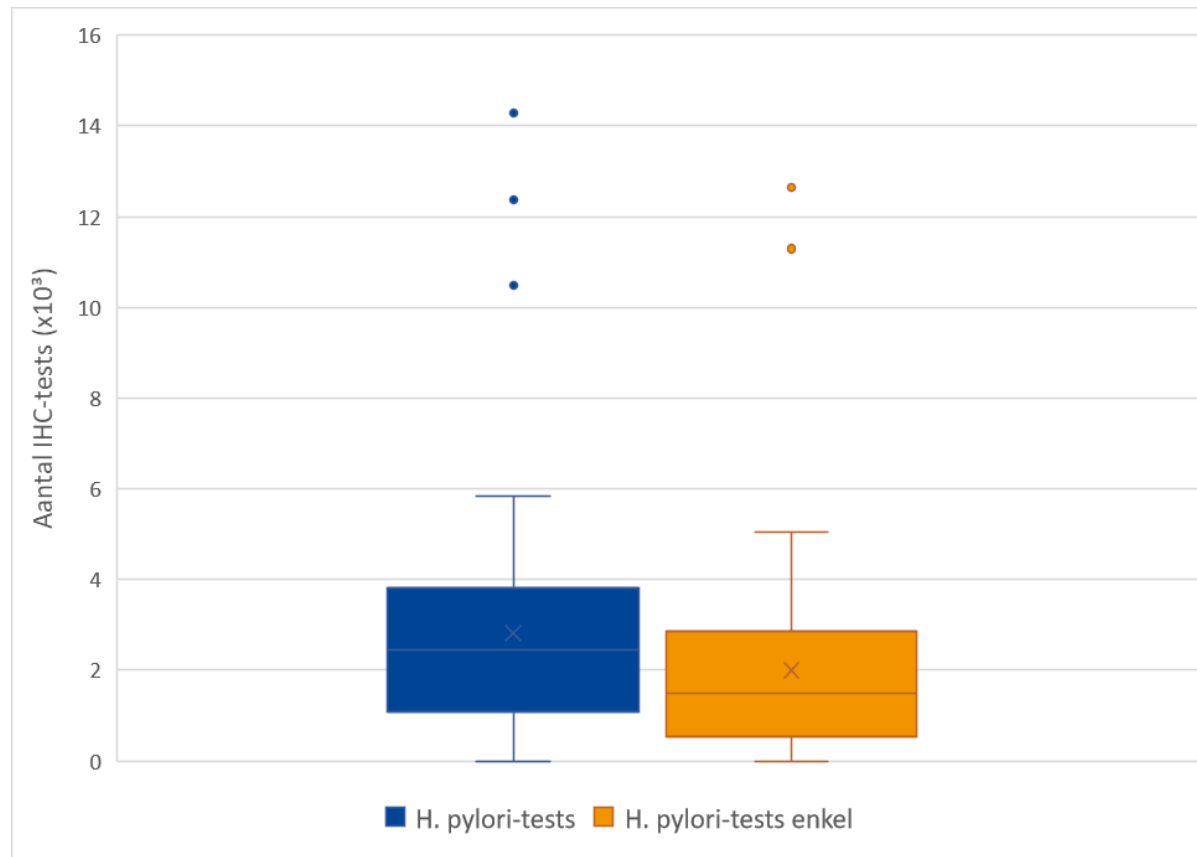
Als de aanwezigheid van *H. pylori* wordt vastgesteld, moet een behandeling worden opgestart om de bacterie uit te roeien. Vervolgens is het belangrijk dat een nieuw onderzoek nagaat of deze behandeling effectief is geweest. *H. pylori* heeft namelijk resistentie ontwikkeld tegen bepaalde antibiotica, waardoor ze moeilijker te behandelen is.

3.1.1. Analyse van de rapporten van pathologielaboratoria

Uit onze analyse van (geanonimiseerde) pathologierapporten uit 2019 blijkt een grote variabiliteit in het gebruik van *H. pylori*-kleuringen (Figuur 7). De mediaan over de 67 laboratoria was 2400. Het mediane aantal *H. pylori*-kleuringen in de 67 laboratoria was 1500. Drie laboratoria gebruiken helemaal geen *H. pylori*-kleuringen. Aan de andere kan zijn er 3 laboratoria die *H. pylori*-kleuringen enkel afzonderlijk uitvoeren, dus niet in combinatie met andere kleuringen.



Figuur 7 – Verdeling van het aantal IHC- kleuringen ($\times 10^3$) voor *H. Pylori* in de 67 laboratoria (2019)

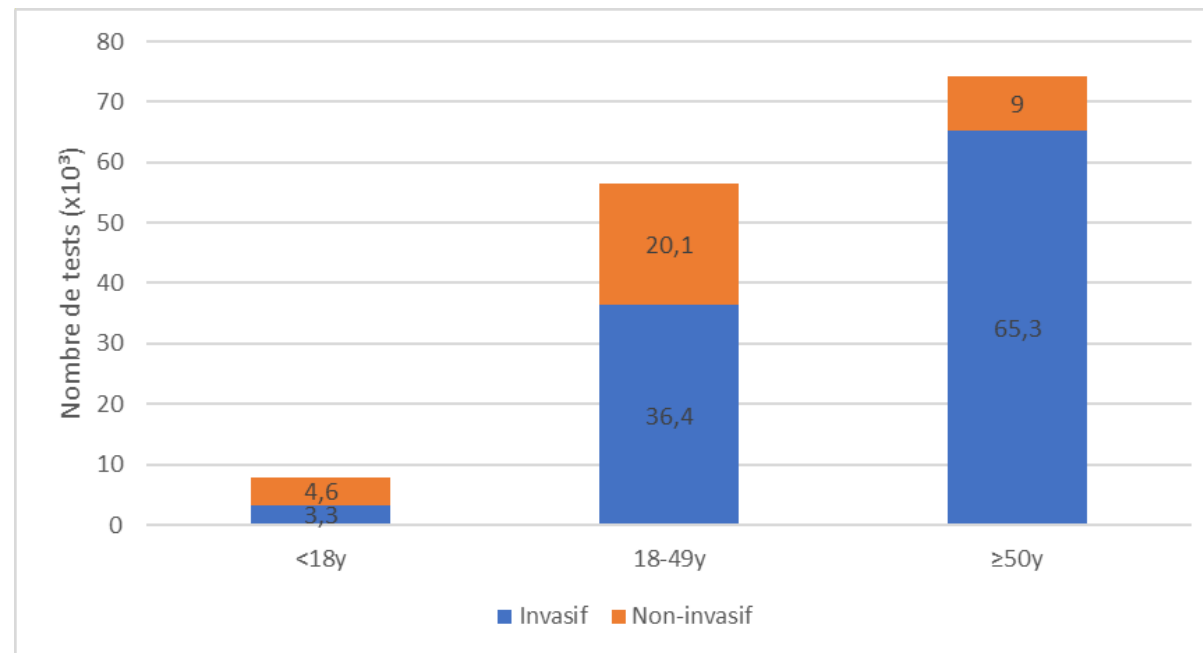




3.1.2. Analyse van de administratieve gegevens

Uit het aandeel van het aantal IHC's voor *H. pylori* in de pathologierapporten, konden we het aantal IHC's voor *H. pylori* per leeftijdsgroep in de PS (enkel) extrapoleren voor 2019. Deze informatie is belangrijk, omdat de richtlijnen over het gebruik van gastroscopie afhangen van de leeftijd van de patiënt, zoals we verder zullen zien. In 2019 was bij patiënten van <18 jaar 58% van de tests niet-invasief, bij patiënten tussen 18 en 49 jaar was 36% niet-invasief, en bij patiënten van ≥50 jaar was dit 12% (Figuur 7).

Figuur 8 – Aantal invasieve en niet-invasieve testen ($\times 10^3$) voor de diagnose van *H. pylori* (2019)





De resultaten van de *H. pylori*-tests (positieve gevallen) worden niet vermeld in de administratieve gegevens van het RIZIV. Daarom leidden we een positief resultaat af van de registratie van de behandelingen die werd gegeven om de bacterie uit te roeien of van de UBT-tests 3 maanden na de behandeling (om na te gaan of de bacterie uitgeroeid was).

Deze aanpak heeft zijn beperkingen, maar kan toch informatie verschaffen over de verhouding tussen een diagnose van *H. pylori* met een invasieve en met een niet-invasieve procedure, samen met hun evolutie in de tijd (2012-2021).

De aanwezigheid van *H. pylori* wordt vooral vastgesteld door invasieve onderzoeken, bij alle leeftijden. Voor de leeftijdsgroep van jonger dan 18 jaar steeg het aandeel positieve gevallen wel na een niet-invasieve procedure van 20% (in 2012) naar 30% (in 2021). Dit gold ook voor de leeftijdsgroep van 18 tot 49 jaar, met een stijging van 10% naar 15%. In de oudere patiëntengroep werden positieve diagnoses dan weer vooral vastgesteld met invasieve onderzoeken.

3.1.3. Enquête bij Belgische laboratoria

We vroegen de laboratoria naar de redenering achter het gebruik van IHC-kleuringen voor de diagnose van *H. pylori*. De meesten wezen vooral op de noodzaak om de aanwezigheid van de bacterie na te gaan, maar gingen niet in op de specifieke keuze van de test. Degenen die de redenen voor hun keuze wel toelichtten, gaven aan dat IHC-kleuringen vooral nuttig zijn als identificatie met standaardkleuring (hematoxyline-eosine - H-E) geen duidelijke resultaten oplevert (bv. bij ontsteking van de mucosa, maar een negatieve H-E-kleuring voor *H. pylori*). Ze wezen er ook op dat *H. pylori*-tests worden uitgevoerd op verzoek van gastro-enterologen en dat IHC internationaal wordt erkend als de standaardmethode voor een effectieve detectie van *H. pylori*-gastritis. Bepaalde deelnemers voegden eraan toe dat de identificatie van *H. pylori* met andere technieken moeilijk is.

Op de vraag naar het bestaan van richtlijnen over het gebruik van IHC-kleuringen voor de diagnose van *H. pylori*, gaven vijftien deelnemers aan dat er geen bestonden, acht waren onzeker en zes vermeldde het bestaan van dergelijke richtlijnen, maar gaven er geen referentie voor. Drie deelnemers gaven specifieke bronnen door, die we, indien relevant, toevoegden aan ons literatuuronderzoek.

3.1.4. Literatuuronderzoek

Zoals reeds gezegd, bestond een deel van ons literatuuronderzoek uit het zoeken naar richtlijnen, systematische reviews en *Health Technology Assessments* (HTA) over de relevantie van de belangrijkste indicaties voor IHC-kleuringen in België (zie hoofdstuk 3 van het wetenschappelijk rapport).

Voor de diagnose van *H. pylori* kunnen we de belangrijkste aanbevelingen uit de internationale richtlijnen als volgt samenvatten:

- Het is algemeen aanvaard dat gastroscopie voorbehouden moet worden voor patiënten ouder dan 50 jaar met symptomen (45-55 jaar afhankelijk van de bron), voor patiënten met alarmerende symptomen (onverklaarde anemie, bloedende maagzweren) en voor iedereen bij wie een conventionele behandeling met maagzuurremmers geen succes had;
- De meeste richtlijnen stellen een leeftijdsgrens voor gastroscopie voor, als er geen waarschuwingssignalen zijn, maar de Belgische richtlijnen laten de keuze aan de arts;
- Na gastroscopie bevelen de meeste richtlijnen geen onmiddellijke IHC-kleuring aan. De Belgische richtlijnen vormen hierop een uitzondering, met een expliciete aanbeveling voor het onmiddellijke gebruik van IHC;
- De meeste richtlijnen bevelen de ureumtest (UBT) aan, om te controleren of de bacteriën zijn uitgeroeid, maar de Belgische richtlijnen laten de keuze aan de arts.



3.2. Diagnose van coeliakie

Volgens de terugbetalingsgegevens van 2019 is de diagnose van coeliakie de **tweede** meest voorkomende **niet-oncologische diagnostische indicatie** voor het gebruik van IHC- kleuringen in België. Coeliakie is een ontsteking van het darmslijmvlies die gepaard gaat met atrofie van de darmvlokken, waardoor bepaalde voedingsstoffen niet goed worden opgenomen. Coeliakie is het gevolg van een immunologische reactie tegen bepaalde antigenen in gluten en uit zich meestal in diarree, gewichtsverlies en buikpijn.

De prevalentie van de ziekte ligt rond de 1% en de incidentie is de afgelopen 50 jaar aanzienlijk gestegen, vooral door een betere diagnose en screening van personen met een hoog risico.

De diagnose is gebaseerd op een **combinatie van klinische, serologische en histopathologische gegevens**. Als de aanwezigheid van bepaalde antilichamen is aangetoond met een serologische test, bevelen de richtlijnen een endoscopie aan met een staalafname van het slijmvlies van de dunne darm. Dit om de aanwezigheid van lymfocytenproliferatie (CD3/CD4/CD8-antigenen) met IHC-kleuring na te gaan, en de diagnose te bevestigen.

Er kunnen ook genetische tests worden uitgevoerd, om te zien of de persoon drager is van de HLA-DQ2- of HLA-DQ8-genen, die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op coeliakie.

De enige mogelijke behandeling is een levenslang strikt glutenvrij dieet. Als de klachten ondanks een glutenvrij dieet aanhouden, kan dit wijzen op refractaire coeliakie.

3.2.1. Gegevensanalyse

Uit onze analyse van de RIZIV-pathologieverslagen blijkt dat het gebruik van CD3/CD4/CD8-antigenen als IHC- kleuringen op de tweede plaats staat bij de gastro-intestinale biopsieën die het vaakst worden uitgevoerd, met **ongeveer 14,2% van het totale aantal kleuringen** in 2019.

Voor de overgrote meerderheid van de diagnoses van coeliakie volstaan **serologische tests**. Uit administratieve gegevens blijkt dat deze in de periode 2012-2019 met 67% zijn toegenomen (gevolgd door een lichte daling tijdens de COVID-pandemie). Het aantal gastroscopieën na serologische tests is in dezelfde periode ook toegenomen (+30%), maar het aandeel IHC-kleuringen op biopsieën is aanzienlijk meer toegenomen (+82%), vooral bij patiënten jonger dan 18 jaar. Gastro-enterologen zijn de belangrijkste voorschrijvers van pathologische onderzoeken, goed voor ongeveer 50% van de kleuringen.

3.2.2. Enquête bij Belgische laboratoria

De IHC-kleuring die in België het vaakst wordt gebruikt om coeliakie te diagnosticeren is de **CD3-antigeenkleuring**, maar deze is niet specifiek, want hij kan ook een test zijn voor lymfoom of een andere lymfoproliferatieve aandoening.

In antwoord op onze vraag of er richtlijnen bestaan voor het gebruik van deze kleuring bij coeliakie, gaf slechts één deelnemer een referentie op, die we opnamen in ons literatuuronderzoek.

We hebben geen preciezere antwoorden gekregen op de vraag waarom laboratoria CD3- kleuringen gebruiken voor de diagnose van coeliakie. Het lijkt het erop dat ze zich baseren op klinische argumenten, op het uitdrukkelijk verzoek van de voorschrijvende arts of op 'interne afspraken'.



3.2.3. Literatuuronderzoek

Zoals hierboven vermeld, bestond een deel van onze literatuurstudie uit het zoeken naar richtlijnen, systematische reviews en *Health Technology Assessments* (HTA) over de relevantie van de belangrijkste indicaties voor het gebruik van IHC-kleuringen in België (zie hoofdstuk 3 van het wetenschappelijk rapport).

Voor de diagnose van coeliakie geven de internationale richtlijnen geen duidelijke aanbevelingen over het type histologisch onderzoek dat moet worden uitgevoerd. Ze bepalen vooral welke onderzoeken wanneer moeten worden uitgevoerd (serologie of endoscopie). Alleen symptomatische patiënten of patiënten met een hoog risico moeten worden getest.

De **eerste stap in de diagnostische aanpak is serologie** (TTG-IgA + totale IgA-waarde). Alle patiënten met een positief serologisch resultaat moeten worden doorverwezen voor endoscopie.

IHC-kleuringen worden specifiek genoemd en erkend als zeer nuttig bij onduidelijke resultaten of bij vermoeden van refractaire coeliakie.

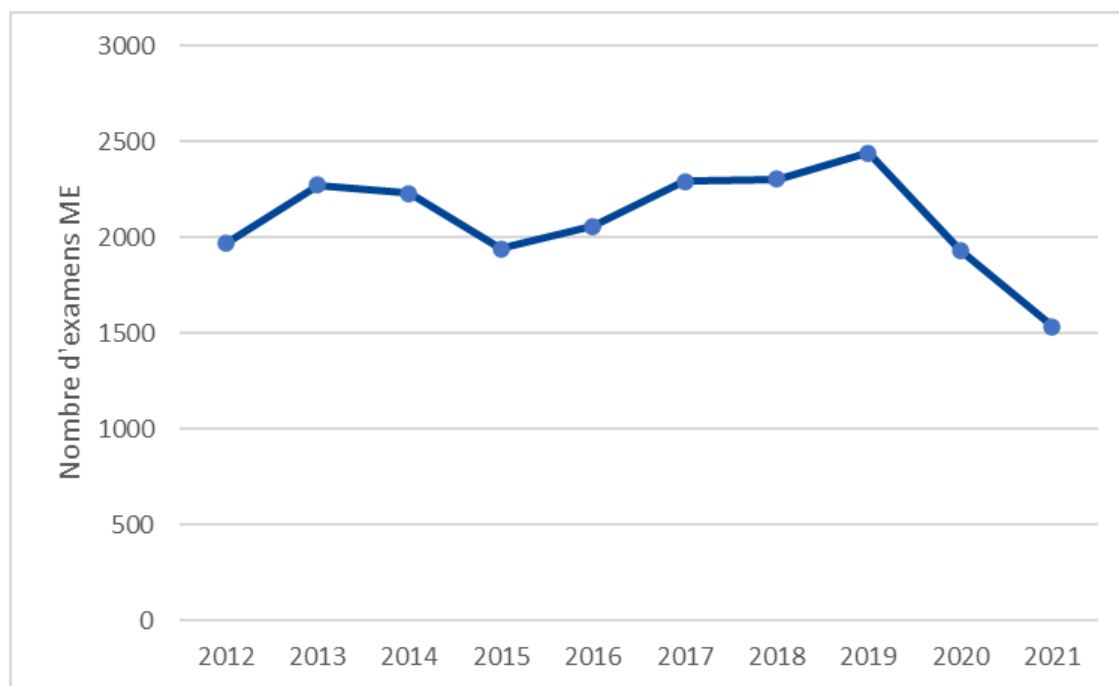
4. GEBRUIK VAN ELEKTRONENMICROSCOPIE

4.1. Analyse van de administratieve gegevens

In België zijn er elf laboratoria erkend voor onderzoek met elektronenmicroscopie (EM). Tussen 2012 en 2021 (Figuur 10) zien we een variabele evolutie in het aantal onderzoeken, met een neerwaartse trend van -22%. Als we de laatste twee pandemische jaren (2020 en 2021) buiten beschouwing laten, zien we echter een stijging met 24% tussen 2012 en 2019. Het is nog niet mogelijk om te voorspellen of de neerwaartse trend van de laatste twee jaar zich zal voortzetten, maar gegevens van voorgaande jaren laten zien dat de cijfers schommelen tussen 2.000 en 2.500 onderzoeken per jaar.

Uit de RIZIV-gegevens blijkt dat er in 2019 in totaal 2432 EM-onderzoeken werden uitgevoerd, wat overeenkomt met diagnoses bij 2355 patiënten, tegen een kostprijs van 813.781,77 euro.

De pathologierapporten geven een uitgebreid overzicht van de medische gebieden, maar vermelden geen specifieke indicatie(s). De meest gemelde indicatiegroepen zijn de diagnose en monitoring van bepaalde nierziekten (vooral glomerulopathieën), diagnose van het syndroom van Ehlers-Danlos, primaire ciliaire dyskinesie en bepaalde myopathieën. Sommige laboratoria lijken specifieke expertise te hebben ontwikkeld in één type pathologie. Het was echter niet mogelijk om de PS-gegevens voor deze laboratoria te gebruiken, vanwege het kleine aantal gevraagde prestaties.

**Figuur 9 – Evolutie van het gebruik van EM tussen 2012 en 2019 (RIZIV-gegevens)**

**Tabel 4 – Soorten stalen onderzocht met EM voor diagnostische doeleinden in België (2019), per laboratorium**

	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 4	Lab 5	Lab 6	Lab 7	Lab 8	Lab 9	Totaal
Nier	26 (2,9%)	0	295 (33,1%)	0	42 (4,7%)	155 (17,4%)	112 (12,6%)	184 (20,7%)	77 (8,6%)	891
Huid	0	0	2 (0,3%)	22 (2,9%)	0	2 (0,3%)	724 (96,2%)	0	3 (0,4%)	753
Neus Keel Oor	0	0	1 (0,4%)	4 (1,6%)	0	241 (97,6%)	1 (0,4%)	0	0	247
Spier	43 (21,7%)	0	4 (2,0%)	23 (11,6%)	0	53 (26,8%)	52 (26,3%)	0	23 (11,6%)	198
Long - Bronchoalveolaire lavage	0	125 (97,7%)	0	0	0	0	3 (2,3%)	0	0	128
Bloedplaatjes	0	0	64 (100%)	0	0	0	0	0	0	64
Sputum (amiodaronvergiftiging)	0	0	0	14 (100%)	0	0	0	0	0	14
Meningioom/hypofyse	0	0	0	35 (68,6%)	0	0	16 (31,4%)	0	0	51
Zenuwweefsel	2 (9,1%)	0	0	3 (13,6%)	0	15 (68,2%)	2 (9,1%)	0	0	22
Totaal	71 (3,0%)	125 (5,3%)	366 (15,5%)	101 (4,3%)	42 (1,8%)	466 (19,7%)	910 (38,4%)	184 (7,8%)	103 (4,4%)	2368

64 onderzoeken (en 2 laboratoria) werden uit de analyse gehaald omdat er te weinig onderzoeken werden uitgevoerd/indicaties werden gegeven (≤ 10) of omdat er geen informatie voorhanden was over de indicaties.



4.2. Enquête bij Belgische laboratoria

In totaal ontvingen we een antwoord van zeven van de elf laboratoria, wat neerkomt op een respons van 64%. De informatie was echter niet altijd even nauwkeurig. De meest frequente indicaties lijken wel overeen te komen met de RIZIV-gegevens, wat wijst op een goede weergave van de klinische praktijk.

Sommige deelnemers meldden dat ze zich baseren op richtlijnen, vooral voor nierpathologieën en ciliaire dyskinesias. Andere domeinen worden beschouwd als zeldzame ziekten, waarvoor geen alternatieve diagnostische aanpak bestaat (behalve voor mitochondriale myopathieën, waarvoor genetische tests als alternatief werden genoemd).

4.3. Literatuuronderzoek

Bij ons literatuuronderzoek gingen we op zoek naar richtlijnen, systematische en niet-systematische reviews en *Health Technology Assessment* (HTA) voor het diagnostische traject voor de vier belangrijkste indicaties voor het gebruik van EM volgens de Belgische administratieve gegevens, in vergelijking met alternatieve verkennende technieken. We bestudeerden ook alle documenten die de door deelnemers aan onze enquête werden vermeld.

De methodologie en resultaten van dit literatuuronderzoek vindt u in hoofdstuk 3.4 van het wetenschappelijke rapport.

4.3.1. Nierziekten en transplantaties

Ons literatuuronderzoek omvatte niet alle nierpathologieën die door biopsie kunnen worden onderzocht, aangezien we geen uitgebreide lijst met *evidence-based* indicaties voor nierbiopsie konden vinden. De studies die we wel vonden, richtten zich op glomerulonefritis, IgM-nefropathie en trombotische microangiopathie in de getransplanteerde nier.

In geval van glomerulaire pathologie of trombotische microangiopathie na transplantatie lijkt EM cruciaal te zijn voor de diagnose, in combinatie met lichtmicroscopie en IHC-tests. We vonden geen richtlijnen die aangeven dat EM in bepaalde gevallen best niet wordt gebruikt, en één (niet-systematische) review over IgM-nefropathie beschouwt EM als een mogelijke diagnostische methode voor deze aandoening.

4.3.2. Primaire ciliaire dyskinesie

Deze zeldzame genetische aandoening tast de structuur en functie van de trilharen in slijmcellen aan. Dat leidt tot frequente ademhalingsproblemen bij kinderen en kan bij volwassenen onvruchtbaarheidsproblemen veroorzaken. Volgens Europese en Amerikaanse richtlijnen is de diagnose gebaseerd op genetische analyse en metingen van stikstofmonoxide in de neus. ME is een van de aanbevolen diagnosetechnieken, maar het is geen eerstelijnsonderzoek en kan daarom als hulpmiddel in specifieke situaties worden gebruikt.

4.3.3. Ehlers-Danlos-syndroom

Het syndroom van Ehlers-Danlos is een groep van erfelijke aandoeningen van het bindweefsel, die leiden tot hypermobiliteit van de gewrichten en kwetsbaarheid van de huid en bepaalde organen. De ernstige vormen kunnen levensbedreigend zijn.

Drie studies (één systematische review en twee niet-systematische reviews) stellen dat de referentietest voor het diagnosticeren van alle subtypes een genetische test is, behalve voor de hypermobiele vorm. Twee subtypes kunnen ook door urineonderzoek worden opgespoord. Alleen wanneer genetische tests geen sluitende resultaten bieden, kan EM nuttig zijn om de diagnose te ondersteunen - maar niet te bevestigen. De artikelen stellen ook dat als een hypermobiele vorm wordt vermoed, de diagnose klinisch moet worden gesteld.



4.3.4. Myopathiën en neuromusculaire aandoeningen

Uit gegevens van het RIZIV en onze enquête bij laboratoria blijkt dat, op drie andere aandoeningen na, EM in België het meest wordt gebruikt voor de diagnose van myopathiën. Myopathiën zijn een heterogene groep van ziekten die zowel erfelijke als verworven genetische aandoeningen omvatten. Ze kunnen zowel op kinderleeftijd als op volwassen leeftijd voorkomen. Over het algemeen veroorzaken ze spierzwakte, stijfheid, pijn of spasmen. Myopathiën kunnen op basis van hun oorzaken ingedeeld worden in verschillende types, waaronder inflammatoire, congenitale, mitochondriale of metabole myopathiën.

Onze zoektocht naar wetenschappelijk bewijs voor diagnostische methoden werd bemoeilijkt omdat er veel verschillende types van deze ziekten bestaan (enkele honderden varianten) en doordat ze zeldzaam zijn. Geen van de drie geïdentificeerde richtlijnen bevatte een diagnostisch algoritme of specifieke aanbevelingen voor EM, en we konden de kwaliteit van slechts één van de drie beoordelen. We kunnen concluderen dat **genetische tests** essentieel zijn geworden voor de diagnose van myopathie, en dat ze vaak relatief vroeg worden gebruikt. Daardoor is het minder nodig om invasieve spierbiopsiën uit te voeren. Pas wanneer er geen genetische afwijking kan worden vastgesteld of wanneer de genetische resultaten onzeker zijn, is een spierbiopsie aangewezen. Een spierbiopsie is ook essentieel om de diagnose te bevestigen bij verdenking op myositis of metabole en mitochondriale myopathiën.

De artikelen wijzen er ook op dat de spierstalen ook beschikbaar moeten zijn voor analyse met andere onderzoekstechnieken zoals IHC, Western blot, enzymatische metingen, genetische analyses, enz. Daarom worden deze onderzoeken best uitgevoerd in gespecialiseerde centra.

5. CONCLUSIE

Deze studie werd uitgevoerd op verzoek van het RIZIV, dat de afgelopen tien jaar een aanzienlijke stijging waarnam van de uitgaven voor twee diagnostische technologieën, IHC-kleuringen en EM-onderzoeken. Het doel van onze studie is om de belangrijkste indicaties voor deze technologieën en de relevantie van hun gebruik op basis van internationale richtlijnen te identificeren, om deze toename te begrijpen.

Onze eerste bevinding is dat er veel hiaten zijn in de gegevens over het gebruik van de twee methoden (ontbreken van indicaties en testresultaten in de Permanente Steekproef (PS), pathologierapporten met details over IHC-kleuringen alleen voor 2019, vrijwillige anonieme enquête bij laboratoria op basis van hun eigen verklaringen). Hierdoor is het moeilijk is om een duidelijk beeld en analyse te krijgen.

Daarom dienen deze leemtes eerst te worden opgevuld, zodat de **transparantie rond het gebruik van deze tests vergroot**, zonder de complexiteit (technisch en/of administratief) te vergroten. Vervolgens kunnen er maatregelen worden genomen om een beter kader te bieden aan deze sector, waar er grote verschillen lijken te zijn.

5.1. Over IHC-kleuringen

In het algemeen is het gebruik van IHC-kleuringen de **afgelopen tien jaar met 70% toegenomen**^d. Deze stijging geldt voor alle onderzochte medische domeinen. Zowel het aantal stalen dat leidt tot (ten minste) één IHC-kleuring als het gemiddelde aantal kleuringen dat op elk staal wordt uitgevoerd, is toegenomen.

De indicatie waarvoor de kleuring wordt gebruikt, **wordt niet geregistreerd** en gegevens over de gebruikte IHC-kleuringen ontbreken (dezelfde kleuring kan voor verschillende indicaties worden gebruikt). Dit zorgt voor een bepaalde onzekerheid over het gebruik van de kleuringen.

^d Een berekening, die rekening houdt met de veroudering van de bevolking, leidt tot een vergelijkbare toename (66,7%).



De belangrijkste voorschrijvers van IHC-kleuringen zijn gastro-enterologen, (gevolgd door gynaecologen, dermatologen, chirurgen en radiodiagnostische specialisten), maar de uiteindelijke keuze van de testmethode ligt bij de patholoog.

Voor de twee niet-oncologische indicaties die we in detail analyseerden, moeten de drie volgende punten in de komende jaren de nodige aandacht krijgen:

Keuze tussen invasieve en niet-invasieve onderzoeksmethoden:

De richtlijnen voor **het diagnosticeren van *H. pylori*** bevelen aan om prioriteit te geven aan niet-invasieve screeningsmethoden (UBT of stoelganganalyse) voor de volwassenen (tussen 45 en 60 jaar oud, afhankelijk van de bron) wanneer er geen waarschuwingssignalen zijn.

Uit onze analyse blijkt dat ongeveer 64% van de mensen bij wie in 2019 een IHC-test op *H. pylori* werd uitgevoerd, een invasieve test (gastroscopie) onderging. Van deze groep was 41,6% tussen de 18 en 49 jaar oud. Dit lijkt een significant deel, hoewel we geen conclusies konden trekken over de geschiktheid van deze tests, bij gebrek aan informatie over de waarschuwingssignalen. Daarom moet in de toekomst aandacht worden gegeven aan deze leeftijdsgroep. Positief is dat het aandeel gastroscopieën bij patiënten jonger dan 50 jaar licht lijkt af te nemen (met 10% tussen 2012 en 2019, COVID-jaren niet meegerekend).

Voor de diagnose van coeliakie bevelen alle richtlijnen eerst een serologische test aan bij mensen met symptomen of die een hoog risico op de ziekte lopen. Een gastroscopie is pas aangewezen na een positieve bloedtest. Volgens de literatuur wordt een IHC- kleuring van de bipten die dan worden genomen, aanbevolen bij onduidelijke resultaten of bij refractaire coeliakie en voor de classificatie ervan.

Uit de gegevens blijkt dat het aantal serologische testen tussen 2012 en 2021 toenam, maar dat slechts een klein deel ervan binnen 3 maanden werd gevolgd door een gastroscopie. Er lijkt ook een toename te zijn van het aantal gastroscopieën na serologische testen. Gemiddeld 76% (2019) van de gastroscopieën resulteert in (ten minste) één IHC-kleuring. Omdat de resultaten van deze gastroscopieën of IHC- kleuringen niet beschikbaar zijn,

konden we niet weten hoeveel patiënten een positieve diagnose kregen in de periode van onze studie.

Uit de literatuur blijkt dat coeliakie over het algemeen ondergediagnosticeerd wordt en dat het aantal diagnostische tests de komende jaren waarschijnlijk aanzienlijk zal toenemen. Het is dan ook interessant om het gebruik van IHC-kleuringen ervoor te overwegen.

***H. pylori*-eliminatie tests**

Richtlijnen voor de behandeling van *H. pylori* specificeren dat **de uitroeiing ervan moet worden bevestigd door een UBT-test**, maar veel deelnemers aan ons onderzoek meldden dat ze hiervoor een invasief onderzoek met biopsie en een IHC- kleuring uitvoeren. Uit onze analyse van de gegevens blijkt ook dat een behandeling tegen *H. pylori* vaak binnen de drie maanden wordt gevolgd door een gastroscopie, wat kan wijzen op onjuiste controles op de uitroeiing van de bacterie. Bij gebrek aan gegevens over de indicaties en resultaten van de tests konden we echter niet nagaan of dit inderdaad het geval is, of dat het gaat over patiënten met andere indicaties voor gastroscopie. Ook dit punt moet nader worden onderzocht.

Systematisch gebruik van IHC- kleuringen, vooral voor *H. pylori*

Uit ons literatuuronderzoek blijkt dat de richtlijnen voor *H. pylori* en coeliakie zich vooral richten op de beslissing om al dan niet een gastroscopie uit te voeren en zelden vermelden welke test moet worden uitgevoerd, of enkel de opties weergeven. Als ze een IHC-kleuring wel degelijk aanbevelen, wijzen ze erop ze dat **dit onderzoek nooit systematisch nodig is**. Voor de diagnose van *H. pylori* moet de test worden voorbehouden als het conventioneel histologisch onderzoek onduidelijke resultaten oplevert en bij coeliakie is de toegevoegde waarde beperkt tot gevallen die onduidelijk zijn en/of waarvan wordt vermoed dat ze refractair zijn. Er was slechts één uitzondering: het Belgische consensusrapport van 2023 over de behandeling van *H. pylori*, dat het systematische gebruik van IHC-tests aanbeveelt.



Op dit moment is het moeilijk na te gaan of deze richtlijnen in de praktijk worden opgevolgd, vanwege de beperkte beschikbare gegevens. Sommige deelnemers aan onze enquête gaven aan dat ze routinematig IHC-tests gebruiken voor de diagnose van *H. pylori* vanwege de hoge nauwkeurigheid en uit angst om positieve gevallen te missen. Uit de administratieve gegevens van 2019 blijkt dat IHC-tests werden uitgevoerd op 52,6% van alle gastroscopieën van dat jaar. Dit kan aantonen dat een systematisch gebruik niet algemeen is, zelfs als er de variaties tussen de laboratoria groot zijn, zoals onze analyse aantoont.

De geïnterviewde experts wezen erop dat een alternatief voor een IHC-test voor de detectie van *H. pylori* een Giemsa-kleuring is, maar dat deze minder nauwkeurig is en dat de resultaten langer op zich laten wachten. Om die reden heeft de praktijk een voorkeur voor IHC-tests. Daarnaast is een Giemsa-kleuring financieel minder aantrekkelijk voor laboratoria.

De richtlijnen voor *H. pylori* en coeliakie van hoge of gemiddelde kwaliteit richten zich op de beslissing om al dan niet een gastroscopie uit te voeren (invasieve of niet-invasieve methode). De richtlijnen over de vraag of er wel of niet IHC-testen moeten worden uitgevoerd, zijn van matige kwaliteit (volgens de AGREE-tool).

5.2. Over elektronenmicroscopie

Elektronenmicroscopie (EM) wordt in België enkel in een aantal laboratoria en voor een beperkt aantal indicaties uitgevoerd. Onze analyse van de literatuur laat niet toe om te besluiten in welke mate het huidige gebruik ervan adequaat is, want er waren maar zeer weinig artikels over het onderwerp en gegevens over het (kleine) aantal onderzoeken dat in Belgische laboratoria wordt uitgevoerd ontbraken.

- Nierbiopten zijn veruit de meest onderzochte stalen, gevolgd door biopten van huid, NKO-slijmvlies en spierweefsel. Voor **nierziekten** lijkt

EM cruciaal te zijn voor de diagnose van bepaalde aandoeningen, vooral bij glomerulopathieën. Ons literatuuroverzicht omvat echter niet alle mogelijke pathologieën die met biopsie kunnen worden onderzocht, omdat er geen uitgebreide lijst bestaat van *evidence-based* indicaties voor nierbiopsie.

- Voor de diagnose van **(neuro)musculaire pathologieën**, lijkt EM plaats te hebben gemaakt voor genetische tests, die essentieel zijn geworden voor de diagnose van myopathie. EM behoudt echter een centrale rol bij de diagnose van metabole en mitochondriale myopathieën en myositis, en als genetische resultaten onzeker zijn. Er werd ook gewezen op het belang van de expertise van de laboratoria die deze tests uitvoeren.
- Voor de diagnose van **ciliaire pathologieën** melden richtlijnen van hoge kwaliteit dat EM integraal deel uitmaakt van de diagnose van primaire ciliaire dyskinesie, hoewel het geen eerstelijns onderzoek is. De gegevens laten niet toe om te bepalen of het huidige gebruik van EM voor de diagnose van deze aandoening overeenkomt met een tweedelijns onderzoek. Een audit over dit onderwerp is nodig om de vraag over de relevantie ervan in België te beantwoorden. Het onderzoek van de ciliaire functie in NKO-slijmvlies wordt bijna uitsluitend in één enkel laboratorium uitgevoerd.
- Het grote aantal huidbiopten dat voor de **diagnose van het Ehlers-Danlos syndroom** door één laboratorium wordt onderzocht, roept vragen op. De diagnose van dit zeldzame syndroom is namelijk gebaseerd op klinische criteria en genetische analyses. EM kan wel als back-up worden gebruikt wanneer deze onderzoeken geen uitsluitel geven. Het grote aantal onderzoeken van huidbiopsieën in één enkel laboratorium kan verklaard worden door een centralisatie van alle gevallen die niet met een genetische analyse worden gediagnosticeerd, maar het kan ook wijzen op buitensporig gebruik.



■ AANBEVELINGEN^e

Aan het RIZIV:

Specifiek voor IHC:

Inzake gegevensregistratie en de huidige nomenclatuur:

- Onze studie toont een gebrek aan transparantie over het gebruik van diagnostische IHC-kleuringen. Om na te gaan of IHC-kleuringen in België op een gepaste manier worden gebruikt, zou het opvullen van de lacunes door de registratie van talrijke bijkomende gegevens echter te complex en ontoereikend zijn. De lijst met verschillende mogelijke kleuringen is immers lang. Sommige kleuringen kunnen voor meerdere indicaties worden gebruikt, en op eenzelfde staal kunnen verschillende kleuringen worden uitgevoerd. Bovendien evolueert alles snel in het domein.
- Toch moet een registratie van de specifieke kleuringen en de biopsieplaats in de facturatie worden aangemoedigd. Dit zou het opvolgen van het gebruik (bv. evoluties doorheen de tijd) vergemakkelijken. Deze gegevens zijn in de meeste laboratoria al beschikbaar via hun softwaresysteem. Een koppeling tussen deze variabelen en de facturatiegegevens moet worden vergemakkelijkt, zodat het RIZIV over deze informatie kan beschikken.
 - Een automatisering van deze registratie moet worden aangemoedigd, om meer complexiteit te voorkomen.
- De regels voor het gebruik van IHC-kleuringen in de nomenclatuur zijn momenteel moeilijk te interpreteren en worden daarom best aangepast. Op basis van ons onderzoek kunnen we als voorbeeld geven:
 - een duidelijke definitie van 'staal' geven (bv. groep van biopsieën of 1 enkel weefselstaal).
 - Verduidelijken of voor eenzelfde antigeen meer dan één terugbetaling mogelijk is per 'staal'.

Inzake de gepastheid van het gebruik van IHC- en EM-diagnoseonderzoek:

- De analyse van de administratieve databanken over het gebruik van diagnostische IHC-kleuringen en EM-onderzoek laat niet toe om de gepastheid van het gebruik (of afwijkingen van goede praktijken) te beoordelen. Hiervoor kan een audit van de diagnostische trajecten voor de

^e Het KCE blijft als enige verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



meest voorkomende IHC- en EM-indicaties worden uitgevoerd (bv. door de Eenheid Audit Ziekenhuizen van het RIZIV).

- Rekening houdend met de resultaten van ons onderzoek, moeten deze audits worden voorafgegaan door de ontwikkeling van kwalitatief hoogwaardige richtlijnen (zie verder in *aanbevelingen aan de experts in de betrokken domeinen*).
- Op basis van de audit kan de relevantie en haalbaarheid van nieuwe indicatoren voor een 'manifeste afwijking van goede medische praktijken' worden onderzocht (bv. gastroscopie zonder voorafgaande positieve serologische test om coeliakie te diagnosticeren).
- Indicaties/gebruik waarbij IHC niet terugbetaald wordt (ongeveer 13%) moeten in detail bestudeerd worden, om de oorzaken te vinden en om na te gaan of er nieuwe codes aangemaakt moeten worden die meer tests voor specifieke indicaties en in bepaalde omstandigheden toelaten.
- Een vast tarief voor diagnoses met frequente indicaties (bv. een pilootstudie met *H. pylori*?), onafhankelijk van de gebruikte testmethoden, kan overwogen worden.
 - Een kostenevaluatie viel echter buiten het bereik van deze studie; er zou dus een gedetailleerde kostenberekening moeten worden uitgevoerd om een billijk forfaitair tarief te bepalen. De verschillende wetenschappelijke verenigingen van de experts dienen bij de gesprekken te worden betrokken.

Aan de experts in de betrokken domeinen:

- Voor een meer coherent gebruik van IHC en EM in België, moeten er richtlijnen van hoge kwaliteit worden opgesteld voor de meest betrokken medische domeinen waar ze momenteel ontbreken. We bevelen aan op de volgende domeinen te focussen:
 - Het gebruik van IHC bij de twee indicaties die het onderwerp waren van onze grondige analyses (d.w.z. *H. pylori* en coeliakie).
 - Het gebruik van EM bij de diagnose van het syndroom van Ehlers-Danlos.
- In deze richtlijnen moet zoveel mogelijk worden gespecificeerd onder welke omstandigheden en in welke gevallen IHC en EM een toegevoegde waarde hebben ten opzichte van andere analysemethoden.
 - Het volledige diagnostische traject moet in de richtlijnen worden meegenomen, bv. voor *H. pylori* betekent dit aanbevelingen over de indicaties voor gastroscopie, over wanneer en in



welke situaties IHC moet worden gebruikt in plaats van histochemische methoden, en over de meest geschikte methoden voor het monitoren van de eliminatie van de bacterie).

- Werkgroepen van experts en patiënten vertegenwoordigers dienen te worden opgericht.
- Voor *H. pylori* kan het Belgische consensusrapport dienen als een startpunt voor overleg. Het wordt best omgevormd tot een klinische richtlijn van hoge kwaliteit, met behulp van gepaste, internationaal gevalideerde methoden.
- Er moeten campagnes worden overwogen om de richtlijnen te verspreiden en voor sensibilisering, om het gebruik ervan te bevorderen in de belangrijkste medische domeinen waarvoor ze werden opgesteld.

Aan het RIZIV:

Specifiek voor elektronenmicroscopie:

- Voor bepaalde indicaties (bv. glomerulaire pathologieën, primaire ciliaire dyskinesie) wordt de opname van EM in het diagnostische pad (hoewel niet noodzakelijk in de eerste lijn) ondersteund door een bepaalde (weliswaar beperkte) hoeveelheid wetenschappelijk bewijs dat we konden identificeren. Op basis hiervan bevelen we geen wijziging van de huidige terugbetaling aan.
- Voor de diagnose van het Ehlers-Danlos syndroom lijkt het (beperkte) wetenschappelijke bewijs het gebruik van genetische tests als referentie te ondersteunen. We bevelen aan om de literatuur zorgvuldig te volgen en de terugbetaling regelmatig in vraag te stellen.



Titel:	Diagnostische immuunhistochemie en elektronenmicroscopie in België - Samenvatting
Auteurs:	Lorena San Miguel (KCE), Christophe de Meester (KCE), Elena Costa (KCE), Claudia Schönborn (KCE)
Projectfacilitator:	Els Van Bruystegem (KCE)
Informatiespecialist:	Nicolas Fairon (KCE)
Data-extractie, transformatie en upload (ETL):	Cécile Camberlin (KCE)
Redactie synthese:	Karin Rondia
Review:	Sophie Gerkens (KCE), Vicky Jaspers (KCE), Bénédicte Vos (KCE)
Externe experts en stakeholders:	Marc Bossens (RIZIV – INAMI - Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering – Institut national d'assurance maladie-invalidité), Romaric Croes (Belgian Society of Pathology), Olivier Delhove (SYNLAB Belgium), Annemie Dereymaeker (RIZIV – INAMI), Christine Galant (Cliniques universitaires Saint-Luc), Krista Goorts (RIZIV – INAMI), Martin Lammens (UZA - Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain), Francesco Puleo (CHIREC Site Delta), Roberto Salgado (ZNA - Ziekenhuis Netwerk Antwerpen, GZA - Gasthuis Zusters Antwerpen ziekenhuis), Stefan Teughels (Domus Medica), Philippe Volcke (RIZIV – INAMI)
Externe validators:	Gianmarco Contino (University of Birmingham, Verenigd Koninkrijk), Edwin Heeregrave (Zorginstituut Nederland, Nederland), Pascale Quatresooz (Centre Hospitalier Universitaire de Liège)
Acknowledgements:	We zouden graag Joris Arts (Sint-Lucas VZW), Pamela Baldin (UCL, hôpital St Luc), Elettra Bianchi (CHU Liège), Amélie Dendooven (UZ Gent), Devriese Stephan (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Valérie Lindecker (HAS - Haute Autorité de Santé, Frankrijk), Sien Ombelet (KCE), Célia Primus-de Jong (KCE) bedanken voor hun bijdrage aan deze studie, alsook alle deelnemers aan onze online enquêtes.
Belangverklaring KCE:	Het KCE is een federale instelling die gefinancierd wordt door het RIZIV, de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu en de Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. De opdracht van het KCE bestaat erin beleidsmakers te adviseren over beslissingen in verband met gezondheidszorg en ziekteverzekering op basis van wetenschappelijk en objectief onderzoek. Het moet de best mogelijke oplossingen identificeren en benadrukken, binnen het kader van een toegankelijk gezondheidszorgsysteem van hoge kwaliteit, rekening houdend met de groeiende vraag en de budgettaire beperkingen.



Het KCE heeft geen belangen in bedrijven (commercieel of niet-commercieel, d.w.z. ziekenhuizen en universiteiten), verenigingen (d.w.z. beroepsverenigingen, vakbonden), individuen of organisaties (d.w.z. lobbygroepen) die positief of negatief beïnvloed zouden kunnen worden (financieel of op een andere manier) door de implementatie van de aanbevelingen. Alle experts die betrokken waren bij het opstellen van het rapport of bij het peer review proces hebben een belangenverklaring ingevuld. Informatie over mogelijke belangenconflicten is gepubliceerd in het colofon van dit rapport. Alle leden van het KCE-expertsteam vullen jaarlijks een belangenverklaring in en nadere details zijn op verzoek verkrijgbaar.

Externe verklaarde belangen:

Alle experts en belanghebbenden die voor dit verslag zijn geraadpleegd, zijn geselecteerd vanwege hun betrokkenheid bij het Diagnostische immuunhistochemie en elektronenmicroscopie in België veld. Als zodanig is het mogelijk dat elk van hen tot op zekere hoogte een onvermijdelijk belangenconflict heeft.

Lay-out:

Joyce Grijseels

Disclaimer:

- De externe experts werden geraadpleegd over een (voorlopige) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden besproken tijdens de vergaderingen. Ze zijn geen co-auteurs van het wetenschappelijke rapport en waren het niet noodzakelijk eens met de inhoud ervan.
- Vervolgens werd een (definitieve) versie voorgelegd aan de validators. De validatie van het rapport was het resultaat van een consensus of meerderheid van stemmen onder de validators. De validators zijn geen co-auteurs van het wetenschappelijke rapport en niet alle drie waren ze het noodzakelijkerwijs eens met de inhoud ervan.
- Uiteindelijk is dit rapport goedgekeurd unaniem door de Raad van Bestuur ([zie http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur](http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur)).
- Het KCE blijft als enige verantwoordelijk voor eventuele fouten of weglatingen en voor eventuele aanbevelingen aan de overheid.

Projectnummer	2021-01-HTA
Publicatiedatum:	30 mei 2024, 2 nd print : 26/08/2024
Domein:	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH :	Immunohistochemistry ; Microscopy, Electron ; Diagnosis ; Helicobacter pylori ; Celiac Disease
NLM classificatie:	QY 250
Taal :	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)



Wettelijk depot:

D/2024/10.273/31

ISSN:

2466-6440

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-publicaties>.



Hoe kan dit rapport worden geciteerd?

San Miguel L, de Meester C, Costa E, Schönborn C. Diagnostische immuunhistochemie en elektronenmicroscopie in België - Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Expertisecentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2024. Verslagen KCE 384As. DOI: <https://doi.org/10.57598/R384AS>.

Dit document kan worden gedownload van de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.